

Tumores de ovario: índices de riesgo de malignidad y modelo ADNEX de IOTA. Opciones diagnósticas sin tecnología *doppler*

Drs. Linder Díaz¹, Manuel Santos², Belkys Zambrano³, Daniel Omaña⁴, Ana Carrocci⁵.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar y validar la utilidad del rendimiento diagnóstico de diferentes índices de riesgo de malignidad y del modelo ADNEX, en la discriminación de tumores ováricos malignos de benignos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, entre enero 2002 y diciembre 2006.

Métodos: Investigación descriptiva y retrospectiva. Muestra: 227 pacientes con tumores ováricos (68 malignos y 159 benignos). Por observación, se aplicó instrumento de recolección con datos de identificación y antropométricos, estado menopáusico, características ecográficas de tumores, niveles séricos de CA-125, reporte de biopsia intraoperatoria y anatomía patológica definitiva, y estadio según FIGO. La información fue organizada en una base de datos, se utilizó SPSS 22.0,

Resultados: Variables únicas con mayor área bajo la curva fueron ecografía 0,789 (IC95 % 0,720-0,858) y CA125 0,749 (IC95 % 0,677 -0,822). Los índices de riesgo de malignidad presentaron áreas bajo la curva entre 0,875 (IC95 % 0,824-0,926) para 1 y 0,840 (IC95 % 0,778-0,902) para el H2M. Nuevos puntos de corte fueron propuestos para los índices riesgo de malignidad. Modelo ADNEX: sensibilidad 92,64 %, especificidad 83,64 %, valor de predicción positivo 70,78 %, valor de predicción negativo 96,37 %, exactitud 86,34 %, LR+ 5,66, LR- 0,08 y Odds ratio diagnóstica 64,48.

Conclusiones: Modelo ADNEX es muy útil para discriminar tumores de ovarios malignos de benignos. Los índices de riesgo de malignidad siguen siendo una opción con rendimiento diagnóstico superior a los componentes de su fórmula aisladamente. Modelo ADNEX no resultó ser útil para discriminar entre los diferentes subtipos de tumores ováricos malignos.

Palabras clave: Índice riesgo de malignidad, Tumor ovárico, Cáncer, Ovario, Modelo ADNEX, Ecografía, CA125.

SUMMARY

Objective: To evaluate and validate the usefulness of the diagnostic performance of different MRI and ADNEX model in the discrimination between malignant and benign ovarian tumors of the University Hospital Autonomous Institute of the Andes from January 2002 to December 2006.

Methods: Descriptive and retrospective research. Sample: 227 patients with ovarian tumors (68 malignant and 159 benign). For observation, there was applied an instrument of compilation of identification and anthropometric data, menopausal status, ultrasound characteristics of tumors, serum levels of CA-125, intraoperative biopsy and definitive pathological anatomy, and stage according to FIGO. Data were organized in a database, SPSS 22.0 was used, obtaining absolute numbers, percentages, averages, medians, standard deviation, confidence intervals and areas under the curve (AUC) of univariate and multivariate analyzes. Tables and figures were used for results, considering statistical significance $p < 0.05$.

Results: Unique variables with higher AUC were ultrasound 0,789 (95%CI 0,720-0,858) and CA125 0,749 (95%CI 0,677 -0,822). MRI showed AUC between 0,875 (IC95% 0,824-0,926) for MRI 1 and 0,840 (IC95% 0,778-0,902) for MRI H2M. New cutoff points were proposed for MRIs. ADNEX model: sensitivity 92,64%, specificity 83,64%, VPP 70,78%, NPV 96,37%, accuracy 86,34%, LR + 5,66, LR - 0,08 and diagnostic odds ratio 64,48.

Conclusions: ADNEX model is very useful to discriminate malignant ovarian tumors of the benign. MRI remains an option with diagnostic performance superior to the components in isolation of its formula. ADNEX model was not found to be useful for discriminating between different subtypes of malignant ovarian tumors.

Key words: Risk index of malignancy, Ovarian tumor, Cancer, Ovary, ADNEX model, Ultrasound, CA125.

¹Médico Obstetra-Ginecólogo. ULA. Mérida-Venezuela. Ecografía Gineco-Oncológica. CUN. Pamplona-España. Centro Clínico Quirúrgico CARALI II. Barquisimeto, Venezuela. ²Médico Obstetra-Ginecólogo. ULA. Mérida-Venezuela. Oncólogo-Ginecólogo y PhD. UAB. Barcelona-España. Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología de ULA. ³Médico Obstetra-Ginecólogo. ULA. Mérida-Venezuela. Centro Clínico Quirúrgico CARALI II. Barquisimeto, Venezuela. ⁴Médico Obstetra-Ginecólogo. ULA. Mérida-Venezuela. Unidad Clínica La Magdalena. Barrancabermeja, Colombia. ⁵Médico Obstetra-Ginecólogo. ULA. Mérida-Venezuela. Médico Adjunto Obstetra-Ginecólogo. IAHULA. Ecosonografista del Departamento de Obstetricia y Ginecología. IAHULA.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario representa el mayor desafío clínico de todos los tumores ginecológicos. La sospecha de malignidad conlleva a preparativos complejos y que necesariamente aumentan el costo de la intervención y la estancia hospitalaria de la paciente. Además, la

sospecha injustificada de malignidad implicará, en ocasiones, la innecesaria referencia de las pacientes a centros especializados, con las consecuencias económicas y psicológicas imaginables, produciendo problemas también en lo legal (1-3).

La detección de esta enfermedad en el estadio I es fundamental, lo que representa una supervivida a 5 años del 90 %, diferente a lo observado en estadio II, III y IV con supervivida 43 %, 19 % y 3 % respectivamente (4). La supervivencia limitada es debida, por una parte, a falta de síntomas y signos de alerta y, por otro lado, a la mayor dificultad de pesquisa con respecto a otros cánceres ginecológicos, siendo diagnosticados la mayoría de estas pacientes en estadios avanzados (5). Se han realizado múltiples intentos para el cribado del cáncer ovárico, sin haberse logrado aún consenso para pesquisa de esta enfermedad (6,7). Con el objetivo de disminuir la mortalidad se ha llegado a plantear ooforectomías profilácticas, sin lograr el impacto buscado en la población general, solo estando actualmente justificada esta conducta en pacientes de alto riesgo (3,6). Lo que sí ha demostrado influir positivamente en la supervivencia de la enfermedad es el abordaje terapéutico inicial por ginecólogos-oncólogos (8-10), no siendo suficiente solo el diagnóstico precoz de la enfermedad para mejorar el pronóstico.

La introducción de la tecnología *doppler* combinándose al modo-B o escala de grises en la evaluación ecográfica de tumores ováricos, ha permitido aumentar el rendimiento diagnóstico discriminatorio entre benignidad y malignidad (11-15), sin embargo los resultados de la ecografía ovárica son muy dependientes de la experiencia del examinador (16-20), lo que ha generado la necesidad de seguir creando nuevos índices de puntuación para no expertos, ni entrenados, y/o entrenar examinadores en la valoración subjetiva de las masas anexiales, que es el método que mejor rendimiento diagnóstico sigue mostrando (21-23).

En Latinoamérica, es importante aún la cantidad de médicos que reciben pacientes con tumores de ovario, y que no tienen acceso a la ecografía *doppler*, y entre aquellos que tienen alcance a esta tecnología, hay quienes no tienen entrenamiento en su uso y aplicabilidad. Es por lo antes expuesto que surgió la inquietud: ¿Con qué opciones cuenta la población médica Latinoamericana para el diagnóstico preoperatorio de malignidad en

tumores ováricos, que no involucre tecnología *doppler*?

Múltiples métodos combinados se han descrito, que involucren ecografía en escala de grises (modo-B) sin *doppler*, para evaluar el riesgo de cáncer en tumores ováricos. El índice de riesgo de malignidad (IRM) es un sistema de puntuación sencillo que combina ultrasonido (U), estado menopáusico (M) y concentraciones séricas de CA-125, proporcionando mejores resultados que como parámetros únicos (24-26). Hace casi 3 décadas, Jacobs y col. (24) desarrollaron originalmente el IRM, que ahora es conocido como IRM 1. Tingulstad y col. (25), en 1996, desarrollaron su versión del IRM conocido ahora como IRM 2. En 1999, Tingulstad y col. (26) añadieron modificaciones, definiendo al IRM 3. En 2009, Yamamoto y col. (27) crearon su propio modelo de IRM, agregando el parámetro del tamaño tumoral (S) al IRM y denominándose IRM 4. En 2012, James-García (28), en Perú, propuso IRM H2M en el cual también incluía en su cálculo el tamaño tumoral, pero esta vez usando puntaje ultrasonográfico de Sassone y col. (29), que usa parámetros ecográficos diferentes.

Más recientemente, el grupo IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) ha desarrollado su última herramienta: modelo ADNEX, que no solo permite diferenciar entre masas anexiales malignas de benignas, adicionalmente también propone clasificar los tumores malignos en estadio I, estadio II-IV, tumor bajo potencial de malignidad (TBPM), y secundarios metastásicos; sin parámetros de ecografía *doppler* y con la ventaja de cálculo de riesgo con o sin CA-125, advirtiendo en esta última situación (sin CA-125), discriminación disminuida entre estadio II-IV y otros subtipos malignos (30).

Este estudio se justifica, por lo difícil del diagnóstico temprano y por la gran mortalidad que presenta esta patología, en búsqueda de más herramientas que ayuden a estar alerta y tener la posibilidad de mejorar el abordaje precoz en el cáncer de ovario; adicionalmente, para el momento de la culminación de este manuscrito, se encontraron muy pocas publicaciones indexadas en Latinoamérica que evaluaran múltiples IRM y fueron encontradas hasta este momento solo 5 validaciones externas del modelo ADNEX publicadas o aceptadas para publicación en pocos meses previos a la solicitud de publicación de este manuscrito (23, 31 - 34), ninguna en idioma español, siendo 4 de ellas con pacientes

europas y solo 1 de los manuscritos con pacientes latinoamericanas.

El propósito de este estudio fue evaluar y validar la utilidad del rendimiento diagnóstico de diferentes IRM y del modelo ADNEX en la discriminación de tumores ováricos malignos de benignos.

MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo descriptiva y retrospectiva, permitiendo evaluar y validar el rendimiento diagnóstico de diferentes IRM y del modelo ADNEX en la discriminación de malignidad de tumores de ovario en las pacientes que acudieron al Instituto Autónomo Hospital Universitario Los Andes (IAHULA), en Mérida-Venezuela, en el período comprendido entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2006. La muestra estuvo constituida por la totalidad de las pacientes que acudieron al IAHULA con 1) patología tumoral de ovario, 2) que fueron intervenidas quirúrgicamente y 3) con reporte definitivo de anatomía patológica, siendo estos los criterios de inclusión. Los criterios de exclusión: 1) patología oncológica simultánea de cualquier otra localización, 2) tratamiento en otra institución médica y que su conocimiento en IAHULA fuese por una recaída del cáncer de ovario, 3) falta de algún parámetro ecográfico, estado menopáusico y/o CA-125 preoperatorio necesario para el cálculo de herramientas diagnósticas estudiadas y 4) < 14 años o > 100 años de edad, por no poder calcularse el modelo ADNEX.

Recibida por escrito la autorización para revisión de las historias médicas, del personal de archivo del IAHULA, conservándose la confidencialidad de identificación de las pacientes, por técnica de observación, se aplicó instrumento de recolección con datos de identificación y antropométricos, estado menopáusico, características ecográficas de tumores, niveles séricos de CA-125, reporte de biopsia por corte congelado, reporte de biopsia de anatomía patológica definitiva, número de biopsia, fecha del reporte de anatomía patológica y finalmente estadio según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

Se conformaron dos (2) grupos de pacientes: uno constituido por aquellas que son motivo de estudio, con reporte de malignidad en los tumores de ovario y un

segundo grupo en donde se incluyen las pacientes con diagnóstico de benignidad en los tumores ováricos, para realizar la comparación. Se calculó en todas las pacientes IRM 1, IRM 2, IRM 3, IRM 4, IRM H2M y modelo ADNEX, este último con y sin CA-125. El reporte definitivo de anatomía patológica fue considerado como resultado *gold standard* de comparación. La información se organizó en una base de datos y para el análisis estadístico se utilizaron cifras absolutas, porcentajes, promedios, medianas, desviación estándar, intervalos de confianza en las variables según programa SPSS versión 22,0 para Windows® (IBM, Chicago, IL, USA); también se utilizó el programa Excel 2010 (Microsoft Office, Redmond, Washington, USA). Los resultados se expresaron en tablas y figuras. Para significancia estadística se utilizó test exacto de Fisher y/o método de Chi cuadrado con corrección de Pearson para variables cualitativas, y para variables cuantitativas: prueba de T para muestras relacionadas y muestras independientes y tabla de ANOVA, se utilizó prueba U de Mann-Whitney en distribuciones no paramétricas. Se consideró valores significativos desde el punto de vista estadístico cuando $p < 0,05$.

Al ultrasonido (U) se toman en cuenta 5 parámetros: 1) multilocularidad, 2) presencia de áreas sólidas, 3) bilateralidad, 4) ascitis y 5) metástasis abdominales.

IRM 1: 0 punto (0 parámetro), 1 punto (1 parámetro) y 3 puntos (≥ 2 parámetros);

IRM 2 e IRM 4: 1 punto (0 o 1 parámetro) y 4 puntos (≥ 2 parámetros);

IRM 3: 1 punto (0 o 1 parámetro) y 3 puntos (≥ 2 parámetros).

IRM H2M usa puntaje ultrasonográfico de Sassone y col. (29) que describe 4 parámetros: 1) pared interna, 2) grosor de pared, 3) tabiques y 4) ecogenicidad, con puntajes que varían de 4 a 15, considerándose para el índice: 1 punto (Sassone ≤ 7 puntos), 2 puntos (Sassone 8-11 puntos) y 3 puntos (Sassone ≥ 12 puntos).

Menopausia (M). Se consideró menopausia en pacientes ≥ 45 años y con ≥ 12 meses de amenorrea o pacientes que estando histerectomizadas tenían ≥ 50 años de edad.

IRM 1 e IRM 3: 1 punto (premenopáusicas) y 3 puntos (posmenopáusicas);

IRM 2, IRM 4 e IRM H2M: 1 punto (premenopáusicas) y 4 puntos (posmenopáusicas).

CA-125: nivel sérico fue aplicado directamente al cálculo de cada IRM.

Tamaño tumoral (S): solo para IRM 4 e IRM H2M: 1 punto (< 7 cm diámetro mayor del tumor) y 2 puntos (\geq 7 cm diámetro mayor del tumor).

Se consideró para el análisis univariante, ser sospechoso de malignidad: puntaje de ultrasonido \geq 2 parámetros o puntaje de Sassone \geq 8 puntos.

El cálculo de IRM 1, 2 y 3 es, $IRM = U \times M \times CA-125$;
para IRM 4 = $U \times M \times CA-125 \times S$;

$IRM\ H2M = U$ (Sassone y col. (29)) $\times M \times CA-125 \times S$.

Los puntos de corte utilizados fueron los descritos por sus creadores: para IRM 1, IRM 2, y IRM 3 \geq 200; para IRM 4 \geq 450. Para IRM H2M el punto de corte es 346,5.

El modelo ADNEX utiliza 9 parámetros: siendo 3 criterios clínicos 1) edad, 2) si fue evaluada en centro terciario de oncología y 3) nivel sérico de CA-125, y 6 criterios ecográficos 1) diámetro máximo de la lesión, 2) diámetro máximo de la porción sólida, 3) más de 10 lóculos, 4) número de papilas, 5) presencia de sombra acústica, 6) presencia de ascitis. El cálculo del modelo ADNEX se realizó con la fórmula proporcionada en <http://www.iotagroup.org/adnexmodel/> "Web application" o en IOTA ADNEX (KU Leuven Gynecology, app for Android). El punto de corte utilizado fue el propuesto por el grupo IOTA: 10 %.

Luego de graficar curvas de las características operativas del receptor (COR) se calculó, según índice Youden, puntos de corte con mejor discriminación diagnóstica de esta muestra en algunos parámetros y/o herramientas diagnósticas estudiadas que inicialmente presenten bajo rendimiento diagnóstico para malignidad.

RESULTADOS

Se revisaron 419 historias codificadas como Tumor de Ovario, y luego de aplicar criterios de inclusión y de exclusión, se seleccionaron 227 casos. Se descartaron 59 historias por tumores no ováricos, 43 casos de tumores de ovario que nunca fueron intervenidos quirúrgicamente para confirmarlo, 14 pacientes que durante laparotomía no se visualizó tumoración ovárica alguna, 31 pacientes

a las cuales no se encontró resultado de biopsia de pieza operatoria en la historia ni en los archivos de Servicio de Anatomía Patológica del IAHULA. Finalmente fueron eliminadas para el análisis 45 pacientes según los criterios de exclusión.

Del total de las pacientes estudiadas 29,95 % (68/227) presentaron tumores de ovarios malignos según el estudio anatomopatológico. Hubo 33 casos de los 227 considerados como no neoplásicos: 24 pacientes con tumor funcional, 5 abscesos tubo ováricos (ATO) y 4 quistes de inclusión. Estos no fueron considerados para los cálculos de frecuencia según origen histopatológico. El 74,74 % (145/194) presentaron tumores de ovario de origen epitelial, 22,16 % (43/194) origen germinal, 2,06 % (4/194) de los cordones sexuales-estroma y no específicos de ovario 1,04 % (2/194). Entre los tumores malignos de ovario, 85,29 % (58/68) fueron de origen epitelial, 11,76 % (8/68) de origen germinal, los restantes se originaron de cordones sexuales-estroma y no específicos de ovario.

Entre los tumores malignos derivados del epitelio, los serosos representaron 74,13 % (43/58), seguido en frecuencia por endometrioides y mucinosos: 10,34 % (6/58) y 5,17 % (3/58) respectivamente, otros subtipos histopatológicos sumaron 10,36 % entre todos. Se presentaron 3 tumores mixtos: siendo todos disgerminoma más tumor del seno endodérmico en un mismo ovario.

Las edades de las pacientes estudiadas oscilaron entre 14 y 81 años, con una media de $39,13 \pm 15,16$ años. La media de edad de las pacientes con tumor maligno fue de $46,0 \pm 15,21$ años y con tumor benigno de $38,05 \pm 14,70$ años ($p < 0,001$). Con tumor maligno de ovario, la edad media fue: $49,74 \pm 12,8$ años en epiteliales (58 casos), $21,37 \pm 6,36$ años en germinales (8 casos) ($p < 0,0001$). La media de edades para las subclases malignas del modelo ADNEX fue de $46,66 \pm 21,88$ años para tumores con bajo potencial de malignidad (TBPM)(6 casos), $47,38 \pm 14,49$ años para tumores estadio I (21 casos), y $45,19 \pm 14,87$ años para tumores estadio II al estadio IV (41 casos) ($p = 0,004$). Con tumor benigno de ovario, la edad media fue: $40,55 \pm 15,53$ años en epiteliales (87 casos), $33,25 \pm 14,29$ años en germinales (35 casos) ($p = 0,019$). La edad media de patología no neoplásica fue $35,60 \pm 10,09$ años (33 casos), siendo para quistes

funcionales (24 casos) $35,75 \pm 10,33$ ($p < 0,0001$), en ATO 36 años $\pm 8,86$ (5 casos) ($p < 0,001$), y en quistes de inclusión $34,25$ años $\pm 12,60$ (4 casos) ($p = 0,012$).

La distribución de los tumores incluidos en el estudio según histopatología, estadio para los malignos y estado menopáusico se presentan en la tabla 1 ($p < 0,0001$). La

Tabla 1
Distribución de los tumores incluidos en el estudio según histopatología, estadio y estado menopáusico.

HISTOPATOLOGÍA	n (% de n)	Premenopausia (% según histopatología)	Postmenopausia (% según histopatología)	Todos (% de todos)
Bajo potencial de malignidad (TBPM)	6 (8,83)	2 (33,33)	4 (66,67)	6 (2,64)
Estadio I21	(30,88)	9 (42,85)	12 (57,15)	21 (9,25)
Estadio II	5 (7,35)	3 (60)	2 (40)	5 (2,20)
Estadio III	30 (44,11)	17 (56,66)	13 (43,34)	30 (13,21)
Estadio IV	6 (8,83)	2 (33,33)	4 (66,67)	6 (2,64)
Adenocarcinoma seroso	38 (55,88)	17 (44,73)	21 (55,27)	38 (16,74)
Adenocarcinoma mucinoso	2 (2,94)	0 (0)	2 (100)	2 (0,88)
TBPM seroso	5 (7,35)	2 (40)	3 (60)	5 (2,20)
TBPM mucinoso	1 (1,47)	0 (0)	1 (100)	1 (0,44)
Adenocarcinoma endometriode	6 (8,82)	4 (66,67)	2 (33,33)	6 (2,64)
Carcinoma epidermoide	2 (2,94)	0 (0)	2 (100)	2 (0,88)
Adenocarcinoma células claras	1 (1,47)	0 (0)	1 (100)	1 (0,44)
Carcinoma Brenner	1 (1,47)	0 (0)	1 (100)	1 (0,44)
Carcinoma indiferenciado	1 (1,47)	0 (0)	1 (100)	1 (0,44)
Tumor neuroendocrino carcinoide	1 (1,47)	1 (100)	0 (0)	1 (0,44)
Teratoma inmaduro	2 (2,94)	2 (100)	0 (0)	2 (0,88)
Disgerminoma	2 (2,94)	2 (100)	0 (0)	2 (0,88)
Tumor seno endodérmico	1 (1,47)	1 (100)	0 (0)	1 (0,44)
Tumor indiferenciado células redondas	1 (1,47)	0 (0)	1 (100)	1 (0,44)
Tecoma maligno	1 (1,47)	1 (100)	0 (0)	1 (0,44)
Mixto maligno	3 (4,41)	3 (100)	0 (0)	3 (1,32)
Total tumores malignos (n)	68 (100)	33 (48,52)	35 (51,48)	68 (29,95)
Tumor funcional	24 (15,09)	24 (100)	0 (0)	24 (10,57)
Fibrotecoma	2 (1,26)	0 (0)	2 (100)	2 (0,88)
Cistoadenoma seroso	54 (33,96)	34 (62,96)	20 (37,04)	54 (23,78)
Cistoadenoma mucinoso	9 (5,66)	4 (44,44)	5 (55,56)	9 (3,96)
Absceso tubo-ovárico	5 (3,14)	5 (100)	0 (0)	5 (2,20)
Endometrioma	20 (12,58)	19 (95)	1 (5)	20 (8,81)
Teratoma maduro	35 (22,01)	31 (88,57)	4 (11,43)	35 (15,41)
Cistoadenofribroma	1 (0,63)	1 (100)	0 (0)	1 (0,44)
Quiste gigantocelular	1 (0,63)	1 (100)	0 (0)	1 (0,44)
Quiste de inclusión	4 (2,52)	3 (75)	1 (25)	4 (1,76)
Neoplasia células esteroideas	1 (0,63)	1 (100)	0 (0)	1 (0,44)
Tumor Sertoli-Leydig	1 (0,63)	0 (0)	1 (100)	1 (0,44)
Tumor de Brenner	2 (1,26)	0 (0)	2 (100)	2 (0,88)
Total tumores benignos (n)	159 (100)	123 (77,35)	36 (22,65)	159 (70,05)
Todos los tumores	227 (100)	156 (68,72)	71 (31,28)	227 (100)

$p < 0,0001$

TUMORES DE OVARIO: ÍNDICES DE RIESGO DE MALIGNIDAD Y MODELO ADNEX DE IOTA.
OPCIONES DIAGNÓSTICAS SIN TECNOLOGÍA *DOPPLER*

muestra se distribuye en la tabla 2 según las variables involucradas en el cálculo de los diferentes IRM. Datos no mostrados en la tabla 2 son: media de CA-125 en estadio I fue 53,38 U/ml, para estadios tempranos (estadios I y II) 51,31 U/ml, para estadios tardíos (estadios III y IV) 250,29 U/ml y para estadios II al IV 225,32 U/ml (p=0,03).

En la tabla 3 se presenta la comparación diagnóstica con los múltiples parámetros estadísticos, entre las diferentes variables que forman parte del cálculo de los IRM. El nivel sérico de CA-125 presentó mayor discriminación diagnóstica con punto de corte 30 U/ml, para identificar tumores malignos. El tamaño tumoral muestra mayor discriminación diagnóstica con 9 cm como punto de corte, pero a expensas de mejor detección de tumores benignos. La variable única que presentó mejor exactitud diagnóstica (ED) y *odds ratio* diagnóstica (OR) fue la ecografía, con todos los parámetros estadísticos calculados en rangos moderados. Datos no mostrados en la tabla 3 son: U presentó área

bajo la curva (AUC) e intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %) = 0,789 (0,720-0,858) respectivamente; M con AUC (IC95 %) = 0,644 (0,563-0,725); CA-125 el AUC (IC95 %) = 0,749 (0,677 -0,822) y S presentó AUC (IC95 %) = 0,714 (0,641-0,787) (P<0,0001).

En la figura 1, se muestran las curvas de las COR para todos los IRM, modelo ADNEX y adicionalmente modificaciones de IRM 4 e IRM H2M, con S = 2 cuando tamaño tumoral es ≥ 9 cm y no 7 cm como originalmente fueron descritos. En tabla 4 se observa que el IRM que presenta mayor área bajo la curva (AUC) es IRM 1, con 0,875; se observa un discreto aumento de AUC al modificarse el punto de corte a 9 cm de S para IRM 4 de 0,849 a 0,853 y en IRM H2M de 0,840 a 0,847. Al añadirse a la fórmula de IRM 1, el parámetro S con 1 punto < 9 cm, y 2 puntos ≥ 9 cm (IRM 1 modificado = U x M x CA-125 x S) con aumento mínimo del AUC (IC95 %) de 0,876 (0,825-0,927). En la tabla 4 se muestra que la herramienta diagnóstica con mayor AUC (0,933) fue el modelo ADNEX del grupo

Tabla 2
Distribución de los tumores incluidos en el estudio según ultrasonido, estado menopáusico, niveles de CA-125 y tamaño tumoral

VARIABLE	Benigno	Maligno	Prueba/valor p
Ultrasonido			X ² /p<0,001
< 2 parámetros	136	21	
≥ 2 parámetros	23	47	
Sassone			X ² /p<0,001
< 8 puntos	139	18	
≥ 8 puntos	20	50	
Estado menopáusico			X ² /p<0,001
Premenopausia	123	33	
Postmenopausia	36	35	
CA-125 (U/ml)			prueba "U"/p=0,011
Media	25,29	153,87	
Mediana	14,1	39,65	
Mínimo	1,08	4,7	
Máximo	347,1	3182	
IC 95 %	20,64 - 30,96	78,85 - 278,46	
Tamaño tumoral (cm)			X ² /p=0,001
< 7	69	14	
≥ 7	90	54	

Intervalo de confianza (IC). Centímetros (cm)

Tabla 3.
Rendimiento diagnóstico de CA-125, ultrasonido, estado menopáusico y tamaño tumoral.

VARIABLE	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ED (%)	LR+	LR-	OR
CA-125								
≥ 35	57,37	78,61	53,42	81,16	72,24	2,68	0,54	4,94
≥ 30	66,17	75,47	53,57	83,91	72,68	2,69	0,44	6,09
Ultrasonido								
≥ 2 parámetros	69,11	85,53	67,14	86,62	80,61	4,77	0,36	13,93
Sassone ≥ 8 puntos	73,52	87,42	71,42	88,53	83,25	5,84	0,30	19,78
Estado menopáusico								
Postmenopausia	51,47	77,35	49,29	78,84	69,6	2,27	0,62	3,65
Tamaño tumoral (cm)								
≥ 7	79,41	43,39	37,5	83,13	54,18	1,40	0,47	2,96
≥ 9	70,58	62,84	44,85	83,33	65,19	1,90	0,46	4,06

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, ED: exactitud diagnóstica, LR+: *likelihood ratio* +, LR-: *likelihood ratio* - y OR: *Odds ratio* diagnóstica.

p<0,0001

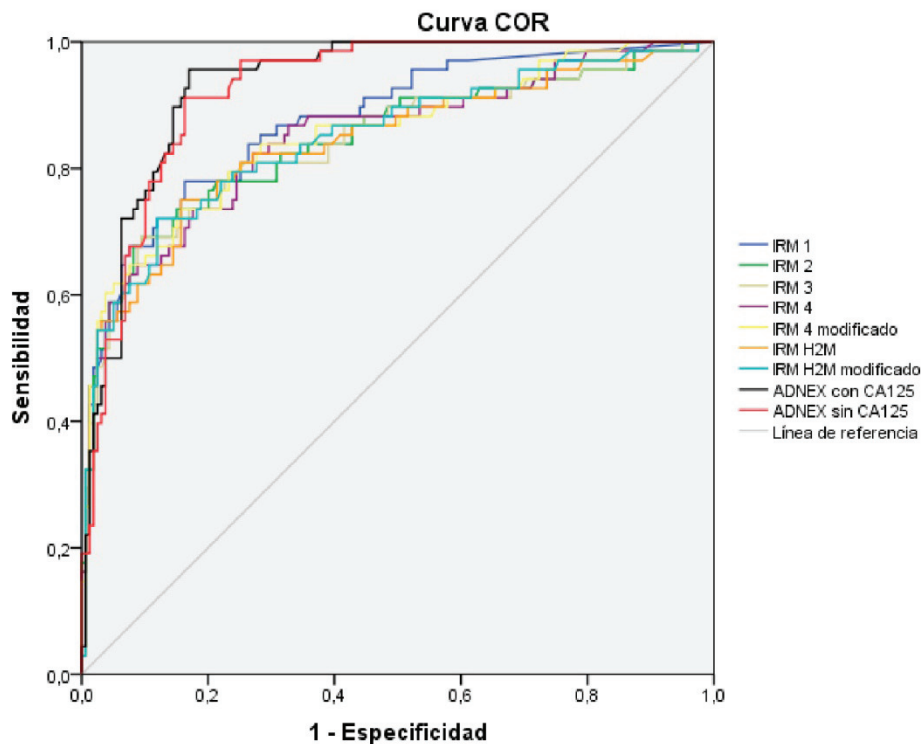


Figura 1.
Curva COR de diferentes IRM y modelo ADNEX

TUMORES DE OVARIO: ÍNDICES DE RIESGO DE MALIGNIDAD Y MODELO ADNEX DE IOTA.
OPCIONES DIAGNÓSTICAS SIN TECNOLOGÍA *DOPPLER*

Tabla 4
Áreas bajo la curva de diferentes IRM y modelo ADNEX, graficados en figura 1.

Herramienta diagnóstica	AUC	IC 95 %
IRM 1	0,875	0,824-0,926
IRM 2	0,846	0,784-0,908
IRM 3	0,842	0,780-0,905
IRM 4	0,849	0,789-0,908
IRM 4 modificado	0,853	0,794-0,911
IRM H2M	0,840	0,778-0,902
IRM H2M modificado	0,847	0,787-0,907
ADNEX con CA125	0,933	0,901-0,964
ADNEX sin CA125	0,925	0,892-0,958

Area bajo la curva (AUC), intervalo de confianza (IC)
P<0,0001

IOTA cuando se incluyen en su cálculo los niveles séricos de CA-125, disminuyendo discretamente la AUC a 0,925 cuando se realiza el cálculo sin incluir CA-125. Resultados no mostrados en tabla 4: premenopáusicas ADNEX con CA-125 AUC (IC 95 %)=0,932 (0,892-0,972), premenopáusicas ADNEX sin CA-125 AUC (IC 95 %) de 0,932 (0,890-0,974), posmenopáusicas ADNEX con CA-125 AUC (IC95 %)=0,900 (0,823-0,977) y posmenopáusicas ADNEX sin CA-125 AUC (IC 95 %) = 0,872 (0,789-0,956) (p<0,0001).

En la tabla 5 se puede observar que todos los IRM calculados presentan baja sensibilidad, con alta especificidad y *likelihood ratio* positivo (LR+), y valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) con valores moderados. Al cambiar el punto de corte

Tabla 5
Rendimiento diagnóstico de diferentes IRM y modelo ADNEX

Herramienta diagnóstica	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ED (%)	LR+	LR -	OR
IRM 1. Corte: 200	51,47	96,85	87,5	82,35	83,25	16,33	0,5	32,73
IRM 1. Corte: 50	77,94	81,76	64,63	89,65	80,61	4,27	0,26	15,84
IRM 2. Corte: 200	57,35	95,59	84,78	83,97	84,14	13	0,42	29,23
IRM 2. Corte: 120	69,11	89,93	74,6	87,19	83,7	6,86	0,34	20,01
IRM 3. Corte: 200	51,47	96,22	85,36	82,25	82,81	13,61	0,5	27,05
IRM 3. Corte: 95	69,11	90,56	75,8	87,27	84,14	7,32	0,34	21,49
IRM 4. Corte: 450	52,94	96,22	85,71	82,7	83,25	14	0,48	28,69
IRM 4. Corte: 110	73,52	82,38	64,1	87,91	79,73	4,17	0,32	12,99
IRM 4 modif. Corte: 110	73,52	83,64	65,78	88,07	80,61	4,49	0,31	14,21
IRM H2M. Corte: 346,5	50	97,48	89,47	82,01	83,25	19,84	0,51	38,75
IRM H2M. Corte: 110	75	84,27	67,1	88,74	81,49	4,76	0,29	16,08
IRM H2M modif. Corte: 110	72,05	87,42	71,01	87,97	82,81	5,72	0,31	17,93
ADNEX con CA125 (Todas)	92,64	83,64	70,78	96,37	86,34	5,66	0,08	64,48
ADNEX sin CA125 (Todas)	91,17	79,87	65,95	95,48	83,25	4,52	0,11	41,02
ADNEX con CA125 (Premenopausia)	90,9	85,36	62,5	97,22	86,53	6,2	0,1	58,34
ADNEX sin CA125 (Premenopausia)	90,9	84,55	61,22	97,19	85,89	5,88	0,1	54,76
ADNEX con CA125 (Postmenopausia)	94,28	77,77	80,48	93,33	85,91	4,24	0,07	57,75
ADNEX sin CA125 (Postmenopausia)	91,42	63,88	71,11	88,46	77,46	2,53	0,13	18,87

Sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y exactitud diagnóstica (ED), *likelihood ratio* + (LR+), *likelihood ratio* - (LR-) y *Odds ratio* diagnóstica (OR).

p<0,0001

originalmente propuesto para cada uno de estos IRM, según índice Youden, se logra sensibilidad moderada con también aumento discreto de VPN y *likelihood ratio* negativo (LR-), a expensas de disminución de especificidad, VPP y LR+. Al modificar el tamaño tumoral a 9 cm para IRM 4 e IRM H2M se observan mínimos cambios en las medidas estadísticas con respecto al nuevo corte descrito en la serie estudiada. En tabla 5 también se puede apreciar para el modelo ADNEX una sensibilidad y VPN altos y un buen LR-; pero con especificidad, VPN y LR+ moderados; siendo la ED y OR superiores a todos los IRM calculados. Para el modelo ADNEX, la mejor sensibilidad, VPP y LR- se observó en pacientes posmenopáusicas en las que se calculó esta herramienta incluyendo CA-125. Todas las medidas estadísticas mostraron un mejor rendimiento diagnóstico, aunque muy discreta esta mejoría, cuando se incluyó el CA-125 en el calculador del modelo ADNEX. Tomando en cuenta ED y OR, fue mejor en toda la

muestra, con respecto al grupo solo premenopáusicas o solo posmenopáusicas. El grupo de premenopáusicas no mostró diferencias cuando el modelo ADNEX fue calculado con CA-125 vs sin CA-125 ($p < 0,0001$).

En tabla 6, se muestra la distribución del diagnóstico histopatológico de los tumores según las subclases con el modelo ADNEX, incluyendo y no incluyendo la variable CA-125 en el cálculo de este recurso diagnóstico. La tabla 7 muestra baja sensibilidad del modelo ADNEX para diagnosticar las subclases malignas (TBPM, estadio I y estadio II al estadio IV), con muy bajos valores de VPP para TBPM y estadio I y valores moderados bajos para VPP en estadio II al IV; al excluir el valor de CA-125 en la subclase estadio II-IV, se observa mejoría de la sensibilidad en 10 puntos con una pérdida de 13 puntos en VPP. Por criterios de exclusión, no hay en la muestra tumores con metástasis en ovario ($p < 0,0001$).

Tabla 6
Distribución del diagnóstico histopatológico de los tumores según subclases con modelo ADNEX

ADNEX	Diagnóstico histopatológico			
	Benigno	TBPM	Estadio I	Estadios II-IV
Incluyendo CA 125				
Benigno	133	2	3	0
TBPM	11	2	5	11
I	13	1	7	11
II-IV	2	1	6	19
Metástasis	0	0	0	0
Sin incluir CA 125				
Benigno	127	2	3	1
TBPM	8	2	0	3
I	16	1	8	14
II-IV	8	1	10	23
Metástasis	0	0	0	0

TBPM: tumores de bajo potencial de malignidad

$p < 0,0001$

Tabla 7
Rendimiento diagnóstico de modelo ADNEX según subclases

	Benigno	TBPM	Estadio I	Estadios II-IV	Metástasis
Incluyendo CA-125					
Sensibilidad (%)	83,64	33,33	33,33	46,34	0
Especificidad (%)	92,64	87,78	87,86	95,16	100
VPP (%)	96,37	6,89	21,87	67,84	0
VPN (%)	70,78	97,97	92,82	88,94	100
ED (%)	86,34	86,34	82,81	86,33	100
Sin incluir CA-125					
S (%)	79,87	33,33	38,09	56,09	0
E (%)	91,17	95,02	76,21	89,78	100
VPP (%)	95,48	15,38	20,51	54,76	0
VPN (%)	65,95	98,13	93,08	90,27	100
ED (%)	83,25	93,39	80,61	83,7	100

VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, ED: exactitud diagnóstica TBPM: Tumores bajo potencial de malignidad

p<0,0001

La biopsia intraoperatoria (75 casos) presentó sensibilidad 93,33 % (14/15), especificidad 96,66 % (58/60), valor predictivo positivo 87,5 % (14/16) y el valor predictivo negativo fue de 98,3 % (58/59), exactitud diagnóstica 96,0 % (72/75), LR+ 27,94, LR- 0,06 y *odds ratio* diagnóstica de 406 (p<0,0001).

DISCUSIÓN.

Jacobs y col. (24), en 1990, describen por primera vez el IRM, proponen un punto de corte de 200, y reportan sensibilidad de 85,4 % y especificidad 96,9 %, mostrando así un mejor rendimiento diagnóstico al combinar estos 3 parámetros frente a la capacidad diagnóstica de cada parámetro individualmente; 3 años después, el mismo grupo de investigadores reproduce resultados similares en un grupo de pacientes distinto (35). En esta serie, se encontró como variable individual más útil para detectar malignidad la puntuación de U, difiriendo al CA-125 de 30 U/ml reportado (24), sin embargo, este valor de corte en el marcador tumoral se corresponde exactamente con el utilizado en esta investigación, coincidiendo la especificidad 75 %, pero con sensibilidad menor 66,17 % vs 81 %, pudiéndose explicar esta diferencia

en que en esta serie hay una frecuencia de estadio III 44,11 % vs 63,41 % en la serie de Jacobs y col. (24). Se necesitó un punto de corte para IRM 1 mucho menor al descrito originalmente, 50 vs 200, para lograr un rendimiento diagnóstico cercano al reportado, pudiéndose deber esta diferencia a que originalmente las pacientes con tumores malignos estaban en posmenopausia en 80,5 % vs 51,48 % en este estudio y a que el valor de CA-125 es el componente numérico más influyente en el resultado final del IRM, siendo este parámetro más importante en el manuscrito original vs U como variable más útil en este análisis.

Al igual que otros estudios que han propuesto el IRM (24-28), y publicaciones (35-40) que han evaluado estos IRM y los parámetros que conforman la fórmula que calcula estos índices, se pudo validar que el rendimiento diagnóstico aumenta con cualquiera de los IRM estudiados al compararlos con el rendimiento que muestran los parámetros individuales sin combinarlos entre sí, mostrando los diferentes IRM valores de AUC entre 0,840 a 0,875, siendo superiores al AUC de los parámetros individuales, entre 0,644 para estado posmenopáusico como menor y 0,789 para ecografía como valor mayor.

Similar a lo ya reportado, (36, 38) no se observó en este análisis, diferencias importantes entre los diferentes IRM descritos, obteniéndose valores muy similares en cuanto a sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos o negativos, exactitud diagnóstica, LR + o -, y *odds ratio* diagnóstica. El índice con mayor AUC de 0,875, fue IRM 1, siendo también el índice que, al cambiar el punto de corte con mayor discriminación en esta muestra, resultó ser el que mejor identificó a los tumores malignos con sensibilidad de 77,94 %, conservando una especificidad moderada aceptable de 81,76 %, con respecto a los otros IRM evaluados. Este punto de corte para IRM 1 fue de 50, y en cuanto a sensibilidad y especificidad ha sido similar a lo reportado por estudios que evaluaron el mismo punto de corte: Tingulstad y col. (25), en 1996, 88 % y 81 %, Manjunath y col. (36), en 2001, 81 % y 62 %, Aktürk y col. (38), en 2011, 85 % y 59 % y Karimi-Zarchi y col. (39), en 2015, 75,43 % y 77,46 %, pero, este último estudio con 70 como punto de corte más bajo evaluado en su publicación.

El IRM 2, (25) fue el índice con punto de corte originalmente descrito, es decir sin modificar, que presentó mayor sensibilidad 57,35 %, con muy buena especificidad 95,59 %, mayor exactitud diagnóstica 84,14 %, excelente LR+ de 13 y menor LR- de 0,42. Coincidiendo con este rendimiento comparativo, se encontraron múltiples estudios (25, 36, 38, 40, 41) en los cuales el IRM 2 presentó mayor sensibilidad que otros IRM, con especificidad sin diferencias importantes, sin embargo los valores fueron diferentes, sensibilidad de 74 % a 80 %, con especificidad que varió entre 82 % y 93 %.

Se contrastó con James-García (28) quien, en 2012, creando un nuevo IRM apellidado H2M, esta vez utilizando criterios ecográficos de Sassone y col. (29) como variable diferente al resto de IRM, logró buen poder discriminatorio, con sensibilidad de 90,0 % y especificidad de 90,6 %; aunque IRM H2M en el presente estudio mostró medidas estadísticas discriminatorias similares a los otros IRM, fue esta la herramienta diagnóstica que menor área bajo la curva presentó (AUC de 0,840), mejorando discretamente a 0,847 al modificar $S \geq 9$ cm, similar aumento presentó el IRM 4 al realizar tal modificación, pasando AUC

de 0,849 a 0,853; sin embargo IRM H2M con esta modificación del corte del tamaño tumoral pierde 3 puntos en sensibilidad de 75 % a 72,05 %, y gana 3 puntos en especificidad de 84,27 % a 87,42 % con punto de corte de 110, a diferencia del IRM 4 que con el mismo punto de corte y la misma modificación del corte de tamaño tumoral se logra mantener sensibilidad en 73,52 % con un mínimo aumento de especificidad de 82,38 % a 83,64 %, considerándose menos útil IRM H2M, ya que es más importante en patología tumoral identificar aquellos malignos más que los benignos, para decidir si se refiere a centros especializados en oncología ginecológica. A pesar que el puntaje de Sassone y col. (29), mostró individualmente un modesto mejor rendimiento diagnóstico en relación a la puntuación de ultrasonido utilizada en IRM 1 al 4, (24-27) al integrarse U en los diferentes IRM, fue aquel que utiliza puntaje de Sassone y col. (29), el que menor utilidad discriminatoria mostró, permitiendo pensar que la fórmula y/o puntaje ecográfico asignado en IRM H2M pudiese modificarse aun manteniéndose los criterios Sassone y col. (29), en búsqueda de mejor rendimiento diagnóstico.

Se pudo determinar que los diferentes IRM en la presente muestra, proporcionan menor rendimiento diagnóstico para identificar tumores malignos, sensibilidad entre 50 % y 57,35 %, al utilizar los puntos de corte originalmente descritos, pero con mayor capacidad de detección de tumores benignos, especificidad entre 95,59 % y 97,48 %, contrastando con resultados en la mayoría de estudios publicados (25 - 27, 38, 40) que evalúan IRM conservando puntos de corte inicialmente propuestos y muestran sensibilidad entre 71 % y 86,8 % y especificidad entre 85 % y 92 %. Esta diferencia se puede explicar por la distinta fuerza discriminatoria de cada uno de los componentes de la fórmula para calcular IRM en estos 5 estudios con respecto a la muestra de esta investigación.

1) Estado posmenopáusico: tumores malignos se presentaron en posmenopáusicas en 80 % (25), 76 % (26), 95 % (27) y 100 % (40), vs 51,48 % de lo encontrado aquí. Tumores benignos se diagnosticaron en posmenopáusicas en 39 % (25), 40 % (26), 18,3 % (27) y 100 % (40), mientras que en esta serie se encontraron en 22,64 %, solo similar a lo señalado por Aktürk y col. (38), en 2011, que muestran 55 % de tumores malignos

y 20 % de tumores benignos en la posmenopausia.

2) Valor de CA-125: media en tumores malignos fue 1143 U/ml (25), 611 U/ml (26), 670,4 U/ml (27), 329,33 U/ml (38) y sin datos en Treviño-Báez y col. (4), en 2016, vs 153,87 U/ml en los presentes cálculos, media en tumores benignos fue 29 U/ml (25), 42 U/ml (26), 54,4 U/ml (27), 28,03 U/ml (38) y sin datos (40), vs 25,29 U/ml.

3) Parámetros ecográficos ≥ 2 : sensibilidad y especificidad respectivamente 68 % y 82 % (25), 78,66 % y 65,86 % (26), 95 % y 62,91 % (27), 55 % y 86 % (38) y sin datos (40), vs 69,11 % y 85,53 % en este análisis.

4) Tamaño tumoral por ecografía: con punto de corte 7 cm sensibilidad, especificidad y AUC respectivamente 85 %, 61,5 % y sin datos para AUC (25) y 65 %, 80 % y 0,750 (38), vs 79,41 %, 43,39 % y 0,749 en esta serie.

Se puede observar que, en cuanto U y S no hay diferencias importantes, pero M y CA-125 muestran diferencias muy importantes entre este estudio y los otros, estas diferencias son influyentes y determinantes en el valor de cálculo de IRM, siendo muy significativas para el CA-125 con medias en malignos de por lo menos 2, 4 y hasta 7 veces más de la media para benignos que se encontró en esta serie, el valor de CA-125, por cómo está elaborada la fórmula, es el más influyente en el resultado final de los diferentes índices, generando la necesidad de disminuir el punto de corte a por lo menos la mitad o cuarta parte de los descritos inicialmente para lograr rendimiento similares; situaciones similares explican la reducción del punto de corte en otros estudios como el de Ulusoy y col. (42), en 2007, quienes reportan una media de CA-125 de 152,75 U/ml para malignos y 31,42 U/ml para benignos, con corte para IRM 1 en 153, y Karimi-Zarchi y col. (39), en 2015, quienes encontraron una media de CA-125 de 139,79 U/ml para malignos y 32,5 U/ml para benignos, con corte para IRM 2 de 90.

De no modificarse los puntos de corte lo suficiente, el rendimiento discriminatorio sería menor, como ocurre en los 2 estudios recientemente citados (39, 42), en este estudio e incluso en otro (38), en donde siendo la media de CA-125 para malignos el doble (329,23 U/ml) muestran la menor capacidad de detección de tumores

malignos con sensibilidad de 75 %, con respecto a otros estudios (25, 27, 28) con media de CA-125 entre 640 y 1150 U/ml, que lograron sensibilidad entre 80 % y 90 % con incluso mejor especificidad 90 % - 92 % con respecto a 85 % - 89 % (38).

En Latinoamérica se han presentado situaciones similares, en Brasil, Campos-Torres y col. (37) publican, en 2002, un estudio donde con punto de corte IRM 1 de 150, logran sensibilidad y especificidad de 79 % cada una, con AUC de S casi idéntica a los datos aquí obtenidos (0,790 vs 0,789), pero con diferencias en el estado posmenopáusico, con sensibilidad de 73 % y especificidad de 69 % vs 51,47 % y 77,35 % respectivamente, y en AUC de CA-125 de 0,830 vs 0,749.

Al comparar el modelo ADNEX del grupo IOTA contra los IRM, se demostró rendimiento discriminatorio entre benigno y maligno muy superior, con AUC de 0,933 (IC 95 % 0,901-0,964), frente a la mayor AUC de los IRM de 0,875 (IC 95 % 0,824-0,926), con sensibilidad 51,47 % y especificidad de 96,85 %. Estos resultados coinciden con los reportados en el manuscrito original del grupo IOTA (30), modelo ADNEX AUC de 0,954 (IC 95 % 0,947-0,961), con validación interna AUC de 0,943 (IC 95 % 0,934-0,952) e IRM AUC de 0,88, sensibilidad 67,1 %, y especificidad 90,6 % con punto de corte de 200. El IC 95 % más estrecho para el grupo IOTA es por la muestra 3506 al desarrollar el ADNEX y 2403 en la validación interna, mientras que en esta serie la muestra fue de 227.

Los resultados con el modelo ADNEX obtenidos en esta serie son similares en cuanto a AUC e IC 95 % a las validaciones externas hasta ahora publicadas: Araujo y col. (31), en Brasil: AUC 0,92 (0,88-0,97) aunque con punto de corte de 10 %, la sensibilidad del 94,1 % fue muy similar, la especificidad y OR fueron muy inferiores 55,5 % y 19,5 (83,64 % y 64,48 %); Szubert y col. (23), quienes aplicaron y compararon ADNEX en 2 centros europeos, Polaco AUC de 0,907 (IC 95 % 0,858-0,948) y Español AUC de 0,955 (IC 95 % 0,893-0,996); Sayasneh y col. (32), en Inglaterra, presenta resultados casi idénticos, AUC de 0,937 (IC 95 % 0,915-0,954) para ADNEX con CA-125 y 0,925 (IC 95 % 0,902-0,943) para ADNEX sin

CA-125; Meys y col. (33), en Holanda, AUC de 0,93 (0,89-0,95); Joyeux y col.(34) en Francia AUC de 0,938 (0,899-0,977). Se demuestra así que, aunque el nivel de CA-125 influye en el cálculo de ADNEX, esta influencia es evidentemente mucho más sutil que para los IRM.

Se encontraron solo 2 estudios que evaluaron el modelo ADNEX por separado en pre y posmenopausia, y al comparar con Szubert y col. (23), los resultados son similares para premenopáusicas en todas las medidas estadísticas, pero con mejores resultados en el grupo de posmenopáusicas para especificidad, VPP y exactitud diagnóstica, siendo similares en sensibilidad, VPN y AUC; al contrastar con Meys y col. (33) en premenopáusicas, los cálculos son mejores en especificidad y LR+, siendo similares en VPP, VPN y LR-, el estudio citado es discretamente mejor en sensibilidad y AUC; en el grupo de posmenopáusicas la especificidad y VPP son mejores en esta serie, considerándose parecidos en sensibilidad, VPN, LR+, LR- y AUC. Solo 1 estudio publicado (32), previamente a la culminación de este manuscrito, compara modelo ADNEX con y sin CA-125 en pre y posmenopausia, siendo casi idénticas todas las AUC, con IC95 % similares en el grupo premenopáusico, pero IC95 % más estrechos en el grupo posmenopausia para el estudio citado, el cual casi triplica esta muestra.

En cuanto a la identificación de diferentes subtipos malignos, se encontró una sensibilidad mala para TBPM y estadio I, mejorando al excluir CA-125, la sensibilidad a expensas de pérdida de VPP para estadio II-IV, considerándose estos resultados en disminución de la discriminación entre estadio II-IV y otros subtipos malignos, tales hallazgos muestran un rendimiento peor para subtipos malignos, con respecto al estudio inicial de modelo ADNEX (30) y las validaciones posteriores (23, 31-34). No pudo ser evaluada la capacidad de detección de tumores secundarios metastásicos a ovario por la forma como se diseñó el estudio.

La biopsia intraoperatoria cumple con lo mínimo exigido para centros de referencia en oncología ginecológica, la cual no debe presentar una inexactitud diagnóstica $\geq 10\%$ (6), en el estudio la inexactitud fue de 4 %. La sensibilidad para malignidad del modelo ADNEX fue similar a la sensibilidad de biopsia intraoperatoria,

generando confianza en esta fórmula para identificación de cáncer ovárico.

Este estudio tiene como mayor debilidad su carácter retrospectivo. La gran fortaleza es haberse realizado con datos de pacientes de un centro hospitalario de referencia en oncología ginecológica en la región de los Andes venezolanos, que incluyó datos de 5 años y el número de pacientes estudiadas con una porción considerable de tumores malignos.

Se concluye que el modelo ADNEX es claramente más útil para discriminar tumores de ovarios malignos de benignos al compararse con IRM, sin embargo, estos índices siguen siendo una opción con rendimiento diagnóstico superior a los componentes de su fórmula, al usarse por separado. El modelo ADNEX no resultó ser útil para discriminar entre los diferentes subtipos de tumores ováricos malignos.

Se recomienda, sobre la base de los hallazgos acá reportados: 1) Utilizar, siempre que se pueda, el modelo ADNEX al evaluar pacientes con tumores de ovario, 2) Utilizar cualquiera de los IRM descritos, de no contar con internet y/o acceso a modelo ADNEX, 3) Reformular o modificar el cálculo de IRMH2M que permita que el puntaje de Sassone y col. (29) contribuya de mejor manera en la discriminación de tumores ováricos malignos de benignos, 4) Realizar estudios que permitan determinar el rendimiento diagnóstico de cada una de las variables aisladas y combinadas de pacientes en donde labore el médico o equipo médico, y así escoger cuál es el punto de corte más útil en su población del o los IRM que decidan aplicar en la práctica clínica rutinaria, 5) El modelo ADNEX en premenopáusicas pudiera calcularse rutinariamente con o sin CA125, 6) El modelo ADNEX en posmenopáusicas se debe intentar, siempre que se pueda, su cálculo con CA125, 7) Realizar estudios prospectivos y multicéntricos con estas herramientas diagnósticas que permitan validar sus ventajas y limitaciones.

REFERENCIAS

1. Benigno B. The Ultimate Guide to Ovarian Cancer 1 ed. Atlanta, Georgia: Sherryben Publishing House, LLC; 2013.
2. Argenta PA, Nezhat F. Approaching the adnexal mass in the new millenium. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2000; 7: 455 - 571.
3. Díaz L, Omaña D, Santos M, Zambrano B. ¿Se justifica la

- ooforectomía profiláctica en histerectomías? Rev Obstet Ginecol Venez. 2009; 69 (4): 231 - 238.
4. Cancer Research UK. Ovarian cancer survival statistics. One-, five- and ten-year survival for ovarian cancer. [Consultado 12 de marzo 2017] Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/survival/#heading=Zero>
 5. Zenzola V, Sánchez J, Hidalgo F, Soto G, Castillo J, Andrade A, et al. Cirugía citoreductora posterior a quimioterapia neoadyuvante: en cáncer epitelial de ovario avanzado. Rev Venez Oncol. 2005; 17 (3): 122 - 128.
 6. Sánchez J, Di Giampietro L, Medina F, Rodríguez J, Rezić M, Nass I, et al. Primer consenso nacional de cáncer epitelial de ovario, diagnóstico y tratamiento. Rev Venez Oncol. 2014; 26 (3): 235 - 292.
 7. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387 (10022): 945 - 956.
 8. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang H. The impact of subspecialty on the management of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 1992; 47: 203 - 209.
 9. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. Cancer. 2006; 106 (3): 589 - 598.
 10. Chan JK, Kapp DS, Shin JY, Huasain A, Nelson TN, Berek JS, et al. Influence of the gynecologic oncologist on the survival of ovarian cancer patients. Obstet Gynecol. 2007; 109 (6): 1342 - 1350.
 11. Schelling M, Braun M, Kuhn W, Bogner G, Gruber R, Gnirs J, et al. Combined transvaginal B-mode and color Doppler sonography for differential diagnosis of ovarian tumors: results of a multivariate logistic regression analysis. Gynecol Oncol. 2000; 77 (1): 78 - 86.
 12. Alcázar JL, Mercé LT, Laparte C, Jurado M, López-García G. A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188 (3): 685 - 92.
 13. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. J Clin Oncol. 2005; 23 (34): 8794 - 8801.
 14. 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.
 15. Amor F, Alcázar JL, Vaccaro H, León M, Iturra A. GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: a prospective multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38 (4): 450 - 455.
 16. Guerriero S, Alcazar JL, Pascual MA, Ajossa S, Gerada M, Bargellini R, et al. Intraobserver and interobserver agreement of grayscale typical ultrasonographic patterns for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Med Biol 2008; 34: 1711 - 1716.
 17. Van Holsbeke C, Daemen A, Yazbek J, Holland TK, Bourne T, Mesens T, et al. Ultrasound methods to distinguish between malignant and benign adnexal masses in the hands of examiners with different levels of experience. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 34: 454 - 461.
 18. Van Holsbeke C, Daemen A, Yazbek J, Holland TK, Bourne T, Mesens T, et al. Ultrasound experience substantially impacts on diagnostic performance and confidence when adnexal masses are classified using pattern recognition. Gynecol Obstet Invest 2010; 69: 160 - 168.
 19. Guerriero S, Alcazar JL, Pascual MA, Ajossa S, Graupera B, Hereter L, et al. The diagnosis of ovarian cancer: is color Doppler imaging reproducible and accurate in examiners with different degrees of experience? J Womens Health 2011; 20: 273 - 277.
 20. Faschingbauer F, Benz M, Häberle L, Goecke TW, Beckmann MW, Renner S, et al. Subjective assessment of ovarian masses using pattern recognition: the impact of experience on diagnostic performance and interobserver variability. Arch Gynecol Obstet 2012; 285: 1663 - 1669.
 21. Alcázar JL, Díaz L, Flórez P, Guerriero S, Jurado M. Intensive training program for ultrasound diagnosis of adnexal masses: protocol and preliminary results. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42 (2): 218 - 223.
 22. Amor F, Vaccaro H, Martínez J, Iturra A, Zuñiga MI. Ultrasonido y cáncer de ovario. Caracterización subjetiva. Rev Chil Obstet Ginecol. 2005;70 (5): 328 - 331.
 23. Szubert S, Wojtowicz A, Moszynski R, Zywicka P, Dyczkowski K, Stachowiak A, et al. External validation of the IOTA ADNEX model performed by two independent gynecologic centers. Gynecol Oncol. 2016;142 (3): 490 - 495.
 24. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA-125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 922 - 929.
 25. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA-125, ultrasound

- findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 826 - 831.
26. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 448 - 452.
 27. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, Maeda N, Fukaya T. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144: 163 - 167.
 28. James-García CA. Evaluación de un nuevo Índice de Riesgo de Malignidad (IRM H2M) para predecir malignidad de los tumores anexiales. Hospital Nacional Dos de Mayo. Enero 2008 - diciembre 2010. [Consultado 15 de marzo 2017] Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/2951/1/James_gc.pdf
 29. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol*. 1991;78 (1): 70 - 76.
 30. 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.
 31. Araujo KG, Jales RM, Pereira PN, Yoshida A, de Angelo Andrade L, Sarian LO, et al. Performance of the IOTA ADNEX model in the preoperative discrimination of adnexal masses in a gynecological oncology center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49 (6): 778 - 783.
 32. Sayasneh A, Ferrara L, De Cock B, Saso S, Al-Memar M, Johnson S, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model: a multicentre external validation study. *Br J Cancer*. 2016;115 (5): 542 - 548.
 33. Meys EM, Jeelof LS, Achten NM, Slangen BF, Lambrechts S, Kruitwagen RF, et al. Estimating risk of malignancy in adnexal masses: an external validation of the ADNEX model and comparison with other frequently used ultrasound methods. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49 (6): 784 -792.
 34. Joyeux E, Miras T, Masquin I, Duglet PE, Astruc K, Douvier S. Before surgery predictability of malignant ovarian tumors based on ADNEX model and its use in clinical practice. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016; 44 (10): 557 - 564.
 35. Davies AP, Jacobs I, Woolas R, Fish A, Oram D. The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100 (10): 927 - 931.
 36. Manjunath AP, Pratapkumar, Sujatha K, Vani R. Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecol Oncol*. 2001; 81 (2): 225 - 229.
 37. Torres JC, Derchain SF, Faundes A, Gontijo RC, Martinez EZ, Andrade LA. Risk-of-Malignancy Index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. *Sao Paulo Med J*. 2002; 120 (3): 72 -76.
 38. Aktürk E, Karaca RE, Alanbay I, Dede M, Karaşahin E, Yenen MC, Başer I. Comparison of four malignancy risk indices in the detection of malignant ovarian masses. *J Gynecol Oncol*. 2011; 22 (3): 177 - 182.
 39. Karimi-Zarchi M, Mojaver SP, Rouhi M, Hekmatimoghaddam SH, Moghaddam RN, Yazdian-Anari P, et al. Diagnostic Value of the Risk of Malignancy Index (RMI) for Detection of Pelvic Malignancies Compared with Pathology. *Electron Physician*. 2015;7 (7): 1505 - 1510.
 40. Treviño-Báez JD, Cantú-Cruz JA, Medina-Mercado J, Abundis A. Diagnostic accuracy of malignancy risk index II in post-menopausal women with adnexal tumours. *Cir Cir*. 2016; 84 (2): 109 - 114.
 41. Morgante G, la Marca A, Ditto A, De Leo V. Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106 (6): 524 - 527.
 42. Ulusoy S, Akbayir O, Numanoglu C, Ulusoy N, Odabas E, Gulkilik A. The risk of malignancy index in discrimination of adnexal masses. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 96 (3): 186 - 191.