



**Universidad
de Navarra**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Programa de Doctorado en Investigación Médica Aplicada

TESIS DOCTORAL

presentada para la obtención del grado de

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra

**EVALUACIÓN PROSPECTIVA Y VALIDACIÓN EXTERNA DEL
MODELO ECOGRÁFICO EN TRES PASOS DE IOTA PARA LA
VALORACIÓN Y CRIBADO DE LA PATOLOGÍA OVÁRICA**

Doctorando

Juan José Hidalgo Mora

Directores

Dr. Juan Luis Alcázar Zambrano

Dr. Francisco de Asís Ros Bernal

Pamplona, 2019



D. Juan Luis Alcázar Zambrano, Doctor en Medicina y Cirugía, Director del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Universidad de Navarra y Catedrático de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Navarra

CERTIFICA:

Que **Juan José Hidalgo Mora**, licenciado en Medicina y Cirugía por la Universitat de València, ha realizado bajo su codirección el trabajo de Tesis Doctoral que lleva por título «**Evaluación prospectiva y validación externa del modelo ecográfico en tres pasos de IOTA para la valoración y cribado de la patología ovárica**».

Revisado el presente trabajo, expresa su conformidad para la presentación del mismo por considerar que reúne los requisitos necesarios para ser sometido a discusión ante el Tribunal correspondiente, para la obtención del grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

En Pamplona, a 25 de julio de 2019

Dr. Juan Luis Alcázar Zambrano



D. Francisco de Asís Ros Bernal, Doctor en Bioquímica y Profesor Ayudante Doctor de la Unidad Predepartamental de Medicina de la Universitat Jaume I de Castellón

CERTIFICA:

Que **Juan José Hidalgo Mora**, licenciado en Medicina y Cirugía por la Universitat de València, ha realizado bajo su codirección el trabajo de Tesis Doctoral que lleva por título «**Evaluación prospectiva y validación externa del modelo ecográfico en tres pasos de IOTA para la valoración y cribado de la patología ovárica**»..

Revisado el presente trabajo, expresa su conformidad para la presentación del mismo por considerar que reúne los requisitos necesarios para ser sometido a discusión ante el Tribunal correspondiente, para la obtención del grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

En Castellón, a 25 de julio de 2019

Dr. Francisco de Asís Ros Bernal

Ex nihilo nihil fit

En memoria de mi padre

AGRADECIMIENTOS

Mi primer reconocimiento y agradecimiento más sincero es, como no puede ser de otra forma, para todas aquellas pacientes que de forma desinteresada aceptaron participar en este proyecto. Sin su compromiso no habría podido escribir ni una sola línea de este trabajo. Algunas de ellas ya no están entre nosotros. Ojalá su esfuerzo sea al menos un grano de arena más en la lucha que seguimos librando contra esta terrible enfermedad.

Agradecería a muchas más personas su ayuda y apoyo durante los años que ha durado este proyecto pero nombrar a todas sería complicado. Tres de ellas son las que me han guiado y lo siguen haciendo, no sólo en este trabajo sino en muchos aspectos de mi vida.

Mi padre, la persona con más bondad que he conocido. Él ha hecho de mí todo lo que soy como persona. Me ha enseñado el valor de la generosidad, de la ayuda desinteresada a los demás y la importancia del trabajo honesto y bien hecho. Le hubiera encantado verme presentar este trabajo pero estoy convencido de que, desde donde esté cuidándonos, se sentirá tan orgulloso de mí como yo lo estoy de él.

Susa, por su fuerza y optimismo infinitos. Ella ha estado durante estos años día tras día junto a mí, sin desfallecer en su ayuda y en su apoyo. Sin su empuje este trabajo no hubiera pasado de un mero proyecto. Nunca llegará a darse cuenta de lo que le debo, del ejemplo que es para mí y de lo agradecido que le estaré siempre.

Juan Luis Alcázar, no mi director de tesis, sino mi amigo y maestro, quien me ha enseñado, además de todo lo que sé de ecografía, a ser un buen médico y una buena persona y el compromiso que tenemos con nuestras pacientes y con las generaciones de médicos que nos siguen y a las que debemos enseñar lo mucho o poco que sabemos. Ojalá algún día alguien me admire sólo la décima parte de lo que yo le admiro a él.

A los tres, os estaré eternamente agradecido.

ÍNDICE

Índice

Índice de figuras.....	21
Índice de tablas.....	23
Abreviaturas, siglas y acrónimos.....	25
1 Introducción.....	31
1.1 Epidemiología	31
1.2 Patogénesis del cáncer de ovario.....	35
1.3 Importancia y dificultad del diagnóstico precoz del cáncer de ovario.....	40
1.4 Factores que deben valorarse en el diagnóstico de las lesiones anexiales	43
1.4.1 Edad	44
1.4.2 Historia familiar	45
1.4.3 Exploración física	46
1.4.4 Clínica.....	47
1.4.5 Marcadores biológicos	49
1.5 Diagnóstico ecográfico de las lesiones anexiales.....	51
1.5.1 Valoración ecográfica subjetiva de las lesiones anexiales.....	52
1.5.2 Sistemas objetivos de diagnóstico de las lesiones anexiales	54
1.5.3 Modelo ecográfico en tres pasos de IOTA	67
1.5.4 Defectos metodológicos en los estudios de validación de los modelos predictivos.....	71
1.6 Justificación y alcance de la tesis doctoral.....	73
2 Hipótesis.....	79
3 Objetivos.....	83
4 Metodología.....	87

4.1	Diseño del estudio	87
4.2	Pacientes participantes	87
4.2.1	Criterios de inclusión	87
4.2.2	Criterios de exclusión	88
4.3	Metodología de inclusión, valoración y seguimiento de pacientes.....	89
4.3.1	Inclusión y primera visita	89
4.3.2	Estudio ecográfico inicial	90
4.3.3	Seguimiento clínico y ecográfico	93
4.3.4	Investigadores responsables de la valoración ecográfica y del seguimiento de las pacientes	95
4.4	Referencia estándar	95
4.5	Estudio retrospectivo para propuesta de nuevo modelo diagnóstico	96
4.6	Registro, almacenamiento y transmisión de datos	97
4.7	Normas bioéticas	97
4.8	Equipamiento y medios técnicos.....	98
4.9	Presupuesto y financiación.....	99
4.10	Metodología estadística.....	99
4.10.1	Eventos evaluables.....	99
4.10.2	VARIABLES ANALIZADAS	100
4.10.3	Cálculo del tamaño muestral.....	102
4.10.4	Análisis estadístico	102
5	Resultados.....	107
5.1	Características de las pacientes	107
5.1.1	Pacientes incluidas y manejo	107
5.1.2	Edad y menopausia	107

5.1.3	Antecedentes ginecológicos.....	107
5.1.4	Situación clínica.....	108
5.2	Características de las lesiones	110
5.3	Clasificación ecográfica de las lesiones	112
5.3.1	Estrategia en tres pasos de IOTA.....	112
5.3.2	Propuesta de estrategia en dos pasos	117
5.3.3	Comparación de la estrategia en tres pasos con el sistema de regresión logística LR2 de IOTA	119
6	Discusión	125
6.1	Validación externa de la estrategia diagnóstica en tres pasos de IOTA	127
6.1.1	Rendimiento diagnóstico con los dos primeros pasos del sistema	127
6.1.2	Rendimiento diagnóstico de la totalidad de la estrategia.....	128
6.1.3	Aproximación a la realidad clínica	129
6.2	Comparación de la precisión diagnóstica de la estrategia en tres pasos con el modelo de regresión logística LR2.....	130
6.3	Evaluación de propuesta de modelo alternativo en dos pasos	132
6.4	Limitaciones de nuestro estudio.....	134
6.5	Líneas de investigación abiertas.....	136
6.6	Reflexión final.....	137
7	Conclusiones.....	141
8	Bibliografía.....	145
9	Anexos.....	163
9.1	Anexo 1: Hoja de información al paciente.....	165
9.2	Anexo 2: Consentimiento informado	167
9.3	Anexo 3: Cuestionarios de recogida de datos	168

10	Publicaciones.....	177
10.1	Publicación 1: <i>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 Gin Obst. 2018;45(1):24-31.....</i>	179
10.2	Publicación 2: <i>Hidalgo JJ, Ros F, Aubá M, Errasti T, Olartecoechea B, Ruiz-Zambrana A, Alcázar JL. Prospective external validation of IOTA three-step strategy for characterizing and classifying adnexal masses and retrospective assessment of alternativa two-step strategy using simple-rules risk. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53:693-700.....</i>	187

Índice de figuras

Figura 1. Distribución de nuevos casos de cáncer en Europa en mujeres en 2018.	32
Figura 2. Distribución de mortalidad por cáncer en Europa en mujeres en 2018.....	32
Figura 3. Teoría dualista de la patogénesis del cáncer de ovario	38
Figura 4. Algoritmo ROMA [®] para el cálculo del riesgo de malignidad de las lesiones anexiales.....	63
Figura 5. Lesiones anexiales representativas de cada uno de los descriptores simples ecográficos de la estrategia en tres pasos de IOTA	69
Figura 6. Algoritmo de valoración y validación de la estrategia en tres pasos de IOTA.....	94
Figura 7. Diagrama de flujo de la selección de pacientes, su manejo y resultado diagnóstico	112
Figura 8. Diagrama de flujo de la estrategia en tres pasos de IOTA: clasificación de las lesiones anexiales con cada uno de los pasos y resultado según referencia estándar	113
Figura 9. Ejemplos de lesiones anexiales diagnosticadas erróneamente con la estrategia en tres pasos.....	115
Figura 10. Diagrama de flujo de la clasificación de pacientes aplicando la estrategia en dos pasos, asumiendo intervención quirúrgica en pacientes con riesgo intermedio o alto y resultado según referencia estándar	118

Índice de tablas

Tabla 1. Estadificación de la <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> (FIGO) del cáncer de ovario.....	33
Tabla 2. <i>Simple Rules</i> predictoras de benignidad o malignidad en las lesiones anexiales.....	56
Tabla 3. Clasificación de riesgo de las lesiones anexiales aplicando el <i>Simple Rules Risk</i>	58
Tabla 4. Sistema GI-RADS de clasificación de las masas anexiales.....	66
Tabla 5. Descriptores inmediatos en el sistema de clasificación de lesiones anexiales en tres pasos de IOTA.....	68
Tabla 6. Resultados de los estudios de validación de la estrategia en tres pasos de IOTA.....	70
Tabla 7. Situación clínica y resultado de la exploración ginecológica en función de la clasificación de benignidad o malignidad de la lesión anexial	109
Tabla 8. Tipos histológicos de las lesiones extirpadas y diagnósticos en cada uno de los tres pasos de la estrategia	111
Tabla 9. Características de las pacientes diagnosticadas erróneamente con la estrategia en tres pasos.....	114
Tabla 10. Precisión diagnóstica de la estrategia en tres pasos considerando cada paso secuencialmente.....	116
Tabla 11. Precisión diagnóstica de la estrategia en tres pasos en cada uno de los centros.....	116
Tabla 12. Resultados diagnósticos de las estrategias diagnósticas en tres y dos pasos, asumiendo intervención quirúrgica en las pacientes con riesgo alto o intermedio en la estrategia en dos pasos	118

Tabla 13. Rendimiento diagnóstico de los dos modelos predictivos de malignidad aplicados en el grupo de pacientes del Hospital Universitario de Vinaròs..... 120

Tabla 14. Parámetros diagnósticos de las lesiones con clasificación no concordante con la estrategia en tres pasos y el sistema LR2 120

Abreviaturas, siglas y acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNEX	<i>Assessment of Different NEoplasias in the adneXa</i>
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
BRCA	<i>Breast cancer</i>
CA125	<i>Carbohydrate or cancer antigen 125</i>
CA19.9	Carbohydrate Antigen 19.9
CEA	<i>Carcinoembryonic antigen</i>
Cols.	Colaboradores
CUN	Clínica Universidad de Navarra
DE	Desviación estándar
EFSUMB	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
EPI	Enfermedad pélvica inflamatoria
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GI-RADS	<i>Gynecologic Imaging Reporting and Data System</i>
HCG	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
IOTA	<i>International Ovarian Tumour Analysis</i>
HE4	<i>Human Epididymis Protein 4</i>
HUV	Hospital Universitario de Vinaròs
LDH	Lactato deshidrogenasa
LR1	<i>Logistic Regression model 1</i>
LR2	<i>Logistic Regression model 2</i>
M	<i>Menopausal status</i> (en fórmula de cálculo de RMI)
ml	Mililitros
MIA	<i>Multivariate Index Assay</i>
RMI	<i>Risk of Malignancy Index</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>

ROMA	<i>Risk of Ovarian Malignancy Algorithm</i>
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SESEGO	Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STARD	<i>Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy</i>
U	unidades
<i>U</i>	<i>Ultrasound score</i> (en fórmula de cálculo de RMI)
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

INTRODUCCIÓN

1 Introducción

1.1 Epidemiología

Un 15-20% de mujeres presentarán una masa anexial a lo largo de su vida y hasta un 10% se someterán a una intervención quirúrgica a consecuencia de ello. Es previsible que estos porcentajes aumenten progresivamente en los próximos años dado que el uso cada vez mayor y mejor de la ecografía y otras técnicas de imagen hace que sean detectadas de forma incidental lesiones ováricas en mujeres asintomáticas (1,2). La mayoría de estas masas anexiales son benignas, especialmente en las mujeres premenopáusicas, pero entre un 13-21% de pacientes intervenidas quirúrgicamente por una masa pélvica presentarán un cáncer ovárico epitelial invasivo (3).

El cáncer de ovario es la séptima neoplasia maligna más frecuente en la mujer en el mundo, con una tasa global estimada de 6,6 por 100.000 mujeres, que aumenta a 9,3 por 100.000 en los países desarrollados (4,5). Se estima que se producen más de 140.000 muertes anuales por esta patología en todo el mundo (6). En Europa se considera que en 2018 fueron diagnosticados 67.770 nuevos casos y se produjeron 44.580 muertes por esta enfermedad, ocupando el sexto lugar en cuanto a incidencia entre los tumores malignos en la mujer (7). Este tipo de cáncer representa un importante problema de salud mundial por su mal pronóstico, de forma que en las últimas décadas las tasas de supervivencia han permanecido prácticamente invariables y no se han desarrollado nuevos tratamientos personalizados como en otros tipos de tumores malignos (4,8). El balance anual de muertes por la enfermedad en relación a la incidencia de casos (0,639) es 3,9 veces más alto que para el cáncer de mama y 1,8 veces más alto que para el colorrectal (9).

Actualmente, el cáncer de ovario presenta menos de un 40% de supervivencia global a los 5 años, siendo la quinta causa de muerte oncológica y la primera entre las neoplasias ginecológicas entre las mujeres europeas (1,7). En las figuras 1 y 2 se refleja la distribución de nuevos casos y la mortalidad estimadas de los tipos de cáncer más comunes en Europa en mujeres en 2018,

Introducción

observándose que el cáncer de ovario es el sexto más frecuente y el quinto en mortalidad (7).

Figura 1. Distribución de nuevos casos de cáncer en Europa en mujeres en 2018 (%)

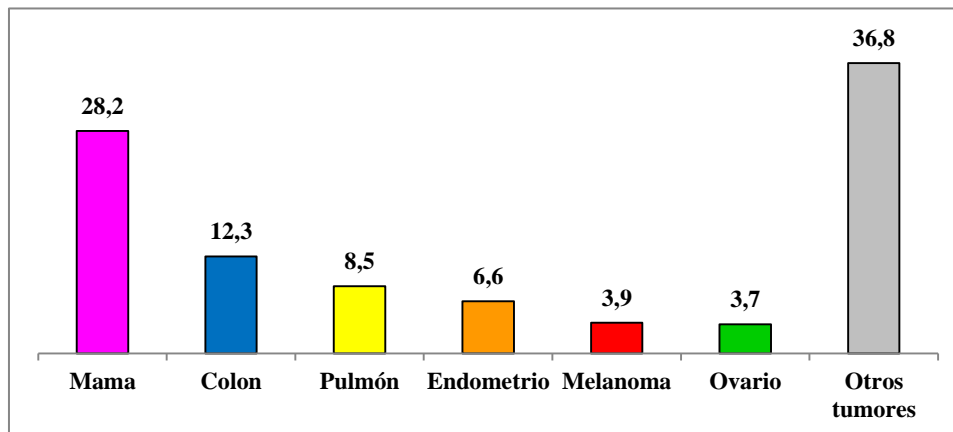
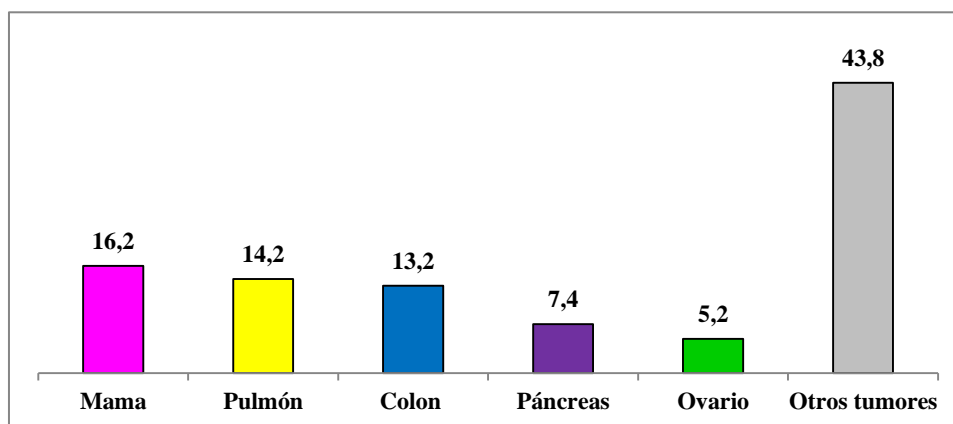


Figura 2. Distribución de mortalidad por cáncer en Europa en mujeres en 2018 (%)



Tomadas y modificadas de *Ferlay y cols. Eur J Cancer. 2018;103:356-87 (7)*

Uno de los principales motivos de este mal pronóstico del cáncer de ovario radica en que la mayor parte de las pacientes que lo presentan son diagnosticadas en estadios avanzados (10). Sólo el 20% y el 5% de los cánceres de ovario se encuentran en estadio I y II respectivamente en el momento del diagnóstico. El 58% son detectados en estadio III y el 17% en estadio IV (Tabla 1) (5,11). Esto

limita mucho las opciones terapéuticas y reduce enormemente la probabilidad de supervivencia, de forma que cuando la enfermedad es diagnosticada en estadio I la supervivencia a los 10 años alcanza el 73%, mientras que desciende al 45%, 21% y a menos del 5% si el diagnóstico es realizado en estadios II, III y IV respectivamente (11).

Tabla 1. Estadificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)* del cáncer de ovario

Estadio	Características
I	Tumor confinado a ovarios o trompas de Falopio
IA	Limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa
IB	Limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o trompas
IC	Limitado a uno o ambos ovarios o trompas con cápsula rota (antes o durante la cirugía), tumor en superficie de ovario o trompa o células malignas en líquido ascítico o lavado peritoneal
II	Extensión tumoral pélvica o cáncer peritoneal primario
IIA	Extensión o implantes en útero y/o trompas y/u ovarios
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales
III	Extensión citológica o histológica a peritoneo extrapélvico y/o metástasis linfáticas retroperitoneales
IIIA	Sólo adenopatías metastásicas retroperitoneales (IIIA1) o afectación microscópica peritoneal extrapélvica con o sin metástasis linfáticas retroperitoneales (IIIA2)
IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis de hasta 2 cm con o sin metástasis linfáticas retroperitoneales
IIIC	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis mayores de 2 cm con o sin metástasis linfáticas retroperitoneales (incluye extensión tumoral a cápsula hepática y esplénica sin afectación de parénquima)
IV	Metástasis a distancia excluyendo las peritoneales
IVA	Derrame pleural con citología positiva
IVB	Metástasis en parénquima y en órganos extrabdominales, incluyendo nódulos linfáticos inguinales y fuera de la cavidad abdominal

Tomada de Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124:1-5 (5)

Para intentar revertir estas cifras, en las últimas dos décadas se han desarrollado tres grandes programas de cribado poblacional de cáncer de ovario basados en la valoración simultánea o consecutiva de ecografía y de nivel sérico

Introducción

del *carbohydrate or cancer antigen 125* (CA125). Sin embargo, los resultados de estos trabajos no han sido satisfactorios. En uno de ellos no se observó un aumento en la tasa de diagnóstico de lesiones malignas en estadios tempranos (12), mientras que en los otros se señaló una ausencia de reducción o una disminución no significativa de la mortalidad por cáncer de ovario en las mujeres en las que se realizó el cribado (13,14). Por tanto, no se puede considerar que exista evidencia para justificar la implementación de programas poblacionales de cribado de cáncer de ovario que pudieran permitir un diagnóstico de la enfermedad en sus estadios tempranos (15).

Por otra parte, al margen de determinadas mutaciones genéticas como las de los genes *breast cancer* (BRCA), hasta el momento no se han identificado factores de riesgo asociados claramente a una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de ovario, lo que dificulta la posibilidad de intervenir sobre ellos, programar una mayor vigilancia epidemiológica y realizar procedimientos diagnósticos adicionales precoces o tratamientos profilácticos (4). Se ha observado un aumento del riesgo en aquellas situaciones asociadas a un mayor tiempo de ovulación y exposición estrogénica a lo largo de la vida, como la nuliparidad, la menarquia temprana y la menopausia tardía o el uso de terapia hormonal sustitutiva (11). Además, se ha sugerido que determinadas patologías inflamatorias como la endometriosis y la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) se asocian a un aumento del riesgo de cáncer de ovario. Otros factores como el tabaquismo, el mayor índice de masa corporal y el estrés también podrían aumentar el riesgo de desarrollar algunos de sus subtipos, lo que explicaría el hecho de que esta neoplasia tenga una mayor prevalencia en los países industrializados. Sin embargo, éstas y otras asociaciones deben ser corroboradas en amplios estudios epidemiológicos poblacionales, no permitiendo por el momento establecer relaciones que puedan colaborar en la prevención, cribado o diagnóstico precoz del cáncer de ovario (4,11).

Por tanto, teniendo en cuenta la dificultad para realizar su cribado poblacional temprano y para implementar acciones encaminadas a su prevención, resulta fundamental realizar una clasificación precisa en relación a la benignidad o

malignidad de las masas ováricas una vez diagnosticadas. Esto evitaría la progresión de la enfermedad por un diagnóstico inicial erróneo, dado que de este diagnóstico inicial depende en gran medida su orientación terapéutica adecuada y su pronóstico (1).

1.2 Patogénesis del cáncer de ovario

Gran parte de la investigación dedicada al cáncer de ovario ha pretendido explicar su mecanismo patogénico intentando encontrar lesiones precursoras que justificaran su origen y evolución y permitieran su cribado o diagnóstico temprano. Hasta el momento la evidencia no ha logrado demostrar la existencia de estas lesiones benignas iniciales o intermedias, al menos en los carcinomas serosos de alto grado, el tipo histológico más prevalente, manteniéndose el pronóstico de la enfermedad sin una mejoría significativa en las últimas décadas (16,17). Además, aunque clínicamente el cáncer de ovario se ha considerado como una única enfermedad, cada vez se concibe más como un grupo heterogéneo de patologías en el que cada subtipo presenta diferentes alteraciones moleculares, patogénesis, historia natural, respuesta al tratamiento y pronóstico, lo cual dificulta todavía más su diagnóstico y manejo (18).

Teniendo en cuenta que el 90% de los tumores ováricos malignos son epiteliales, tradicionalmente se ha propuesto que el cáncer de ovario se originaría desde el epitelio celómico ovárico o a partir de quistes de inclusión de esta superficie epitelial, con aumento del riesgo cuanto mayor sea el número de ovulaciones. De acuerdo a esta hipótesis de la «ovulación incesante», cada ovulación crearía una lesión en el ovario, de forma que las células de la superficie epitelial ovárica serían reparadas mediante un aumento de su proliferación, lo que incrementaría la probabilidad de alteraciones del ácido desoxirribonucleico (ADN) y de mutaciones carcinogénicas (6).

Sin embargo, el hecho de que no existan en el ovario normal células y tejidos con una morfología similar a las de los tumores malignos serosos, mucinosos, endometrioides o de células claras pone en duda esta teoría. Esto ha intentado resolverse argumentando que estas células del epitelio celómico ovárico

Introducción

diferenciarían su estirpe mediante un proceso metaplásico hacia células *müllerian-like* similares a los epitelios de la fimbria, el endometrio o el endocérvix, todos con un origen embrionario común en los conductos müllerianos. Esta teoría se ha denominado hipótesis de la «metaplasia mülleriana del epitelio celómico» y explicaría el hecho de que los tres principales tipos de tumores ováricos, serosos, endometrioides y mucinosos, sean morfológicamente idénticos a carcinomas de la trompa, del endometrio y del endocérvix (10,19-22).

Otras hipótesis han planteado que el origen de este tipo de tumores se encontraría en el sistema mülleriano secundario o epitelio mülleriano extrauterino. Esta teoría se fundamenta en la semejanza de los principales subtipos de carcinomas epiteliales ováricos con células epiteliales extraováricas pertenecientes a estructuras derivadas de los conductos müllerianos como la trompa de Falopio, el endometrio y el endocérvix. Las estructuras epiteliales müllerianas son abundantes en tejidos adyacentes al ovario y la trompa de Falopio, lo que incluiría quistes paraováricos o paratubáricos y endosalpingiosis, endometriosis y endocervicosis. Estos tres últimos serían los equivalentes no neoplásicos de los carcinomas ováricos serosos, endometrioides (y de células claras) y mucinosos respectivamente (10,21-23).

Más recientemente se ha sugerido que la porción distal de la trompa de Falopio, en continuo contacto con la superficie ovárica, podría ser el origen de las neoplasias ováricas serosas y que células endometriales y endometriósicas serían las precursoras de los carcinomas endometrioides y de células claras (4,10,16,22). Esta teoría se apoyaría en los hallazgos de cambios displásicos y de neoplasias invasivas iniciales en las fimbrias de mujeres con predisposición genética a presentar tumores considerados como carcinomas serosos de alto grado, junto a la imposibilidad de identificar alteraciones similares en el epitelio superficial ovárico de estas mujeres (21). Sin embargo, también ha sido puesto en duda que esta hipótesis pueda explicar de forma general el origen del cáncer de ovario. Por una parte, no todos los carcinomas ováricos, incluyendo los de origen seroso, afectan a las trompas de Falopio, además de que un importante porcentaje de ellos derivan de estructuras quísticas que no tienen su equivalente normal en la fimbria.

Por otra parte, se han observado neoplasias en pequeños quistes serosos intraováricos sin contacto con la trompa de Falopio. Por último, pacientes a las que se ha realizado salpingooforectomía bilateral, especialmente a las portadoras de las mutaciones de los genes BRCA1 y 2, mantienen un riesgo de presentar carcinomas peritoneales serosos primarios, que son idénticos a los carcinomas ováricos o tubáricos (21).

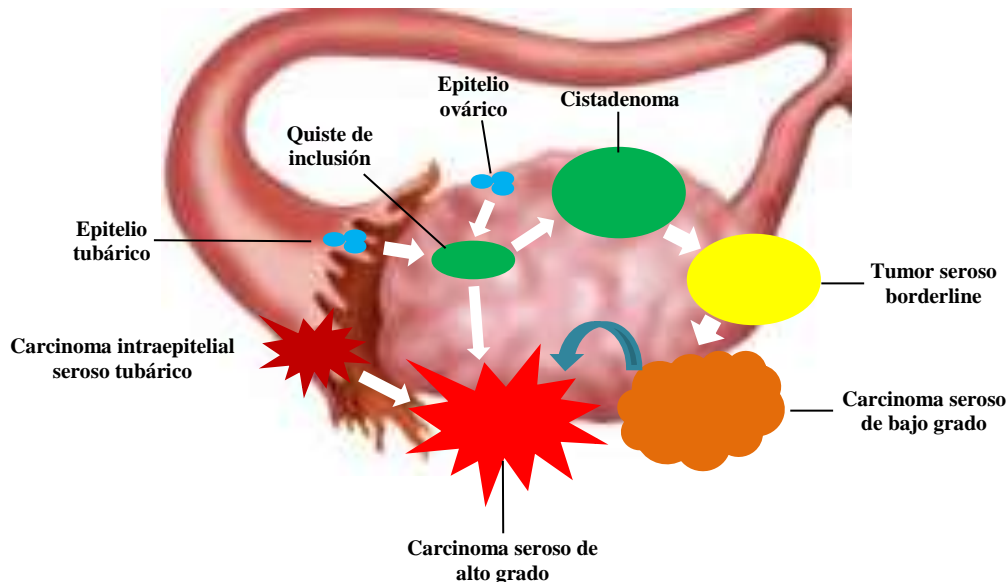
Sin que se tenga por tanto certeza de cuál sería la célula originaria del cáncer de ovario, en los últimos años se ha propuesto una nueva clasificación y un nuevo modelo patogénico dualista para esta enfermedad, basado en estudios clínicos, morfológicos y genéticos. Este modelo agrupa los diferentes tipos histológicos de cáncer de ovario en dos categorías, tipo I o de bajo grado y tipo II o de alto grado, que no describen términos histopatológicos sino diferentes vías de carcinogénesis (6).

Los tumores de bajo grado se originarían desde células normales del epitelio ovárico o tubárico que darían lugar a un quiste de inclusión. Éste podría derivar en una lesión benigna como es el cistadenoma seroso, el cual, en caso de producirse determinadas mutaciones como las de los genes KRAS, BRAF o ERBB2, evolucionaría a un tumor seroso *borderline*, intermediario y precursor por tanto de las neoplasias tipo I. En consecuencia, estos tumores, formarían parte de un *continuum* morfológico y molecular que se iniciaría con lesiones benignas, evolucionaría a tumores *borderline* o de tipo proliferativo atípico y finalizaría en neoplasias invasivas. En algunos casos, si se produce la mutación del TP53, el quiste de inclusión derivado del epitelio ovárico o tubárico podría dar lugar directamente a un tumor maligno de alto grado, sin paso previo por lesiones precursoras benignas o *borderline*. También ocasionalmente un tumor de bajo grado podría dar lugar a un tumor de alto grado. El otro mecanismo que explicaría la patogénesis de los tumores de alto grado supondría que células malignas derivadas de un carcinoma seroso intraepitelial tubárico implantarían directamente por contigüidad en la superficie ovárica originando este tipo de neoplasias. En la figura 3 se representa esquemáticamente el desarrollo de estos tipos de tumores

Introducción

ováricos según la teoría dualista, aceptada actualmente de forma mayoritaria (16,24,25).

Figura 3. Teoría dualista de la patogénesis del cáncer de ovario



Tomada y modificada de Kurman y cols. Am J Surg Pathol. 2010;34:433-43 (16)

Los tumores del tipo I son clínicamente silentes, de crecimiento lento (pueden evolucionar durante más de 20 años) y en el momento del diagnóstico generalmente se presentan en estadios tempranos. Clínicamente suelen presentarse como grandes masas quísticas unilaterales sin ascitis concomitante, con un buen pronóstico cuando se diagnostican confinados al ovario. Suponen sólo el 10% de las muertes por cáncer de ovario (25). Presentarían una evolución patogénica desde lesiones precursoras benignas como cistadenomas y adenofibromas con un paso intermedio por tumores *borderline*. El origen celular de estas neoplasias se encontraría en el epitelio ovárico superficial o en el epitelio tubárico normal que darían lugar a quistes de inclusión ováricos. En este grupo estarían agrupados los tumores serosos y endometrioides de bajo grado, los carcinomas mucinosos y un subtipo de carcinomas de células claras. Los tumores serosos y mucinosos

derivarían de la superficie epitelial o de quistes de inclusión y los endometrioides y de células claras derivarían de implantes endometriósicos o de endometriomas (10,16,24).

Los tumores del tipo II, que representan aproximadamente el 75% de los tumores epiteliales de ovario, muestran un crecimiento muy rápido y son muy agresivos clínicamente. En más del 75% de los casos se diagnostican en estadios avanzados, con gran volumen tumoral fuera del ovario y frecuente presencia de ascitis, detectándose sólo el 2% de ellos en estadio I (8,25). En la práctica totalidad de los casos no se considera su origen en una evolución desde lesiones precursoras del ovario sino en carcinomas intraepiteliales de la trompa de Falopio que implantarían en el ovario secundariamente. En algunos casos podrían derivar de neoplasias de bajo grado o de quistes de inclusión ováricos sin paso previo por lesiones de tipo *borderline*. Aunque en muchos casos es difícil establecer diferencias entre distintos subtipos histológicos, en este grupo se incluyen los tumores serosos y endometrioides de alto grado, los carcinomas indiferenciados, algunos carcinomas de células claras y los tumores mesodérmicos mixtos malignos o carcinosarcomas (10,16).

Estas diferencias clínicas y morfológicas entre los dos grupos de tumores tienen su reflejo en importantes diferencias genéticas. Las neoplasias del tipo I son genéticamente más estables y en dos tercios de los carcinomas serosos se producen mutaciones de los genes KRAS, BRAF y ERBB2, además de otras mutaciones características como las de PTEN, CTNNB1 y PIK3CA, siendo infrecuentes las mutaciones del TP53. Los tumores del tipo II son genéticamente inestables y presentan mutaciones del TP53 en más del 80% de los carcinomas serosos, siendo infrecuentes las mutaciones que caracterizan a los tumores del tipo I (16,24).

Las implicaciones clínicas de la aceptación de este nuevo paradigma patogénico supondrían en primer lugar descartar la utilidad de programas de cribado del cáncer de ovario, al menos tal y como se han propuesto hasta el momento. Si se tiene en cuenta que los tumores tipo II representarían el 75% de los carcinomas ováricos y el 90% de la mortalidad por esta enfermedad, debería

ser este grupo el principal objetivo de un posible cribado. Sin embargo, estas neoplasias presentan un desarrollo muy rápido y en pocos casos su extensión se encuentra limitada al ovario en el momento del diagnóstico. Por ello es improbable que un programa de cribado basado en la valoración periódica de parámetros clínicos, ecográficos y biomarcadores séricos resultara útil para diagnosticar este tipo de cáncer en estadios tempranos de forma general en la población (16). Por tanto, debería dirigirse el esfuerzo diagnóstico en la patología ovárica a desarrollar métodos precisos de clasificación de las masas anexiales una vez identificadas de acuerdo a su riesgo de malignidad, con el objetivo de diagnosticar la enfermedad cuando el volumen tumoral fuera lo menor posible y orientar adecuadamente desde el inicio el tratamiento de cada una de las pacientes de forma individualizada (10).

1.3 Importancia y dificultad del diagnóstico precoz del cáncer de ovario

Si descartamos la efectividad de los programas de *screening* poblacional de cáncer de ovario propuestos hasta el momento, el objetivo diagnóstico en esta patología debe enfocarse hacia la correcta evaluación de las lesiones anexiales una vez detectadas. Aunque en muchos casos este diagnóstico es realizado durante la evaluación clínica de pacientes sintomáticas, en otros se produce en mujeres asintomáticas en revisiones ginecológicas rutinarias o de forma incidental en estudios de imagen realizados por otras patologías (1).

En todos los casos, realizar una correcta valoración inicial de una paciente con una lesión anexial y un diagnóstico preciso en relación a su riesgo de malignidad resultan fundamentales para su adecuada orientación terapéutica. Las masas anexiales con alta sospecha de benignidad pueden ser manejadas de forma expectante con seguimiento ecográfico o con cirugía mínimamente invasiva en centros no especializados, mientras aquellas probablemente malignas deben ser remitidas a centros especializados en oncología ginecológica dado que una correcta cirugía inicial de estadificación y citorreducción se ha demostrado entre los factores pronósticos más importante de la enfermedad (26-30). El factor que

más influido en la ligera mejoría de las tasas de supervivencia de las mujeres con cáncer de ovario en las tres últimas décadas ha sido la realización más consistente y sistemática de la cirugía citorreductiva, de forma que la citorreducción óptima se ha asociado con un aumento de la supervivencia de aproximadamente 11 meses (31).

Aunque ninguno de los trabajos realizados para valorar el efecto del tratamiento quirúrgico por ginecólogos oncólogos en centros especializados haya sido un ensayo clínico aleatorizado dada la naturaleza de la enfermedad y la complejidad de su tratamiento, los estudios descriptivos han mostrado resultados favorables en parámetros como supervivencia, citorreducción óptima, estadificación o complicaciones posquirúrgicas. Esto, junto al hecho de que una citorreducción quirúrgica óptima resulta en una mayor supervivencia, justifica la recomendación de que las pacientes con sospecha de cáncer ovárico sean tratadas en unidades de ginecología oncológica especializadas por un equipo multidisciplinar (26,30). A pesar de esto, se estima que sólo el 33% de las pacientes con cáncer de ovario son remitidas antes de su intervención quirúrgica inicial a un ginecólogo oncólogo especializado (17,26). Las razones que se han esgrimido para explicar este hecho son múltiples, desde la dificultad de acceso a este tipo de «superespecialistas» hasta la inapropiada confianza de los ginecólogos en su capacidad para tratar esta enfermedad, pasando por el desconocimiento en muchos casos por parte de médicos y ginecólogos generales de cuál debe ser su protocolo de manejo óptimo (32). En cualquier caso, en muchas ocasiones, el motivo principal puede obedecer a un inadecuado diagnóstico preoperatorio y a una incorrecta clasificación de las masas anexiales en cuanto a su benignidad o malignidad (33).

Aunque el aspecto fundamental en la clasificación de las masas anexiales sea el diagnóstico preciso y precoz del cáncer de ovario, también resulta muy importante realizar adecuadamente su diagnóstico de benignidad para evitar tratamientos quirúrgicos en muchos casos innecesarios. Además, no existe evidencia de que la extirpación de las masas anexiales benignas reduzca el riesgo de mortalidad por cáncer de ovario (34). En Estados Unidos se realizan 9,1

Introducción

intervenciones quirúrgicas de masas anexiales por cada lesión maligna, mientras que en los centros europeos adscritos al *International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group* se realizan 2,3 y 5,9 en centros oncológicos y no oncológicos respectivamente (17). Teniendo en cuenta que la mayoría de las lesiones anexiales pueden manejarse de forma expectante con seguimiento clínico y ecográfico, debería reducirse esta tasa de intervenciones quirúrgicas en lesiones benignas para evitar potenciales complicaciones de la cirugía (34,35). En algunos trabajos se ha señalado un porcentaje del 15% de complicaciones quirúrgicas mayores en pacientes intervenidas por lesiones anexiales benignas, además de los riesgos de disminuir la capacidad reproductiva en mujeres jóvenes secundariamente a estos tratamientos quirúrgicos (9,13,17,36,37).

La dificultad para lograr esta clasificación precisa de benignidad o malignidad de una masa anexial y el diagnóstico temprano del cáncer de ovario puede deberse a diferentes causas. Por una parte se trata de una patología que en la mayoría de los casos se presenta con síntomas inespecíficos que pueden estar presentes en otras muchas enfermedades, lo que dificulta su sospecha clínica precoz (11,38). Por otro lado, los programas de *screening* de cáncer de ovario implementados hasta el momento no se han mostrado coste-efectivos ni han demostrado un beneficio clínico significativo en la reducción de la mortalidad por cáncer de ovario (4,13-15). Además, a diferencia de lo que sucede con otros tipos de tumores, habitualmente no se llega a un diagnóstico de las masas anexiales a través de su biopsia, en este caso percutánea o transvaginal, dado que no es recomendado realizarla sin una intervención quirúrgica, al conllevar un riesgo de extensión peritoneal directa de un posible cáncer y en consecuencia un empeoramiento del pronóstico de la paciente (9,39).

Por tanto, la sospecha diagnóstica de las lesiones anexiales debe realizarse a través de exploraciones indirectas en muchos casos con baja sensibilidad y especificidad. De los tres parámetros que habitualmente se utilizan en el diagnóstico diferencial de esta patología, la exploración física, los niveles de marcadores biológicos tumorales y el estudio ecográfico, los dos primeros han mostrado un valor diagnóstico limitado, de forma que sigue siendo la valoración

ecográfica la mejor herramienta para establecer una sospecha de benignidad o malignidad de una tumoración anexial con una precisión adecuada (11,40).

En general, las imágenes ecográficas se correlacionan bien con las características morfológicas de los distintos tumores ováricos, pero la gran variabilidad de sus características macroscópicas hace que en muchos casos sea difícil realizar un diagnóstico histológico preciso a partir de los hallazgos ecográficos (41-43). En cualquier caso, el objetivo del estudio ecográfico de una lesión anexial no debe ser de forma preferente establecer este diagnóstico histológico, sino determinar la probabilidad de su benignidad o malignidad (44).

En este sentido, no existe ninguna característica ecográfica patognomónica que diferencie categóricamente entre masas anexiales benignas o malignas (45). Además, la valoración ecográfica es altamente operador-dependiente, por lo que la experiencia del ecografista tiene una gran influencia en los resultados en términos de sensibilidad, especificidad y reproducibilidad. Por este motivo se han propuesto sistemas de puntuación y modelos predictivos basados en la ecografía con el objetivo de generar reglas y patrones de interpretación que ayuden a ecografistas menos experimentados a reproducir los resultados de los expertos con un nivel de precisión aceptable (41,44). Sin embargo, hasta ahora ninguno de estos modelos ha sido aceptado de forma general para ser aplicado en la práctica clínica diaria y no ha demostrado mejorar el rendimiento diagnóstico de la valoración subjetiva por ecografistas expertos (37,43,46,47,48).

1.4 Factores que deben valorarse en el diagnóstico de las lesiones anexiales

Los ginecólogos generales son en la mayoría de los casos los primeros en diagnosticar una lesión anexial y los que deben tomar la decisión inicial en relación a su manejo posterior. La evaluación ecográfica de estas lesiones es la que suele determinar su diagnóstico y orientación terapéutica, pero deben valorarse otros factores para, principalmente, clasificar la lesión como benigna o maligna y, secundariamente, realizar un diagnóstico de presunción histológica lo más preciso posible. Estos factores que deben evaluarse junto a las características

Introducción

ecográficas de la masa anexial son fundamentalmente la edad de la paciente, su historia familiar, la clínica que presente, los hallazgos de su exploración física y el valor sérico de determinados biomarcadores tumorales (17).

1.4.1 Edad

La edad es el factor de riesgo independiente más importante para el cáncer de ovario, con un aumento significativo de su incidencia a partir de la menopausia. La edad media de diagnóstico del cáncer de ovario son los 63 años, diagnosticándose el 68% de los casos en mujeres mayores de 55 años y siendo infrecuente por debajo de los 45 años con sólo el 11% de los casos. De esta forma, el riesgo de cáncer de ovario aumenta progresivamente desde el 1/2500 a los 40 años a 1/400 a los 70 años (1,2,49).

De los principales tipos histológicos de lesiones anexiales, sólo los tumores de células germinales (28% del total de tumores ováricos) aparecen más frecuentemente por debajo de los 45 años, con una edad media de presentación de 30 años para los benignos (98% de estas lesiones) y de 16-20 años para los malignos (2% de las masas de células germinales). Los tumores epiteliales (60% del total de tumores ováricos) presentan una edad media de diagnóstico de 45 años para las lesiones benignas (50-80% de lesiones epiteliales) y de 63 años para las malignas (5-30% de este tipo de lesiones). En cuanto a los tumores del estroma y los cordones sexuales (10% de tumores ováricos), la edad media de diagnóstico son los 46 años, tanto para los fibromas y fibrotecomas benignos (78% de este tipo de tumores) como para las neoplasias malignas de células de la granulosa (12% de este tipo de lesiones) (1).

Por tanto, en el momento de valorar una lesión anexial se debe tener en cuenta que su riesgo de malignidad está directamente relacionado con la edad de la paciente, con más probabilidad de malignidad en una mujer posmenopáusica que en una premenopáusica. Esta información puede ser útil especialmente en casos con hallazgos no concluyentes tras la evaluación de la morfología ecográfica del tumor y de la determinación de biomarcadores tumorales (2).

1.4.2 Historia familiar

La valoración del riesgo de cáncer hereditario es importante para identificar pacientes con un riesgo aumentado de cáncer de ovario, lo que debe incluir al menos una evaluación de la historia de cáncer tanto personal como de los familiares de primer y segundo grado, una descripción del tipo de tumor primario y la edad de diagnóstico (2,50).

Hasta un 10% de los cánceres de ovario se consideran hereditarios por mutaciones genéticas conocidas. De éstas, el 90% corresponden a mutaciones del BRCA1 o BRCA2, asociándose el resto a otras menos frecuentes como el Síndrome de Lynch. Estas mutaciones aumentan el riesgo de cáncer de ovario a lo largo de la vida al 40-45% en caso de BRCA1, al 10-20% en caso de BRCA2 y al 24% en caso del Síndrome de Lynch (1,2). Este riesgo no es uniforme a lo largo de la vida, sino que depende de la edad de la mujer portadora, con un aumento progresivo con la edad, desde el 1% en mujeres menores de 40 años portadoras de mutación del BRCA1 o BRCA2 al 34% y 11% en mujeres de 70 años portadoras de estas mutaciones respectivamente (1,51). El cáncer de ovario asociado a estas mutaciones es generalmente de alto grado y con fenotipo histológico predominantemente seroso o endometriode. Los carcinomas mucinosos y los tumores *borderline* no aparecen dentro del espectro de los tumores relacionados con las mutaciones del BRCA (50).

Se han identificado además mutaciones en otros genes como RAD51C, RAD51D o BRIP1 y desequilibrios en genes de reparación como MLH1, PM5Z y MSSH6 que conllevan un 5-10% de riesgo de cáncer de ovario (52-54).

Independientemente de estas alteraciones genéticas conocidas que predisponen a padecer cáncer de ovario, la simple existencia de antecedentes familiares aumenta el riesgo de presentarlo. Si en la población general el riesgo de desarrollar cáncer de ovario a lo largo de la vida es del 1,6%, éste aumenta al 4-5% en caso de contar con un familiar de primer grado afectado y al 7% si son dos los familiares de primer grado con la enfermedad (1).

Por tanto, en una paciente con una lesión anexial es importante realizar una valoración del riesgo de cáncer hereditario, dado que ser portadora de alguna

Introducción

de las mutaciones genéticas conocidas o contar con familiares de primer grado con antecedente de cáncer de ovario aumenta la probabilidad de malignidad y debe influir en su decisión terapéutica (2).

1.4.3 Exploración física

Debido a que en la mayor parte de los casos los tumores ováricos se presentan con clínica inespecífica o sin síntomas, tradicionalmente se ha considerado que la exploración pélvica y abdominal podría servir como un primer método de *screening* para detectar masas anexiales asintomáticas (55). Esta exploración debe incluir la palpación abdominal, el tacto vaginal y la detección de posibles linfadenopatías pélvicas, teniendo en cuenta la existencia de factores limitantes como pueden ser la experiencia del examinador o determinadas características de la paciente como edad, obesidad, cirugías previas o resistencia a la exploración por ansiedad o dolor (55,56).

Esta utilidad de la exploración física en el diagnóstico de las lesiones ováricas ha sido cuestionada en los últimos años, al señalar diversos trabajos una baja sensibilidad para su detección, especialmente en mujeres posmenopáusicas u obesas, sin que ningún estudio haya mostrado que el examen abdominopélvico rutinario aumente el diagnóstico de patología anexial (1,40,55-58). Se estima que la exploración física en mujeres asintomáticas diagnostica únicamente uno de cada 10.000 carcinomas de ovario (11). La máxima sensibilidad de la exploración física para diagnosticar masas anexiales se ha señalado en el 51% (40), no superando en otros trabajos el 36% para masas iguales o mayores a 5 cm incluso en las mejores condiciones de exploración (mujeres premenopáusicas, con índice de masa corporal medio de 26 y exploradas bajo anestesia) (55). En este sentido, por ejemplo, en el *University of Kentucky Ovarian Cancer Screening Project* sólo un 27% de los cánceres de ovario en estadio I diagnosticados ecográficamente fueron detectados con la exploración física (59). Por tanto, la exploración física abdominopélvica no es útil como *screening* o diagnóstico de la patología anexial, hasta el punto de que incluso algunas sociedades científicas recomiendan no realizarla como *screening* en mujeres adultas asintomáticas por la falta de

beneficios que genera y los potenciales riesgos derivados de diagnósticos falsos positivos (60).

Su posible valor podría entonces situarse en la evaluación de las características que pudieran orientar hacia su benignidad o malignidad. En una paciente con una masa pélvica conocida, hallazgos exploratorios como presentar un contorno irregular o nodular, una consistencia sólida dura, una posición fija sin movilidad o signos de ascitis pueden orientar hacia la malignidad de la lesión (1). Los estudios realizados para demostrar la capacidad de la exploración pélvica de distinguir entre benignidad y malignidad de una masa anexial son escasos y muestran resultados aceptables con una sensibilidad agrupada del 72%, aunque son datos que deben interpretarse con cautela por los defectos metodológicos que presentan como el pequeño tamaño muestral o la selección de pacientes previamente a intervención quirúrgica (61).

En definitiva, la exploración física abdominopélvica no se muestra como una prueba sensible para detectar la presencia de masas anexiales y parece tener una capacidad limitada para la distinción entre benignidad y malignidad (1).

1.4.4 Clínica

La presencia de síntomas es el principal motivo (74% de los casos) por el que las pacientes con cáncer de ovario realizan la primera consulta médica (62). El 90-95% de pacientes con una neoplasia ovárica presentan al menos un síntoma durante el año anterior a su diagnóstico. Sólo un 11% de pacientes con cáncer en estadio I-II y un 3% en estadio III-IV se encuentran asintomáticas (63). Además, estas pacientes pueden experimentar estos síntomas hasta seis meses antes del diagnóstico en relación a mujeres sin patología o con patología anexial benigna, presentando una media de tres meses de evolución de los síntomas antes de la primera consulta médica (62-64). De esta forma, una lesión anexial diagnosticada en una mujer asintomática tiene una alta probabilidad de tratarse de un proceso benigno, con un valor predictivo positivo (VPP) de sólo el 0,4% (1).

Aunque suele tratarse de síntomas inespecíficos que pueden estar presentes en otras patologías y que en muchos casos se atribuyen a alteraciones benignas

Introducción

gastrointestinales o urinarias, existe un perfil de síntomas que se ha asociado al cáncer de ovario (8). El 77% de pacientes presenta síntomas abdominales como distensión y aumento del perímetro abdominal, el 70% síntomas gastrointestinales como saciedad precoz, náuseas y estreñimiento, el 58% dolor abdominal, pélvico o dorsolumbar, el 50% síntomas constitucionales como astenia, hiporexia y pérdida de peso y el 34% síntomas urinarios como aumento de la frecuencia y urgencia urinarias (62-66). De ellos, el que ha mostrado un mayor VPP, el 2,5%, para el cáncer de ovario como síntoma independiente es la distensión abdominal (67). Goff propuso el *Ovarian Cancer Symptom Index* en el que la presencia de seis síntomas (distensión abdominal, aumento del tamaño abdominal, dolor pélvico o abdominal, dificultad para la ingesta y saciedad precoz) durante más de 12 veces al mes y con menos de un año de evolución se asociaba a una sensibilidad del 56% y del 79% para detectar cáncer de ovario en estadio temprano y avanzado respectivamente, sugiriendo que pacientes con estas características deberían ser evaluadas para descartar malignidad ovárica y planteando su utilidad como un primer *screening* en las consultas de atención primaria (38,65). No obstante, la efectividad del perfil de síntomas es limitada como herramienta de *screening* porque de resultar útil lo es en el diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados (9).

En pocos estudios se ha valorado si la evaluación clínica puede ser capaz de diferenciar entre benignidad y malignidad de la patología anexial. Se ha observado que el tipo de síntomas es el mismo en las pacientes con lesiones anexiales benignas y malignas, incluso con un patrón de frecuencia de aparición similar (15-30 veces al mes), aunque existen diferencias en la intensidad de los síntomas, con una intensidad de 3/5 y de 4/5 en las pacientes con lesiones benignas y malignas respectivamente, así como en la media del número de síntomas entre ambos grupos, con 4 y 8 síntomas de media en las pacientes con tumores benignos y malignos respectivamente (64). En este sentido se ha señalado que la aplicación del *Symptom Index* a pacientes con patología anexial muestra una sensibilidad del 78% y una especificidad del 60% para discriminar entre benignidad y malignidad (36).

No obstante, aunque se reconoce que la clínica tiene un valor limitado como *screening* de la patología anexial en la población general, la presencia y persistencia de determinados síntomas en una paciente debe valorarse para ampliar su estudio como una de las escasas formas potenciales de diagnosticar el cáncer de ovario en sus estadios iniciales. Además, algunos de estos síntomas y su forma de presentación en una mujer con una lesión ovárica conocida pueden utilizarse para orientar su clasificación de benignidad o malignidad (8).

1.4.5 Marcadores biológicos

Desde que en 1976 fuera introducido el antígeno carcinoembrionario o *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) como primer biomarcador en el diagnóstico del cáncer epitelial de ovario, se han sucedido los propuestos para los diferentes tipos histológicos de tumores ováricos. El más conocido es el CA125, pero no es el único. Además del CEA y el antígeno carbohidrato o *Carbohydrate Antigen 19.9* (CA19.9) para los tumores mucinosos, se valoran la lactato deshidrogenasa (LDH) para el disgerminoma y los tumores de células germinales, la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana o *Human Chorionic Gonadotropin* (HCG) para el coriocarcinoma y los tumores de células germinales, la inhibina B para tumores de células de la granulosa y la α -fetoproteína para tumores del saco vitelino y de células embrionarias. El último biomarcador introducido en 2008 en la valoración diagnóstica del cáncer de ovario fue la proteína epididimal humana 4 o *Human Epididymis Protein 4* (HE4) (68).

El marcador tumoral más empleado en el diagnóstico de las masas anexiales es el CA125. A pesar de su amplia utilización en pacientes con masas ováricas, su valor en la discriminación entre benignidad y malignidad es limitado: se encuentra elevado en el 10% de las lesiones anexiales benignas y en menos del 50% de las neoplasias ováricas en estadios iniciales, no se expresa en un 20% de los tumores epiteliales de ovario, no está elevado habitualmente en las neoplasias no epiteliales (como los tumores de células germinales y del estroma), puede estar aumentado en patologías ginecológicas benignas como miomas, endometriosis, adenomiosis e infecciones pélvicas y puede expresarse en patologías no

Introducción

ginecológicas tanto benignas (enfermedad hepática, diverticulitis, pancreatitis) como malignas (neoplasias de mama, pulmón, hígado y páncreas) (2,69). Por todo ello, un valor sérico elevado de CA125 debe ser interpretado con cautela, especialmente en pacientes premenopáusicas en las que muestra una sensibilidad del 50-74%, una especificidad del 26-92% y un VPP del 5-64% para el diagnóstico de malignidad. En la posmenopausia su sensibilidad es del 69-87%, su especificidad del 81-100% y su VPP del 73-100%. Además, su empleo sistemático no aporta mejor información clínica que la ecografía realizada por expertos o que determinados sistemas de valoración objetiva en la discriminación de benignidad o malignidad de las lesiones anexiales (2,48,69-71). Su determinación no está indicada en pacientes con masas anexiales ecográficamente de bajo riesgo, especialmente en mujeres premenopáusicas, porque su baja especificidad puede dar lugar a una alta tasa de falsos positivos. En las pacientes con lesiones de alto riesgo tampoco aportará una información determinante para su manejo dado que deberán ser remitidas, probablemente para intervención quirúrgica, a unidades de ginecología oncológica independientemente de su valor sérico. Los casos en los que estaría más indicado su empleo serían en pacientes con lesiones ecográficamente de riesgo intermedio, especialmente en la posmenopausia (1).

En algunas guías clínicas se establece un valor de corte de 200 U/ml como de alta sospecha de malignidad, recomendando la valoración por un ginecólogo oncólogo de pacientes con una lesión anexial y una determinación de CA125 por encima de este valor. En aquellos casos en los que los niveles se encuentran elevados (por encima de 35 U/ml) pero inferiores a 200 U/ml se recomienda la realización de otras pruebas para realizar el diagnóstico diferencial o su monitorización seriada, dado que niveles rápidamente en ascenso se asocian con más probabilidad a malignidad que un valor elevado estático (49,72).

El biomarcador que ha mostrado mejor sensibilidad como marcador único en el diagnóstico de las lesiones anexiales ha sido la HE4, sobreexpresada en cánceres ováricos serosos y endometrioides. Se encuentra elevado en más del 80% de las neoplasias epiteliales ováricas y menos frecuentemente que el CA125 en

patología benigna en mujeres premenopáusicas. Además, aumenta en más del 50% de los tumores que no expresan CA125. De esta forma, la suma de HE4 a CA125 permite la detección de neoplasias en pacientes con tumores que no expresan CA125, aumentando la sensibilidad para la determinación del riesgo de malignidad de una masa anexial (73-75).

La combinación de HE4 y CA125 presenta la más alta sensibilidad (76%) entre las diversas combinaciones de marcadores tumorales, lo que ha sido empleado en el desarrollo del modelo predictivo *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm* (ROMA[®]), que incorpora ambos marcadores a algoritmos matemáticos para clasificar las masas anexiales en bajo o alto riesgo de malignidad (69,75). En estudios de validación del sistema los resultados han sido contradictorios, observándose en algunos de ellos un buen rendimiento diagnóstico para la discriminación de benignidad y malignidad, mientras que en otros se señala que este algoritmo puede incluso empeorar el rendimiento diagnóstico en caso de emplearse tras la valoración ecográfica por un experto (69,76).

Por tanto, el valor de los marcadores tumorales en una paciente con una masa anexial no debe ser lo que determine la distinción entre benignidad y malignidad, especialmente en mujeres premenopáusicas donde muestran una baja sensibilidad. Su empleo no debe realizarse de forma sistemática sino como un factor complementario a la valoración ecográfica de las masas anexiales en casos determinados, siendo más útil en mujeres posmenopáusicas (1,2).

1.5 Diagnóstico ecográfico de las lesiones anexiales

La valoración ecográfica sigue siendo la mejor herramienta diagnóstica para establecer una sospecha de benignidad o malignidad de una lesión anexial con una precisión adecuada (11,40). El análisis ecográfico de una masa ovárica no debe limitarse a describir su apariencia morfológica, pero tampoco debe pretender sistemáticamente dar un diagnóstico específico e histológico de ésta, aunque los diferentes subtipos morfológicos suelen mostrar características propias distintivas que en muchos casos permiten proponer un diagnóstico de sospecha histológica.

Introducción

Su objetivo fundamental debe ser realizar su clasificación o *triaje* para establecer su riesgo de malignidad (42,77).

Esta valoración diagnóstica puede realizarse mediante la valoración subjetiva de las imágenes ecográficas o con la aplicación de modelos y algoritmos predictivos. Estos últimos pretenden realizar un diagnóstico más objetivo y sistemático de las masas anexiales con la intención de que los resultados de ecografistas menos experimentados se aproximen a los de los expertos, dado que se ha demostrado que la capacidad de distinguir entre la benignidad y malignidad de las lesiones anexiales mediante la valoración subjetiva es peor en los primeros, incluso después de una formación teórica específica (78). La valoración ecográfica subjetiva por parte de expertos puede superar el 90% de precisión diagnóstica, mientras que los modelos predictivos no han demostrado hasta ahora mejorar este rendimiento diagnóstico (43,46). Además, ninguno de ellos ha logrado hasta el momento extenderse de forma general y sistemática en la práctica clínica diaria (37).

Se ha demostrado que la calidad de la ecografía ginecológica tiene un efecto medible en el manejo de pacientes con sospecha de cáncer de ovario. Cuando la ecografía es realizada por ecografistas expertos es menor el número de procedimientos quirúrgicos y de intervenciones complejas y agresivas por sospecha de neoplasias ováricas y más corta la estancia hospitalaria en las pacientes con estas lesiones (79). Por tanto, contar con un ecografista experto, al menos en centros terciarios con especialistas en ginecología oncológica, debería ser imprescindible, aunque en muchos casos las valoraciones ecográficas de las lesiones ováricas son realizadas e interpretadas por ecografistas con niveles variables de experiencia y confianza (17,80).

1.5.1 Valoración ecográfica subjetiva de las lesiones anexiales

Un ecografista realiza la valoración subjetiva de una lesión anexial cuando estima su probabilidad de malignidad o benignidad o establece su diagnóstico de sospecha histológica aplicando de forma subjetiva, y en muchas ocasiones inconsciente, un conjunto de reglas basadas en su formación y experiencia

previas, sin la utilización de modelos o algoritmos sistemáticos objetivos. La capacidad para observarlas y aplicarlas mejor o peor depende tanto de la habilidad personal del ecografista como de su experiencia y formación previas, lo que no es fácilmente transferible a corto plazo a ecografistas con menos experiencia. Además, en este proceso de valoración subjetiva, el ecografista no debe limitarse a describir y evaluar las características morfológicas ecográficas de las lesiones anexiales, aunque sean éstas las que suelen determinar finalmente el diagnóstico, sino que debe tener en cuenta variables epidemiológicas y clínicas para estimar su riesgo de malignidad (79,81,82).

En 1999, Valentin introdujo el término *pattern recognition* (patrón de reconocimiento) para referirse a esta capacidad de un ecografista de establecer el diagnóstico de una lesión ovárica con la simple valoración subjetiva de sus características ecográficas (83). Posteriormente diferentes trabajos han demostrado que en manos de ecografistas experimentados este método es el más preciso para caracterizar una masa anexial (47,48,84), de forma que puede alcanzar una sensibilidad del 88-98% y una especificidad del 89-96% para establecer la probabilidad de su benignidad o malignidad y superar el 90% de precisión al realizar su diagnóstico específico (42,46). En otros estudios, el rendimiento diagnóstico del *pattern recognition* ha superado al de modelos objetivos como el de regresión logística de Tailor y Timmerman, el sistema de puntuación *Risk of Malignancy Index* (RMI) o el basado únicamente en niveles de biomarcadores ROMA[®] (46,76,85). Recientemente se ha desarrollado un estudio comparativo entre la precisión diagnóstica del *pattern recognition* y los modelos de regresión logística LR1 y LR2, en el que se ha observado una sensibilidad similar para los tres sistemas pero una especificidad significativamente más alta para la valoración subjetiva por experto, con lo que esto conllevaría a la hora de evitar intervenciones quirúrgicas, en muchos casos innecesarias, en mujeres con lesiones anexiales benignas (86).

Además, se ha señalado que aportar información adicional como el valor sérico del biomarcador CA125 a la valoración ecográfica subjetiva por un experto no mejora su rendimiento diagnóstico (87).

Introducción

Incluso se han desarrollado estudios de evaluación económica en los que se ha señalado que la valoración subjetiva de las lesiones anexiales por un experto resultaría más coste-efectiva que la aplicación de algunos de estos sistemas predictivos como el RMI, con un ahorro del coste por paciente que alcanzaría el 5% (88).

Sin embargo, a pesar de estos buenos resultados, el diagnóstico de las lesiones anexiales mediante el *pattern recognition* presenta la limitación y los inconvenientes de su subjetividad y su rendimiento dependiente de la experiencia y la habilidad del ecografista, mostrando una precisión diagnóstica y una reproducibilidad interobservador limitadas en caso de examinadores poco experimentados (82). Por este motivo, durante las últimas tres décadas se han propuesto más de 115 modelos de predicción diferentes para clasificar las masas anexiales como benignas o malignas, con los objetivos de calcular individualmente el riesgo de malignidad de cada lesión, mejorar el rendimiento diagnóstico de ecografistas menos experimentados con un sistema diagnóstico más objetivo y orientar a los clínicos en el manejo terapéutico de la paciente (37,77). El rendimiento diagnóstico de algunos de estos sistemas objetivos también se ha propuesto como un test de segunda línea en la valoración de aquella pequeña proporción de lesiones, aproximadamente un 7%, que no pueden ser clasificadas subjetivamente por expertos (lesiones inclasificables), sin que se haya demostrado su utilidad en estos casos (89).

1.5.2 Sistemas objetivos de diagnóstico de las lesiones anexiales

En 1989, en uno de los primeros trabajos en los que se defendió el valor de la ecografía en el diagnóstico de las lesiones anexiales, Granberg señaló que la evaluación ecográfica por vía vaginal de una masa ovárica puede predecir la probabilidad de su malignidad (45). Desde ese momento se han propuesto múltiples modelos predictivos con el propósito de generar reglas y patrones de interpretación que ayuden a ecografistas menos experimentados a reproducir los resultados de los expertos para clasificar las masas ováricas con un nivel de precisión aceptable en la práctica clínica rutinaria (90).

Algunos de estos modelos valoran únicamente las características ecográficas de las lesiones anexiales, otros emplean exclusivamente los niveles séricos de marcadores tumorales y la mayoría combinan variables epidemiológicas, ecográficas, clínicas y analíticas. Estos parámetros son evaluados de forma diferente en función del modelo predictivo utilizado: con reglas de presencia/ausencia, como sistemas de puntuación multimodales, en forma de sistemas de regresión logística o como algoritmos matemáticos en algunos casos de gran complejidad. Para poder ser empleados en la práctica clínica, estos modelos deben cumplir ciertas características como poder proporcionar un diagnóstico con una precisión adecuada, ser de aplicación sencilla y ágil, resultar útiles en la práctica clínica habitual y ser reproducibles y aplicables en contextos clínicos diferentes a aquel en el que fueron propuestos. Para esto último, los diferentes modelos deben ser validados externamente ya que tienden a ser sobrevalorados al aplicarlos en la población con la que fueron desarrollados (77).

En cualquier caso, algunos autores plantean que la evaluación preoperatoria de la patología anexial debería incluir la aplicación de un modelo predictivo basado en ecografía, siendo los propuestos por el grupo IOTA los que han sido desarrollados y validados en estudios con una mejor metodología y los que globalmente presentan mejores resultados en relación a su rendimiento diagnóstico (37). No obstante, en aquellas lesiones en las que estos modelos no puedan aplicarse o su aplicación proporcione un riesgo de malignidad incierto o intermedio, sigue siendo recomendada la valoración del caso por un ecografista experto (87).

1.5.2.1 Reglas ecográficas

Los modelos predictivos basados en reglas ecográficas consisten en la valoración de la existencia o ausencia de determinadas características ecográficas típicas de las lesiones anexiales benignas o malignas. La lesión es clasificada como benigna o maligna en función de la presencia de unas u otras características. El modelo que mejores resultados ha mostrado y el más utilizado en la práctica clínica son

Introducción

las denominadas *Simple Rules*, creadas y propuestas por el grupo IOTA en 2008 (81).

En la elaboración de estas *Simple Rules* se aplicaron de forma retrospectiva diferentes combinaciones de variables ecográficas a 1233 lesiones anexiales. La capacidad de cada una de estas combinaciones para predecir benignidad o malignidad fue testada mediante el cálculo de su sensibilidad, especificidad, VPP, valor predictivo negativo (VPN) y curva *receiver operating characteristic* (ROC). Fueron elegidas diez reglas, cinco de benignidad y cinco de malignidad, en función de estos resultados, de la experiencia clínica de los miembros de IOTA y de su aplicabilidad al mayor número de lesiones. Las reglas seleccionadas predictoras de benignidad (*B-rules*) y malignidad (*M-rules*) fueron las descritas en la tabla 2 (81).

Tabla 2. *Simple Rules* predictoras de benignidad o malignidad en las lesiones anexiales

Predictoras de benignidad (<i>B-rules</i>)		Predictoras de malignidad (<i>M-rules</i>)	
B1	Lesión unilocular	M1	Tumor irregular sólido
B2	Presencia de componente sólido con mayor diámetro < 7 mm	M2	Presencia de ascitis
B3	Presencia de sombras acústicas	M3	Presencia de al menos cuatro papilas
B4	Tumor multilocular liso con mayor diámetro < 100 mm	M4	Tumor multilocular sólido irregular con diámetro ≥ 100 mm
B5	Ausencia de flujo sanguíneo (<i>score 1</i>)	M5	Flujo sanguíneo muy intenso (<i>score 4</i>)

Tomada de Timmerman y cols. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:681-90 (81)

En el caso de que la lesión presente una o más características de benignidad y ninguna de malignidad la lesión se debe considerar benigna, mientras que si se observa alguna característica de malignidad y ninguna de benignidad la lesión debe ser considerada maligna. Las lesiones se consideran no clasificables mediante este método si no presentan ninguna característica de las señaladas o presentan de benignidad y malignidad simultáneamente (81).

En el trabajo en el que fueron propuestas, las *Simple Rules* pudieron ser aplicadas al 76% de las lesiones, mostrando una sensibilidad del 93%, una especificidad del 90%, un VPP del 80% y un VPN del 97%. Un 24% de tumores no pudieron ser clasificados con este sistema. En este mismo estudio, las reglas fueron evaluadas prospectivamente en otras 507 lesiones, pudiendo ser aplicadas también al 76% de ellas, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 91% (81).

Además de tratarse de un método de aplicación sencilla en la práctica clínica, dados los buenos resultados obtenidos, el empleo de estas reglas puede ofrecer a ecografistas con poca experiencia una buena precisión diagnóstica. En este sentido, en un trabajo de 2014 se señaló que la concordancia en la clasificación de las lesiones anexiales entre ecografistas expertos y no expertos utilizando las *Simple Rules* es buena, con un índice kappa de 0,76 y una concordancia diagnóstica superior al 78% (91). Sin embargo, presenta dos limitaciones importantes respecto a otros sistemas de clasificación de riesgo. Por una parte, su limitación más importante es el alto porcentaje de lesiones (alrededor del 25%) en las que las *Simple Rules* no son aplicables, debido a que no todas las masas anexiales presentan características claramente predictivas de benignidad o malignidad. Cuando no son aplicables, las opciones podrían consistir en remitir a la paciente a un ecografista experto como un segundo test diagnóstico, considerar como malignas las lesiones no concluyentes dada la alta prevalencia de malignidad en este grupo o realizar otras pruebas de imagen en las masas difíciles de clasificar (81,92). Por otra parte este sistema de clasificación presenta el inconveniente de no proporcionar una estimación del riesgo de malignidad, lo que en muchos casos es importante para el manejo individualizado de cada paciente (93).

Con la pretensión de evitar estas dos limitaciones, el propio grupo IOTA desarrolló en 2016, en un estudio de cohortes multicéntrico, un modelo basado en las diez *Simple Rules* para calcular el riesgo de malignidad individual de cada lesión anexial. Con este modelo, denominado *Simple Rules Risk*, los diez parámetros ecográficos valorados en las *Simple Rules* no son valorados con la

Introducción

misma importancia a la hora de proporcionar el riesgo de malignidad de una lesión anexial. El riesgo de malignidad se proporciona categorizado en función del número y el tipo de *B-Rules* y *M-Rules* presentes en la lesión, como se refleja en la tabla 3. Los resultados de la validación de este modelo fueron variables en función del punto de corte establecido para clasificar una lesión como maligna, desde una sensibilidad y especificidad del 94,9% y del 73,7% y del 99,7% y del 27,3% con puntos de corte del 30% al 1% respectivamente. En cualquier caso los trabajos de validación interna mostraron un buen rendimiento diagnóstico tanto en centros oncológicos como en otro tipo de centros (93).

Tabla 3. Clasificación de riesgo de las lesiones anexiales aplicando el *Simple Rules Risk*

Características presentes en la lesión	Riesgo de malignidad individual estimado	Clasificación de riesgo
No <i>M-rules</i> y > 2 <i>B-rules</i>	< 0,01 - 0,29%	Muy bajo
- No <i>M-rules</i> y 2 <i>B-rules</i> - No <i>M-rules</i> y B1 presente	0,19 - 2,7% 1,2 - 3,1%	Bajo
No <i>M-rules</i> y 1 <i>B-rule</i> presente (excepto B1)	2,4 - 15,2%	Intermedio
- No <i>M-</i> ni <i>B-rules</i> - Igual número de <i>M-</i> y <i>B-rules</i> - > 0 <i>M-rules</i> pero más <i>B-</i> que <i>M-rules</i>	27,5 - 48,7% 5,6 - 78,1% 1,3 - 28,4%	Alto
Más <i>M-</i> que <i>B-rules</i> presentes	42 - > 99,9%	Muy alto

Tomada de Timmerman y cols. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:424-37 (93)

Este modelo permite que todas las lesiones puedan ser clasificadas en alguna de las categorías de riesgo, además de proporcionar un riesgo de malignidad más preciso de forma individual, lo que puede permitir seleccionar el manejo más adecuado para cada una de las pacientes. En las pacientes con riesgo bajo o muy bajo puede optarse por un manejo conservador, al menos en las pacientes asintomáticas. Las pacientes con riesgo alto o muy alto deberían ser remitidas a un centro de oncología ginecológica para su valoración y tratamiento. Las pacientes clasificadas con riesgo intermedio podrían ser remitidas para su

valoración por un ecografista experto o podrían ser tratadas quirúrgicamente en centros oncológicos o no oncológicos (93).

1.5.2.2 Sistemas de puntuación o scores

Los modelos predictivos basados en *scores* o sistemas de puntuación consisten en otorgar un determinado valor numérico a diferentes parámetros que pueden estar presentes en la paciente o en la lesión anexial. Si la puntuación total obtenida supera un valor de corte predeterminado, la lesión se considera maligna, siendo diagnosticada como benigna si el resultado es inferior a este valor de referencia. Se han propuesto diversos de estos sistemas de puntuación o *scores* (82).

El RMI desarrollado por Jacobs en 1990 es el que mejores resultados ha mostrado y el más ampliamente utilizado en la práctica clínica, dado que no es necesaria una gran experiencia ni habilidad ecográfica para valorar las características ecográficas que deben ser puntuadas (94). Se trata del modelo predictivo de referencia en algunos países como el Reino Unido, incluso habiendo sido propuesto en una revisión sistemática como el método de clasificación con un mejor rendimiento diagnóstico. Además es el modelo para el cual se han realizado más trabajos de validación externa (77).

Este índice es calculado mediante una fórmula matemática basada en diferentes variables y definida como

$$RMI = U \times M \times CA125$$

donde U es el *score* ecográfico, M el estado menopáusico y $CA125$ el nivel sérico del biomarcador tumoral. La variable U es calculada dando 1 punto a cada uno de distintos parámetros ecográficos en caso de estar presentes (multilocularidad, áreas sólidas, bilateralidad, ascitis y metástasis intraabdominales), de forma que un *score* de 0, 1 y ≥ 2 puntos otorga a la variable U los valores de 0, 1 y 3 respectivamente. La variable M adquiere valor de 1 en caso de premenopausia y de 3 en caso de posmenopausia. Estos valores, junto al de $CA125$ en U/ml, son introducidos en la ecuación, de forma que un valor igual o mayor a 200 es predictivo de malignidad (85,94).

En diversos estudios este modelo ha mostrado buenos resultados en cuanto a su rendimiento diagnóstico general, con una sensibilidad entre el 76-87%, una

Introducción

especificidad del 56-97%, un VPP del 59-87% y un VPN del 58-96% (3,85,94,95). En trabajos comparativos ha resultado superior a modelos totalmente objetivos como el ROMA pero inferior al *pattern recognition* llevado a cabo por expertos (3,77,85,95,96).

Posteriormente al desarrollo del RMI inicial se han propuesto otras versiones con modificaciones, bien en la puntuación otorgada a las distintas variables utilizadas, como en el caso del RMI 2 y RMI 3 propuestos por Tingulstad (97,98), o bien en la introducción de nuevas variables como la consideración del tamaño tumoral en el caso del RMI 4 propuesto por Yamamoto (99). Todas estas variantes del modelo inicial han mostrado buenos resultados en cuanto a precisión diagnóstica, con una sensibilidad entre el 82-90% y una especificidad entre el 80-91% para la discriminación entre benignidad y malignidad (99). En cualquier caso, aunque los resultados observados y su sencilla aplicabilidad hacen este modelo potencialmente útil para su utilización en la práctica clínica, presenta la limitación de la alta dependencia de su precisión diagnóstica de los niveles de CA125, teniendo en cuenta la baja sensibilidad y especificidad de este biomarcador sobre todo en mujeres premenopáusicas (2).

1.5.2.3 Modelos de regresión logística

El objetivo de los modelos predictivos de regresión logística es estimar la probabilidad individual de riesgo de malignidad de una masa anexial en función de determinadas variables predictoras o independientes. Pueden presentar el inconveniente de que requieren un *software* informático para su cálculo, por lo que en ocasiones su aplicación puede resultar compleja. No obstante, este potencial inconveniente ha sido solventado para los más utilizados de estos modelos, el *Logistic Regression model 1* (LR1) y el *Logistic Regression model 2* (LR2), con el desarrollo de aplicaciones de cálculo sencillo en los dispositivos móviles de uso habitual (90,100).

Los primeros modelos de regresión logística desarrollados para la clasificación de las lesiones anexiales fueron propuestos a finales de los años 90 por Tailor, Timmerman y Alcázar (101-103). Aunque los resultados iniciales de validación interna mostraban un adecuado rendimiento diagnóstico, los primeros

estudios de validación externa no fueron tan satisfactorios, con una sensibilidad del 69% y del 62% y una especificidad del 88% y del 79% respectivamente para los dos primeros modelos (46).

En 2005 el grupo IOTA desarrolló dos modelos en un estudio con 1066 pacientes y la evaluación de más de 50 variables. El primero de estos modelos, LR1, emplea para el cálculo de probabilidad de malignidad la combinación de doce variables de las 50 evaluadas con mejor rendimiento diagnóstico. El segundo, LR2, consiste en una versión reducida del anterior con las seis variables de mayor impacto (edad, presencia de ascitis, flujo sanguíneo en proyección papilar, diámetro máximo del componente sólido, paredes quísticas internas irregulares y presencia de sombras acústicas). El modelo LR2 es el que ha terminado imponiéndose en la práctica clínica habitual al no observarse diferencias significativas entre los resultados de ambos y ser éste de aplicación más sencilla (100).

LR2 estima la probabilidad de malignidad para una lesión anexial con la fórmula

$$1/(1+\exp(-z)), \text{ donde } z = -5.3718 + 0.0354(1) + 1.6159(2) + 1.1768(3) + 0.0697(4) + 0.9586(5) - 2.9486(6)$$

siendo (1) edad, (2) ascitis, (3) flujo sanguíneo en papila, (4) diámetro máximo del componente sólido, (5) paredes quísticas irregulares y (6) sombras acústicas. Se considera el punto de corte de probabilidad de 0,1 (10%) por encima del cual la lesión debe considerarse maligna (100). Aunque esta fórmula pueda parecer compleja para su aplicación clínica, para facilitar su utilización práctica habitual IOTA ha desarrollado aplicaciones para dispositivos móviles que permiten obtener su resultado de forma inmediata sin necesidad de realizar cálculos matemáticos complejos.

En todos sus estudios de validación interna y externa, LR2 ha mostrado una sensibilidad para el diagnóstico de malignidad de las lesiones anexiales por encima del 90% y un mejor rendimiento diagnóstico que otros sistemas predictivos objetivos como RMI y ROMA (90,92,100,104,105). Incluso en una revisión sistemática y metanálisis realizadas en 2014, este modelo se presentó

Introducción

como el de más alta precisión diagnóstica para diferenciar entre benignidad y malignidad de las masas anexiales entre 19 modelos predictivos evaluados (37). En este sentido, de forma general, los modelos propuestos por IOTA presentan mejores resultados que otros sistemas predictivos, siendo LR1 y LR2 los que han mostrado un mejor rendimiento diagnóstico (105).

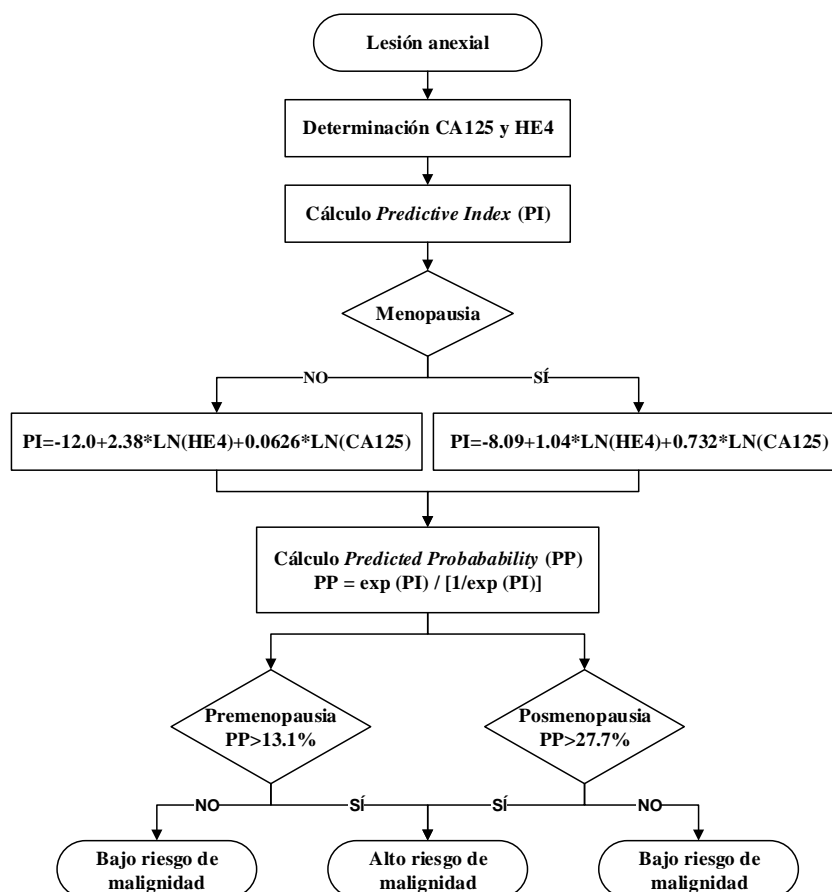
Además, se ha señalado que el modelo LR2 presentaría incluso un mejor rendimiento diagnóstico que la resonancia magnética nuclear en la valoración de las lesiones anexiales. Ambos sistemas presentarían una sensibilidad similar, siendo significativamente más alta la especificidad en caso de emplear LR2, con la consiguiente disminución de pacientes con lesiones benignas diagnosticadas como con tumores malignos (106).

1.5.2.4 Modelos basados en biomarcadores tumorales

Los modelos predictivos no basados en la valoración subjetiva del ecografista o *pattern recognition* pretenden dotar de una mayor objetividad a la clasificación y diagnóstico de las masas anexiales. Sin embargo, aunque las variables ecográficas valoradas en estos modelos suelen ser de interpretación sencilla, no dejan de tener un componente subjetivo en la evaluación de cada una de ellas por parte del ecografista. Para evitar esta mayor o menor subjetividad en el diagnóstico de las lesiones anexiales, se han desarrollados algoritmos y modelos predictivos que incluyen únicamente la determinación de biomarcadores (69,107).

La combinación de HE4 y CA125 presenta la más alta sensibilidad para el diagnóstico de malignidad entre las diversas combinaciones de marcadores tumorales, lo que fue utilizado en el desarrollo del algoritmo ROMA[®] (69,75). Este sistema incorpora el valor sérico de ambos biomarcadores a un análisis de regresión logística para clasificar las masas anexiales en bajo o alto riesgo de malignidad, diferenciando si se trata de una paciente pre o posmenopáusica, tal como se refleja en la figura 4.

Figura 4. Algoritmo ROMA[®] para el cálculo del riesgo de malignidad de las lesiones anexiales



Tomada de Moore y cols. *Gynecol Oncol.* 2009;112:40-6 (69)

Los resultados de la validación interna inicial del modelo mostraron en el conjunto de pacientes una sensibilidad del 88,7% y una especificidad del 74,7% (del 76,5% y del 74,8% en mujeres premenopáusicas y del 92,3% y del 74,7% en mujeres posmenopáusicas respectivamente) (69,97-99). En estudios de validación posteriores los resultados han sido contradictorios. Mientras en algunos de ellos el ROMA[®] se presenta con mejores resultados que otros modelos como el RMI argumentando que los algoritmos basados en los biomarcadores presentan inherentemente una naturaleza objetiva y que la omisión de medidas subjetivas facilita la reproducibilidad entre centros (3), en otros se señala que este algoritmo

Introducción

no aumenta la tasa de detección de patología maligna en relación al uso únicamente de CA125 ni supera el rendimiento diagnóstico de otros modelos como LR2 (104,108). Incluso se ha observado que aplicado como test de segunda línea en tumores de difícil clasificación mediante la valoración subjetiva por expertos, ROMA[®] empeoraría el rendimiento diagnóstico global tanto en mujeres pre como posmenopáusicas al causar un descenso marcado de la sensibilidad para las lesiones malignas (76).

En 2009, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el primer panel preoperatorio de biomarcadores séricos para el cáncer de ovario. Este panel, denominado Ova1[®], es un índice de análisis multivariante o *multivariate index assay* (MIA) que combina, en función del estado menopáusico, cinco marcadores proteómicos séricos (el CA125 de segunda generación, CA125-II, con otras proteínas inflamatorias y de transporte: transferrina, β -2 microglobulina, apolipoproteína A-1 y transtiretina), proporcionando una puntuación entre 0 y 10. En las mujeres premenopáusicas una puntuación superior a 5 es indicativa de alta probabilidad de malignidad, mientras que este punto de corte desciende a 4,4 en las mujeres posmenopáusicas. Este modelo muestra una sensibilidad del 94% y una especificidad del 54% para el diagnóstico de malignidad independientemente del estadio y tipo del tumor (68,107).

El último panel propuesto de biomarcadores es una evolución del Ova1[®] denominado Overa[®], en el que se combinan, como en su predecesor, CA125-II, transferrina, apolipoproteína A-1, con dos nuevos biomarcadores, la hormona foliculoestimulante o *follicle stimulating hormone* (FSH) y el HE4, mostrando un rendimiento diagnóstico con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 69% de forma global (109).

1.5.2.5 Otras estrategias de clasificación y diagnóstico

Ninguno de los modelos predictivos propuestos hasta el momento ha logrado imponerse de forma generalizada en la práctica clínica habitual, en algunos casos por no resultar de aplicación sencilla y en otros porque los resultados de los estudios en los que se han evaluado han sido contradictorios cuando no negativos. Por este motivo, se siguen proponiendo nuevas estrategias y sistemas de

diagnóstico en un intento de obtener una herramienta de valoración del riesgo que permita lograr una mayor precisión y un mejor rendimiento diagnóstico en la clasificación de las lesiones ováricas en grupos de alto y bajo riesgo de malignidad.

Una de las más recientes de estas nuevas herramientas diagnósticas es el modelo de regresión logística multinomial *Assessment of Different NEoplasias in the adneXa* (ADNEX), propuesto por el grupo IOTA en 2014 (110). Este modelo no se limita a clasificar las masas ováricas en benignas o malignas o a proporcionar su riesgo de malignidad, sino que pretende ir un paso más allá en su discriminación al intentar clasificarlas en cinco tipos de tumores: benignos, *borderline*, invasivos en estadio I, invasivos en estadios II-IV y metastásicos. Para ello valora nueve variables, tres clínicas (edad, nivel de CA-125 y tipo de centro hospitalario) y seis ecográficas (diámetro máximo de la lesión, proporción de tejido sólido, presencia de más de diez lóculos, número de proyecciones papilares, presencia de sombra acústica y ascitis), cuyo resultado es aplicado a un sistema matemático de regresión logística. En su estudio de validación interna el modelo presentó una sensibilidad del 96,5% y una especificidad del 71,3% en la discriminación entre lesiones benignas y malignas (con un punto de corte del 10% para predecir malignidad), señalando los autores un rendimiento diagnóstico similar o superior a modelos anteriores como RMI, LR2 y *Simple Rules*. Además se presenta con una buena capacidad para discriminar entre sí los cuatro tipos de tumores malignos, lo que es planteado por los autores como un sistema adecuado para mejorar las decisiones terapéuticas en mujeres con lesiones anexiales y para reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la patología anexial (110).

Otra estrategia alternativa para la clasificación y diagnóstico de las lesiones ováricas es el denominado *Gynecologic Imaging Reporting and Data System* (GI-RADS), propuesta por Amor en 2009 (111). Este sistema consiste en un modelo de valoración ecográfica de las lesiones anexiales que supone tanto una clasificación de su riesgo de malignidad como un nuevo sistema de comunicación de la información para los clínicos, basado en el sistema *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) empleado para las lesiones mamarias. La

Introducción

evaluación ecográfica de este sistema se basa en la descripción de las lesiones anexiales mediante el *pattern recognition*, teniendo en cuenta los patrones morfológicos característicos de determinados tipos de lesiones (quistes simples, endometriomas, cistadenofibromas, quistes hemorrágicos, hidrosálpinx, teratomas) y la presencia de una serie de parámetros ecográficos sugestivos de malignidad: papilas gruesas, septos gruesos, áreas sólidas, ascitis, vascularización central, índice de resistencia vascular menor de 0,5 o bilateralidad. Clasifica las lesiones anexiales en cinco grados, de GI-RADS 1 (definitivamente benigna) a GI-RADS 5 (muy probablemente maligna) con probabilidad de malignidad progresiva, tal como se refleja en la tabla 4. Esta clasificación proporciona el riesgo de malignidad de la masa ovárica y pretende unificar el lenguaje del informe ecográfico para evitar errores de comunicación entre ecografista y clínico con el objetivo de orientar a este último en el abordaje terapéutico de cada caso (111,112).

Tabla 4. Sistema GI-RADS de clasificación de las masas anexiales

Categoría GI-RADS	Diagnóstico	Riesgo de malignidad	Tipos de lesiones
1	Definitivamente benigno	0%	Ovarios sin lesiones
2	Muy probablemente benigno	< 1%	Lesiones ováricas funcionales
3	Probablemente benigno	1-4%	Neoplasias benignas: teratoma, endometrioma, quiste simple, hidrosálpinx, pseudoquiste peritoneal, mioma pediculado, quiste de paraovario, signos de EPI
4	Probablemente maligno	5-20%	Lesiones anexiales no incluidas en GI-RADS 1-3, con 1-2 signos sugestivos de malignidad
5	Muy probablemente maligno	> 20%	Masas anexiales con ≥ 3 signos sugestivos de malignidad

Tomada de Amor y cols. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:450-5 (112)

Los estudios de validación interna del sistema han mostrado buenos resultados, con sensibilidad para predicción de malignidad del 92-99% y especificidad del 86-97% (111,112). Los trabajos que han validado el sistema externamente también han apuntado su buen rendimiento diagnóstico, con sensibilidad entre el 97-100% y especificidad del 89-93% (113,114), aunque se debe tener presente que estrictamente este sistema no puede considerarse como de predicción objetiva al basar la evaluación ecográfica de la lesión en la valoración subjetiva por parte de expertos (111).

Por último, el grupo IOTA propuso en 2012 un sistema de clasificación, la *three-step strategy*, consistente en la valoración de las lesiones anexiales mediante la aplicación de tres pasos consecutivos. Este sistema parece proporcionar mejores resultados que los modelos previos y una mayor aproximación a la realidad clínica (115).

1.5.3 Modelo ecográfico en tres pasos de IOTA

La «estrategia en tres pasos orientada clínicamente para la valoración de la patología anexial» (*three-step strategy*) fue propuesta por el grupo IOTA en 2012 como un nuevo sistema de clasificación de benignidad y malignidad de las lesiones anexiales. Con este sistema, IOTA no sólo pretendía mejorar el rendimiento diagnóstico de modelos previos, sino también plantear un sistema lo más próximo posible a la realidad clínica dado que el primero de los pasos de valoración supone un diagnóstico sencillo e instantáneo que no precisa ni una gran experiencia ecográfica ni recurrir al empleo de modelos predictivos (115).

Este primer paso de la estrategia, denominado *easy instant diagnosis* (diagnóstico sencillo inmediato) supone la evaluación de la lesión anexial mediante seis variables denominadas descriptores simples (cuatro de benignidad y dos de malignidad) de aplicación inmediata y en muchos casos inconsciente. Los cuatro descriptores de benignidad y los dos de malignidad son los señalados en la tabla 5. Si ninguno de los seis descriptores es aplicable a la lesión o se pueden aplicar uno de benignidad y uno de malignidad el diagnóstico es considerado difícil y «no inmediato», en cuyo caso, la lesión debe evaluarse mediante la

Introducción

aplicación de un segundo paso que corresponde a la aplicación de las *Simple Rules*. Finalmente, en los casos en los que el diagnóstico de benignidad o malignidad no pueda realizarse con los dos pasos previos se debe aplicar un tercer paso consistente en la valoración subjetiva de la lesión por un ecografista experto (115).

Tabla 5. Descriptores inmediatos en el sistema de clasificación de lesiones anexiales en tres pasos de IOTA

Descriptores simples	Tipo de lesión característica
Predictores de benignidad	
Tumor unilocular con ecogenicidad en vidrio esmerilado en mujer premenopáusica	Endometrioma
Tumor unilocular con ecogenicidad mixta y sombras acústicas en mujer premenopáusica	Teratoma
Tumor unilocular anecoico con paredes regulares y diámetro máximo < 10 cm	Quiste simple / Cistadenoma
Tumor unilocular restante con paredes regulares	Hidrosálpinx
Predictores de malignidad	
Tumor con ascitis y al menos flujo vascular moderado con Doppler en mujer posmenopáusica	
Edad > 50 años y CA125 > 100 U/ml	

Tomada de Ameyé y cols. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:582-91 (115)

En la figura 5 pueden observarse ejemplos de lesiones que pueden ser clasificadas con cada uno de los descriptores simples ecográficos del primer paso de la estrategia en tres pasos.

Figura 5. Lesiones anexiales representativas de cada uno de los descriptores simples ecográficos de la estrategia en tres pasos de IOTA



Figura 5A. Tumor unilocular con ecogenicidad en vidrio esmerilado



Figura 5B. Tumor unilocular con ecogenicidad mixta y sombras acústicas



Figura 5C. Tumor unilocular anecoico con paredes regulares y diámetro <10 cm



Figura 5D. Tumor unilocular restante con paredes regulares

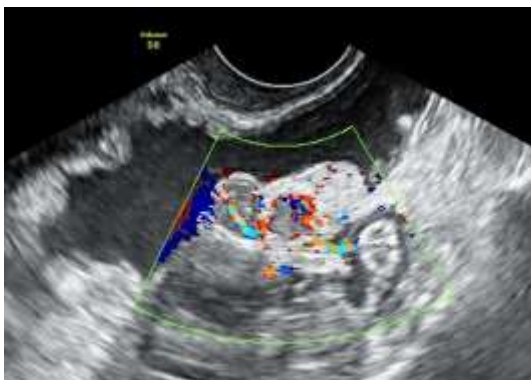


Figura 5E. Tumor con ascitis y al menos flujo vascular moderado con Doppler

Introducción

En el estudio en el que esta estrategia en tres pasos fue propuesta y validada internamente se obtuvo una sensibilidad y una especificidad global del sistema del 92%, observándose que el 80,7% de las masas pudieron ser clasificadas con un alto grado de precisión con los dos primeros pasos: el 46,5% de forma inmediata con los descriptores simples (primer paso) y el 34,1% con las *Simple Rules* (segundo paso). En este mismo estudio se señaló que cuando los dos primeros pasos no son concluyentes para el diagnóstico, la evaluación subjetiva por un experto en un tercer paso es más precisa que la aplicación de otros sistemas predictivos como RMI, LR1 y LR2 (115).

Hasta el momento se han publicado cinco trabajos de validación externa de este sistema, incluyendo el que ha presentado preliminarmente los resultados de esta tesis doctoral. Los resultados de estos trabajos han sido acordes a los del estudio inicial de validación interna del sistema, mostrando una buena precisión diagnóstica, incluso en algunos casos mejor que la señalada en éste. En la tabla 6 se señalan las principales características y resultados de estos trabajos de validación de la estrategia en tres pasos (116-120).

Tabla 6. Resultados de los estudios de validación de la estrategia en tres pasos de IOTA

	Tamaño muestral	Referencia estándar	Ecografista	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Ameye (115)	1938	Histología	Experto	92,2	92,3
Sayasneh (116)	301	Histología	No experto	93	92
Testa (117)	2403	Histología	Experto	92,5	87,6
Peces (118)	81	Histología Seguimiento	No experto	87,5	100
Alcázar (119)	666	Histología Seguimiento	No experto	94,3	94,9
Hidalgo (120)	283	Histología Seguimiento	No experto	95,1	97,7

Por tanto, esta estrategia en la que se combina la valoración objetiva por no expertos y la subjetiva por expertos ha mostrado una alta precisión diagnóstica y mejores resultados que otros modelos predictivos propuestos con anterioridad. Si a esto se suma la sencillez de su aplicación y la posibilidad de clasificación precisa e inmediata de la mayoría de las lesiones anxiales por ecografistas no expertos con los dos primeros pasos, podría suponer un cambio en la práctica clínica de la mayoría de centros en los que no se cuente con un ecografista experto, siendo reducido el número de pacientes que requerirían ser derivados a un centro de referencia para el examen ecográfico por un experto.

1.5.4 Defectos metodológicos en los estudios de validación de los modelos predictivos

A pesar de los buenos resultados en cuanto a precisión diagnóstica que han demostrado algunos de los modelos predictivos propuestos para la clasificación de las lesiones anxiales, ninguno de ellos ha conseguido una aceptación generalizada ni su empleo sistemático en la práctica clínica. Los motivos son diversos, aunque en buena medida pueden obedecer a las limitaciones que han mostrado los estudios en los que se han propuesto o validado (37).

Se han realizado pocos trabajos de validación externa para la mayoría de los modelos (77). Hasta 2013, sólo 19 de los 116 modelos propuestos habían sido validados externamente en al menos dos estudios. Además muchos de estos estudios adolecen de defectos metodológicos que pueden poner en cuestión sus resultados (37).

La mayor parte de ellos han sido realizados de forma retrospectiva y con sesgos en su diseño como la falta de la valoración ciega por parte de investigadores o ecografistas. De hecho, en los trabajos de validación realizados prospectivamente la mayoría de los modelos presentaron peores resultados que en los estudios en los que fueron creados (37,90). Por otra parte, la mayoría de estos trabajos están realizados exclusivamente con pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico, considerando únicamente el diagnóstico anatomopatológico como *reference standard* de comparación final. Sin embargo, han sido escasos los

Introducción

trabajos en los que se ha incluido pacientes en las que se optara por una conducta expectante, con lo que existen pocos datos sobre los resultados de esta opción terapéutica en forma de errores de clasificación, complicaciones o transformación maligna (37).

Además, aunque el objetivo de estos modelos es que ecografistas con un nivel bajo de competencia puedan proporcionar un diagnóstico de benignidad o malignidad con una precisión adecuada, muchos de ellos han sido desarrollados y validados por ecografistas expertos, lo que podría haber supuesto un sesgo positivo en sus resultados (37,45). En este sentido, también muchos modelos y trabajos de validación se han desarrollado en centros de referencia con unidades especializadas de ecografía y con una alta prevalencia de lesiones malignas, lo que habría influido en los resultados de los valores predictivos. En estos centros de referencia, la mayor prevalencia de lesiones malignas haría que el VPP tendiera a aumentar, mientras que en centros con baja prevalencia de cáncer ovárico, un test con la misma sensibilidad y especificidad tendría un VPP más bajo. Además, en los centros con unidades ecográficas de referencia la experiencia de los ecografistas es mayor y en consecuencia mejor el rendimiento diagnóstico ecográfico (1).

Otro problema en relación a los trabajos con modelos diagnósticos es que pocos de ellos han realizado una comparación directa entre distintos sistemas. Algunos motivos pueden ser que los puntos de corte adoptados para determinar la benignidad o malignidad varían entre ellos y que las variables evaluadas son diferentes en cada modelo, lo que dificulta la interpretación y comparación de resultados (37).

Por otra parte, también puede haber influido en que estos sistemas predictivos no se hayan consolidado de forma generalizada la falta de semejanza de las condiciones de los estudios con la práctica clínica habitual. Muchos trabajos han incluido todo tipo de lesiones anexiales, independientemente de si en la práctica clínica real estas lesiones podrían haber sido fácilmente diagnosticadas de forma subjetiva. Como resultado, la precisión diagnóstica de estos test probablemente haya sido sobreestimada y su rendimiento puede resultar peor del

esperado al ser aplicado en la clínica más allá de las condiciones de investigación. Además, la mayoría de los estudios no estratifican los resultados en función de variables con influencia demostrada en la benignidad o malignidad de las lesiones, como la edad o el estado menopáusico, por lo que las conclusiones podrían presentar un sesgo para algunos subgrupos de pacientes al mostrar los resultados de forma global cuando no se produce esta estratificación o se realiza con posterioridad a la clasificación de las lesiones (37,115).

1.6 Justificación y alcance de la tesis doctoral

El modelo ecográfico en tres pasos de IOTA desarrollado para la clasificación de benignidad o malignidad de las lesiones anexiales es probablemente la estrategia diagnóstica más completa y con mejores resultados propuesta hasta el momento. Se han realizado pocos estudios para su validación externa, desarrollándose algunos de ellos en condiciones no estrictamente similares a las de la práctica clínica habitual de muchos de nuestros centros.

Por ello, consideramos conveniente realizar la validación externa y la valoración del rendimiento diagnóstico de este modelo mediante un estudio en el que las lesiones anexiales fueran analizadas de forma prospectiva, en condiciones similares a las que se presentan habitualmente en la clínica a tiempo real, por ecografistas con nivel medio de experiencia y tomando como patrón de referencia tanto la histología de las lesiones tratadas quirúrgicamente como la evolución de aquellas subsidiarias de actitud expectante con seguimiento clínico y ecográfico. De la misma forma, consideramos adecuado realizar, en una submuestra de pacientes, la comparación de los resultados obtenidos con este modelo con los de otro de los sistemas predictivos ecográficos con mejor rendimiento diagnóstico y de los más utilizados en la actualidad como es el sistema de regresión logística LR2 de IOTA.

Secundariamente se pretendió proponer un nuevo modelo diagnóstico basado en el anterior, de aplicación más sencilla, en dos pasos. En esta nueva propuesta las lesiones no diagnosticadas con el primer paso no serían valoradas con las *Simple Rules* sino con la herramienta *Simple Rules Risk*, de forma que

Introducción

todas las lesiones podrían ser clasificadas con estos dos pasos, sin la necesidad de contar con un ecografista experto para la valoración de ninguna de las masas anexiales, además de proporcionar una categorización individual del riesgo más precisa que con el modelo original.

En definitiva, con la presente tesis doctoral se pretendió realizar una valoración prospectiva y la validación externa del modelo ecográfico en tres pasos de IOTA, así como evaluar su aplicabilidad en la práctica clínica habitual. Corroborar la validez y los buenos resultados previos de este sistema supondría disponer de una herramienta diagnóstica útil y accesible en el diagnóstico de las pacientes con patología anexial, especialmente dirigida a realizar un diagnóstico preciso y precoz del cáncer de ovario, lo que redundaría en su mejor orientación terapéutica. Asimismo, si el nuevo modelo alternativo propuesto presentara unos resultados favorables en su rendimiento diagnóstico, podría suponer una mayor facilidad en el diagnóstico de las lesiones anexiales en la práctica totalidad de los centros al no depender el diagnóstico de un porcentaje de estas lesiones de la colaboración de un ecografista experto.

HIPÓTESIS

2 Hipótesis

La estrategia ecográfica en tres pasos propuesta por el grupo IOTA para el diagnóstico de benignidad y malignidad de las masas anexiales presenta un alto rendimiento diagnóstico para establecer esta clasificación cuando es aplicada por ecografistas con un nivel medio de experiencia, mostrando mejores resultados que otros modelos predictivos y siendo útil y de fácil aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

OBJETIVOS

3 Objetivos

1. Realizar la validación externa del modelo predictivo ecográfico en tres pasos de IOTA para el diagnóstico de benignidad o malignidad de las lesiones anexiales en dos centros hospitalarios con diferente prevalencia del cáncer de ovario.
2. Analizar la precisión diagnóstica y la aplicabilidad práctica de este modelo en la clasificación de benignidad o malignidad de las masas anexiales cuando es empleado por ecografistas con nivel medio de experiencia.
3. Comparar el rendimiento diagnóstico del modelo en tres pasos de IOTA con el del modelo de regresión logística LR2 de IOTA para predecir benignidad o malignidad en pacientes con lesiones anexiales.
4. Comparar los resultados de la aplicación de este modelo entre centros con bajo y alto volumen de pacientes con cáncer de ovario.
5. Proponer un nuevo modelo de clasificación, valorando su rendimiento diagnóstico, a partir de la estrategia en tres pasos de IOTA, empleando el *Simple Rules Risk* como segundo paso y prescindiendo de la valoración por un ecografista experto como tercer paso.

METODOLOGÍA

4 Metodología

4.1 Diseño del estudio

El presente trabajo comunica los resultados de un estudio de tipo analítico, observacional, prospectivo, no terapéutico, con un único grupo de estudio, desarrollado a lo largo de un periodo de dos años, entre septiembre de 2015 y agosto de 2017, en el Hospital Comarcal Universitario de Vinaròs (centro hospitalario de primer nivel) y en la Clínica Universidad de Navarra (centro hospitalario de tercer nivel) con el propósito de llevar a cabo los objetivos detallados con anterioridad.

De forma complementaria se realizó un estudio retrospectivo, de tipo analítico observacional, con el mismo grupo de estudio, para valorar el rendimiento diagnóstico de un nuevo modelo que proponemos para la clasificación de las masas anexiales, tal como se describe en el quinto objetivo de este trabajo.

4.2 Pacientes participantes

La inclusión de las pacientes participantes en el estudio fue realizada en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Comarcal Universitario de Vinaròs (Castellón) y en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Clínica Universidad de Navarra (Pamplona), entre el 1 de septiembre de 2015 y el 31 de agosto de 2017, de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

4.2.1 Criterios de inclusión

Fueron candidatas a participar en el estudio todas aquellas pacientes diagnosticadas de al menos una lesión anexial en los centros participantes durante el periodo de inclusión descrito que cumplieran las siguientes condiciones:

- Mayores de 18 años, tanto premenopáusicas como posmenopáusicas.

Metodología

- Diagnóstico mediante ecografía de una o más lesiones anexiales persistentes durante al menos 3 meses o extirpadas quirúrgicamente antes de cumplir este periodo.
- Diagnóstico ecográfico inicial realizado por alguno de los médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia de los servicios participantes o de forma incidental con alguna prueba de imagen realizada por otra patología, con remisión posterior a alguno de los ecografistas investigadores de cada uno de los centros.
- Posibilidad de completar en su totalidad el periodo de seguimiento de al menos 12 meses en caso de actitud expectante o con resultado anatomopatológico de la lesión accesible a los investigadores en caso de intervención quirúrgica.
- Intervención quirúrgica realizada en los tres meses siguientes a su indicación, tanto si ésta se produjo en el momento del diagnóstico inicial como durante el periodo de seguimiento.
- Aceptación de las condiciones del estudio y comprensión y firma del correspondiente consentimiento informado.

4.2.2 Criterios de exclusión

Aunque una paciente presentara una masa anexial en alguno de los centros participantes durante el periodo de inclusión y fuera potencial candidata a participar en el estudio, no pudo ser incluida inicialmente o debió ser excluida durante su seguimiento si presentó alguna de los siguientes criterios:

- Gestación en cualquier momento del periodo de seguimiento.
- Imposibilidad de completar el periodo o las visitas de seguimiento.
- Imposibilidad de acceso al resultado anatomopatológico de la lesión en caso de intervención quirúrgica.
- Negativa a realización de ecografía por vía transvaginal o transrectal.
- Clínica aguda en el momento del diagnóstico inicial que obligara a realizar intervención quirúrgica urgente.

- Desaparición espontánea de la lesión entre el tercer y decimosegundo mes del periodo de seguimiento.
- Antecedente de neoplasia ovárica previa.
- Presencia de neoplasia ginecológica sincrónica con la lesión anexial.
- Patología o situación psiquiátrica o cognitiva que impidiera la comprensión de las condiciones del consentimiento informado.

En el momento del inicio y durante el desarrollo de este proyecto de investigación, uno de los centros participantes (Clínica Universidad de Navarra) se encontraba participando en el reclutamiento de pacientes para los estudios del grupo IOTA iniciados en febrero de 2016. Las pacientes participantes en nuestro estudio no fueron simultáneamente incluidas en la base de datos de IOTA durante el periodo de estudio, para evitar la duplicidad de los datos y un posible sesgo de resultados en futuros estudios o análisis estadísticos en forma de metanálisis del grupo IOTA.

4.3 Metodología de inclusión, valoración y seguimiento de pacientes

4.3.1 Inclusión y primera visita

Las pacientes a las que fue diagnosticada una lesión anexial dentro del periodo de inclusión por alguno de los especialistas de Ginecología y Obstetricia de los hospitales participantes fueron remitidas para su valoración al investigador correspondiente de cada centro. La primera visita fue realizada por los investigadores dentro de los 15 días posteriores al diagnóstico inicial.

En el momento de la primera visita, el investigador corroboró mediante ecografía la existencia de al menos una lesión anexial y comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión. En este momento fue solicitada a la paciente su participación en el estudio, proporcionándole verbalmente y por escrito, mediante la «Hoja de información al paciente» (Anexo I), la información pertinente relativa a la investigación. De igual forma, fue comunicado a cada

Metodología

paciente su derecho a participar o no en el estudio y a retirar su consentimiento en cualquier momento. Si una vez recibida esta información la paciente decidió su participación en la investigación, le fue entregado el consentimiento informado (Anexo II) para su lectura y firma.

Una vez la paciente fue incluida en el estudio, se le asignó un código formado por el acrónimo CUN (Clínica Universidad de Navarra) o HUV (Hospital Universitario de Vinaròs) seguido por el número de orden de inclusión en el estudio, de forma que el tratamiento o transmisión de datos de cada una de las pacientes fue realizado empleando este código y en ningún caso mediante datos personales identificativos.

Durante la primera visita fueron recabados los datos personales y epidemiológicos, los antecedentes ginecológicos y obstétricos y la situación clínica de la paciente, quedando registrados en un cuestionario elaborado a tal efecto (Anexo III). En este mismo cuestionario se registró el resultado de la exploración ginecológica de la paciente y de la valoración ecográfica inicial de la lesión anexial.

4.3.2 Estudio ecográfico inicial

El estudio ecográfico inicial de la lesión o lesiones anexiales fue realizado mediante ecografía transvaginal o transrectal B-mode y Power Doppler 2D. En las pacientes que presentaron una lesión de gran tamaño que no pudo ser valorada en su totalidad mediante ecografía vaginal, ésta se complementó con la exploración vía abdominal. En caso de presentar una misma paciente dos lesiones anexiales fueron recogidos los datos de la más compleja de ellas, y si la morfología de ambas masas fue similar fue incluida la de mayor tamaño, de acuerdo a los términos definiciones y medidas descritas y propuestas por el grupo IOTA (121). De cada una de las lesiones fueron registradas y almacenadas en formato electrónico al menos diez imágenes ecográficas de alta calidad y dos fragmentos de video de la exploración.

La primera valoración ecográfica de la lesión anexial fue realizada mediante la aplicación del modelo en tres pasos de IOTA. Inicialmente fueron

aplicados los descriptores del primer paso (descriptores instantáneos simples), incluyendo la determinación del marcador tumoral CA125 para las pacientes mayores de 50 años (Tabla 5). En función de los resultados de su aplicación, la lesión fue clasificada como «benigna», «maligna» o «sin diagnóstico instantáneo»:

- Lesión clasificada como «benigna»: presentaba al menos uno de los descriptores de benignidad y ninguno de los de malignidad. En este caso la paciente fue remitida a su especialista de referencia para tomar la decisión terapéutica correspondiente (tratamiento quirúrgico o conducta expectante) en función de los hallazgos ecográficos, la situación clínica, las preferencias de la paciente y los protocolos clínicos de cada uno de los centros. Si la paciente optó por la extirpación quirúrgica de la lesión, fue derivada para la programación de la cirugía correspondiente. Si optó por una actitud expectante, fue incluida en el protocolo de seguimiento del estudio con controles clínicos y ecográficos a los 3, 6 y 12 meses. Si la lesión persistió tres meses después del diagnóstico inicial, fue considerada persistente y la paciente incluida definitivamente en el estudio. De lo contrario la paciente fue excluida del estudio por presentar una lesión no persistente.
- Lesión clasificada como «maligna»: presentaba alguno de los descriptores de malignidad y ninguno de los de benignidad. En esta situación, se derivó a la paciente inmediatamente a la sección de ginecología oncológica de cada hospital para iniciar su proceso terapéutico según los protocolos de cada uno de los centros participantes.
- Lesión clasificada como «sin diagnóstico instantáneo»: no fue aplicable ninguno de los seis descriptores simples o fueron aplicables uno de benignidad y otro de malignidad. En este caso, el mismo ecografista valoró la lesión anexial de acuerdo a las *Simple Rules*, basadas en la valoración de cinco características ecográficas de benignidad o *B-Rules* y cinco de malignidad o *M-Rules* (Tabla 2), tal como corresponde al

segundo paso del modelo en tres pasos de IOTA (Anexo III). En función de los resultados de la aplicación de estas *Simple Rules*, la lesión fue clasificada como «benigna» (presente al menos una de las *B-Rules* y ninguna de las *M-Rules*), «maligna» (presente al menos una de las *M-Rules* y ninguna de las *B-Rules*) o con «diagnóstico no concluyente» (no presentes *B-Rules* ni *M-Rules* o presentes ambas en la misma lesión). En los dos primeros casos se procedió de la forma descrita con anterioridad para las lesiones benignas o malignas. En caso de diagnóstico no concluyente, las imágenes y fragmentos de video registrados fueron remitidos en formato electrónico al investigador «ecografista experto» para su valoración subjetiva e impresión diagnóstica, de acuerdo al tercer paso del modelo (Anexo III).

Este ecografista experto realizó la valoración y clasificación subjetiva de todas las lesiones de ambos centros en las que fue pertinente la aplicación de este tercer paso. De esta forma se pretendió evitar la variabilidad interobservador que hubiera conllevado el hecho de que este análisis subjetivo fuera realizado por diferentes ecografistas. En función del diagnóstico que éste realizó de la lesión, se aplicó el protocolo correspondiente descrito anteriormente para las lesiones benignas o malignas.

En el subgrupo de pacientes del Hospital Comarcal de Vinaròs, una vez realizada la clasificación de la lesión según el modelo en tres pasos de IOTA, se realizó su valoración y clasificación mediante la aplicación del modelo de regresión logística LR2 (Anexo III), con el objetivo de realizar posteriormente en este subgrupo de pacientes la comparación del rendimiento diagnóstico de ambos sistemas. Para ello se analizaron las lesiones aplicando el *software* de la aplicación informática IOTAModels[®] disponible para el sistema operativo iOS. Esta clasificación de la lesión según el sistema LR2 se realizó inmediatamente después de su estudio mediante el modelo en tres pasos para evitar sesgos e influencia en la clasificación inicial. Las pacientes con lesiones clasificadas como

benignas inicialmente mediante el modelo en tres pasos que presentaron alto riesgo de malignidad al serle aplicado el modelo LR2, fueron remitidas para su valoración a la sección de ginecología oncológica de cada hospital para su valoración e inicio de su proceso terapéutico o de seguimiento según los protocolos de cada uno de los centros participantes.

4.3.3 Seguimiento clínico y ecográfico

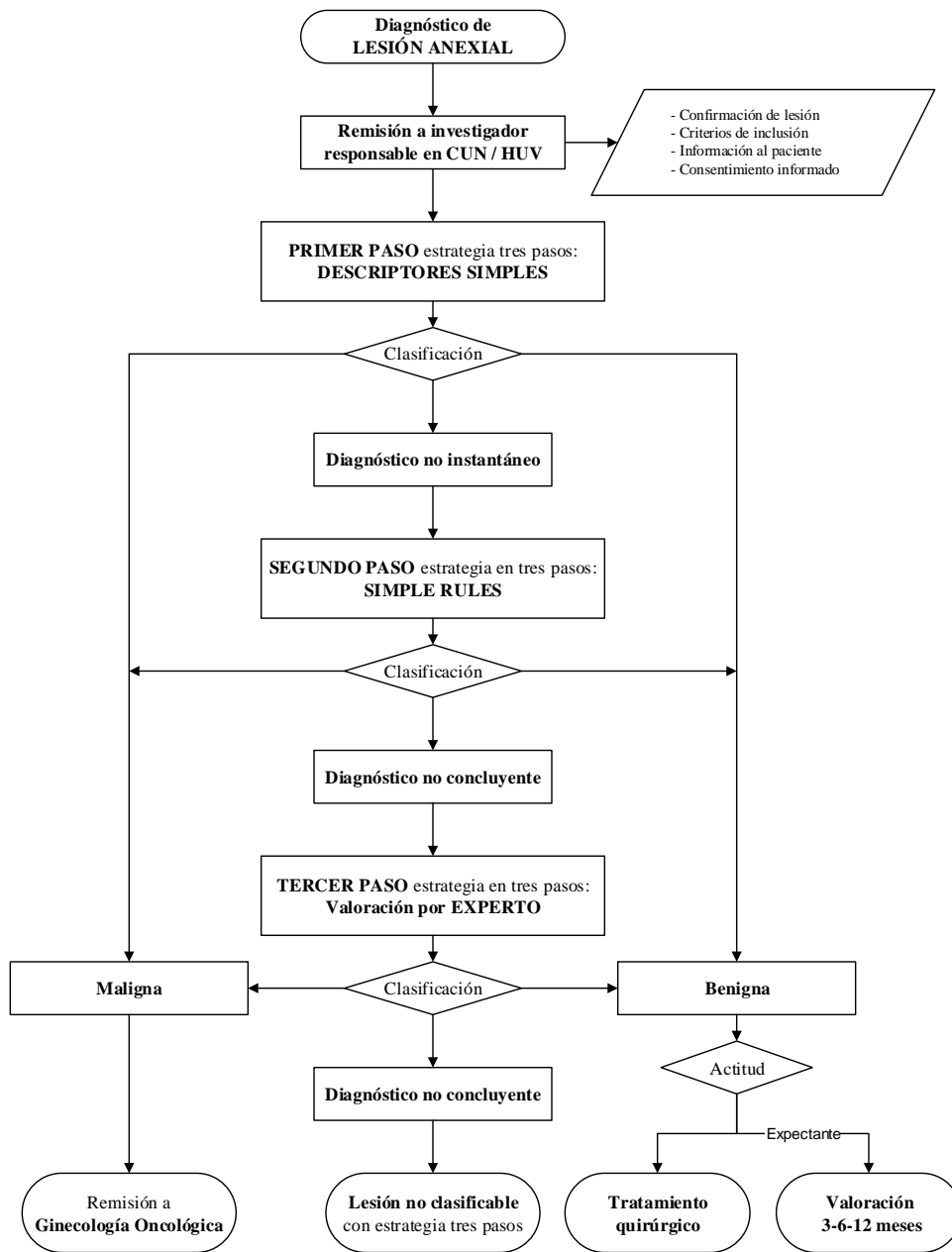
Las pacientes en las que tras su valoración inicial se optó por una conducta expectante sin intervención quirúrgica, se programaron visitas de seguimiento ecográfico y clínico a los 3, 6 y 12 meses del diagnóstico inicial. En estas visitas se valoraron los cambios producidos tanto en la sintomatología de la paciente como en las características ecográficas de la lesión anexial. Estos datos fueron recogidos en cuestionarios elaborados para cada una de las visitas (Anexo III). En la figura 6 se refleja esquemáticamente el proceso de valoración de la estrategia en tres pasos en nuestro estudio.

Si una paciente no pudo ser evaluada por cualquier motivo en la visita correspondiente a los 6 meses, no fue excluida de la investigación siempre que fuera realizada su valoración final 12 meses después de su inclusión en el estudio. En cada una de las visitas de seguimiento fue valorada la conveniencia de indicación quirúrgica en función de los cambios clínicos o ecográficos que presentó la paciente o de las preferencias terapéuticas de ésta. Se determinó realizar un año de seguimiento de las pacientes dado que en estudios previos se ha demostrado que los cambios ecográficos en caso de lesiones malignas se observan en los meses posteriores al diagnóstico inicial, realizándose el diagnóstico de cáncer dentro del primer año de seguimiento en la práctica totalidad de los casos (39,122,123)

Una vez transcurrido un año de seguimiento clínico y ecográfico o realizada la intervención quirúrgica indicada según protocolo clínico de cada uno de los centros participantes, las pacientes incluidas en el estudio pasaron a seguir los controles clínicos y ecográficos habituales para esta patología en cada uno de los

centros. Si tras un año de seguimiento la lesión persistió con características de benignidad o la clínica de la paciente no hizo necesaria la intervención quirúrgica, se mantuvieron las valoraciones de control habituales con actitud conservadora, tal como es realizado en la práctica habitual según el protocolo de actuación de cada uno de los centros participantes.

Figura 6. Algoritmo de valoración y validación de la estrategia en tres pasos de IOTA



4.3.4 Investigadores responsables de la valoración ecográfica y del seguimiento de las pacientes

Las exploraciones ecográficas correspondientes al primer y segundo paso de la estrategia en tres pasos de IOTA, y la valoración del sistema LR2 en el caso de las pacientes del Hospital Comarcal de Vinaròs, fueron realizadas en ambos centros por investigadores-ecografistas no expertos. Todos ellos fueron médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia con experiencia y formación equivalentes al «Nivel de capacitación ecográfica especializada de la Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SESEGO)» y al «*Level 2 of training of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) for gynaecological ultrasound*», lo que supone al menos un año de experiencia en el nivel 1, práctica de ecografías clínicas de forma regular, periodo de formación como subespecialidad y realización de al menos 500 exploraciones al año, sin dedicación exclusiva a la ecografía ginecológica (124).

El investigador responsable de la realización de las ecografías en el tercer paso de la estrategia en evaluación fue un ecografista experto con formación y experiencia equivalentes al «Nivel de capacitación ecográfica experta SESEGO, nivel de experto docente» y al «*Level 3 of training of the EFSUMB for gynaecological ultrasound*», lo que supone trabajar en un centro terciario de referencia, poseer currículum académico, alto nivel de experiencia y pericia y dedicación la mayor parte del tiempo a la realización de ecografía ginecológica, la docencia y la investigación (124). El ecografista experto fue el mismo para los dos centros del estudio con el objetivo de evitar la variabilidad interobservador que podría haberse dado en el caso de que la valoración subjetiva del tercer paso del sistema hubiera sido realizada por distintos ecografistas en cada centro.

4.4 Referencia estándar

Las pacientes que fueron manejadas de forma expectante fueron consideradas benignas si no presentaron cambios ecográficos sugestivos de malignidad o signos

Metodología

y síntomas clínicos sugestivos de cáncer de ovario durante un periodo de seguimiento de al menos un año. Se optó por este periodo al haberse observado que es durante este tiempo cuando se diagnostica la práctica totalidad de casos de cáncer de ovario en pacientes con seguimiento ecográfico por una masa anexial (39,122). En estas pacientes, la valoración ecográfica fue realizada a los 3, 6 y 12 meses después del diagnóstico inicial. Fue necesario que la paciente realizase los controles ecográficos a los 3 y 12 meses para permanecer en el estudio. Si la lesión desapareció de forma espontánea antes de completar un año de seguimiento, la paciente fue excluida del estudio.

En las lesiones extirpadas quirúrgicamente, la referencia estándar utilizada fue su diagnóstico histológico. Los tumores diagnosticados histológicamente como *borderline* fueron considerados malignos a efectos del análisis estadístico.

4.5 Estudio retrospectivo para propuesta de nuevo modelo diagnóstico

Una vez finalizado el periodo de inclusión y seguimiento de pacientes y analizados sus datos dentro del estudio prospectivo descrito hasta ahora, estos datos fueron evaluados retrospectivamente para valorar el rendimiento diagnóstico de una posible nueva estrategia de clasificación de las lesiones anexiales.

Esta propuesta de modelo diagnóstico alternativo consistió en aplicar la herramienta *Simple Rules Risk* (93) como segundo y último paso en aquellas lesiones clasificadas sin diagnóstico instantáneo con los descriptores simples. De acuerdo a esta estrategia (descrita en el epígrafe 1.5.2.1 de la presente tesis doctoral) con la aplicación del *Simple Rules Risk* como segundo paso todas las lesiones no diagnosticadas con los descriptores simples fueron clasificadas en las categorías de riesgo bajo, intermedio o alto. Los cálculos estadísticos para la valoración del rendimiento diagnóstico de este modelo fueron realizados asumiendo que hubiera sido llevada a cabo intervención quirúrgica en todas las pacientes con lesiones de riesgo intermedio o alto, tal como proponen los autores del *Simple Rules Risk* como una de las posibles estrategias terapéuticas con este tipo de lesiones (93).

4.6 Registro, almacenamiento y transmisión de datos

En el momento de cada visita de valoración y seguimiento, los datos epidemiológicos y clínicos de las pacientes y ecográficos de las masas anexiales se registraron por escrito en el cuestionario que figura en el Anexo III. Posteriormente estos datos fueron almacenados en dos bases de datos diseñadas para este propósito con los programas Microsoft Excel 2010[®] y *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 20[®]. En todos estos sistemas de registro la identificación de la paciente fue realizada mediante el código adjudicado en el momento de la inclusión en el estudio, sin que constara dato personal identificativo alguno.

Los investigadores responsables de cada centro fueron los encargados de custodiar tanto los registros escritos como las bases de datos informáticas, siendo las únicas personas con acceso a ellos y con estricto cumplimiento de las leyes de protección de datos que se detallan posteriormente.

La transmisión de datos entre los investigadores, fundamentalmente para la remisión de imágenes ecográficas al ecografista experto en el tercer paso del sistema en estudio, fue realizada de forma confidencial mediante el almacenamiento de los datos en una carpeta compartida en el servicio de alojamiento de archivos Dropbox[®] (Dropbox Inc.[®], San Francisco, California, USA) sin datos identificativos, mediante la asignación del código descrito anteriormente y con acceso limitado a los investigadores del estudio.

4.7 Normas bioéticas

La participación en el estudio fue voluntaria para las pacientes. A todas aquellas que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los de exclusión se les solicitó su participación, siendo explicado verbalmente y mediante una hoja informativa el objetivo, planteamiento y desarrollo del estudio. Una vez comprobada su comprensión y resueltas las dudas planteadas, les fue entregado el correspondiente consentimiento informado que debió ser firmado y fechado para su inclusión en el estudio.

Metodología

La decisión terapéutica adoptada en cada paciente no se vio influida por su participación o no en el estudio, obedeciendo únicamente a criterios clínicos conforme a los protocolos asistenciales de cada centro participante. Las pacientes que tras ser informadas de las características del estudio optaron por no participar en él, fueron remitidas a su médico especialista de referencia para que les fueran programados los controles clínicos y ecográficos o los protocolos de tratamiento para las masas anexiales según la práctica clínica habitual en los centros participantes, sin que la no inclusión en el estudio supusiera un menoscabo en su atención médica respecto a las pacientes participantes.

Previamente al inicio de la inclusión de pacientes, el proyecto de investigación fue valorado y aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Universidad de Navarra y por la Comisión de Ética Médica del Hospital Comarcal Universitario de Vinaròs.

El estudio fue desarrollado de conformidad a las normas sobre experimentación humana que dimanaban del código de Nuremberg (1947), declaración de Fortaleza (2013) y complementarias, convenio de Bioética del Consejo de Europa (BOE 20/10/99), Código de Ética y Deontología Médica vigente y Ley de Investigación 14/2007. Asimismo, fueron respetadas la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, así como la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, en la que se regula la historia clínica.

4.8 Equipamiento y medios técnicos

Las exploraciones ecográficas fueron realizadas en cada centro con el mismo ecógrafo durante todo el estudio. Los medios técnicos con los que se contó en ambos hospitales participantes para realizar esta valoración ecográfica consistieron en ecógrafos de alta gama, Voluson S6[®] en el Hospital Comarcal Universitario de Vinaròs y Voluson E8[®] en la Clínica Universidad de Navarra, equipados con sonda endovaginal RIC 5-9 MHz y ambos de General Electric Healthcare[®] (GE Health care Ultrasound, Milwaukee, WI, USA).

De la misma forma, en los centros participantes en el proyecto se contó con el material informático (*hardware* y *software*) necesario tanto para la recogida como para el almacenamiento y análisis estadístico de los datos.

4.9 Presupuesto y financiación

El presente estudio fue realizado sin necesidad de financiación pública o privada al disponer ambos centros participantes de los medios técnicos necesarios para su desarrollo y no requerir un gasto adicional en material fungible diferente al de la práctica clínica habitual.

Tanto los investigadores participantes en el estudio como el personal de ambos centros que colaboraron de forma voluntaria en su desarrollo no recibieron ningún tipo de remuneración ni beneficio económico por su participación en él.

Las pacientes incluidas en el estudio no recibieron ningún tipo de remuneración económica por su participación, tal como consta en el consentimiento informado firmado previamente a su inclusión.

4.10 Metodología estadística

4.10.1 Eventos evaluables

Se consideraron evaluables todas aquellas pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los de exclusión, a las que fue practicado tratamiento quirúrgico para extirpación de una masa anexial o realizaron seguimiento clínico y ecográfico de al menos un año por presentar este tipo de patología.

Los eventos evaluados en el estudio fueron:

1. Benignidad o malignidad de las masas anexiales en función de la aplicación del modelo en tres pasos del grupo IOTA por ecografistas no expertos.
2. Rendimiento diagnóstico de esta estrategia en comparación con el del modelo de regresión logística LR2 de IOTA.
3. Propuesta y evaluación de un nuevo modelo alternativo en dos pasos como modificación de la estrategia en tres pasos de IOTA.

4.10.2 Variables analizadas

4.10.2.1 Variables epidemiológicas

Se evaluaron como variables de tipo epidemiológico:

- Edad de la paciente: de tipo cuantitativa discreta, definida en años cumplidos en el momento de la inclusión en el estudio.
- Paridad: de tipo cuantitativa discreta, definida como número de gestaciones y número de partos, cesáreas, abortos o embarazos ectópicos.
- Estado menopáusico: de tipo cualitativa dicotómica, con los posibles valores «premenopausia» o «menopausia», considerando paciente menopáusica aquella con más de 12 meses de evolución de amenorrea o más de 50 años en caso de histerectomía.
- Antecedentes ginecológicos: de tipo cualitativa politómica nominal, definida por las patologías ginecológicas que hubiera presentado la paciente previamente a su inclusión en el estudio.
- Antecedentes de cirugía abdomino-pélvica: de tipo cualitativa politómica nominal, definida por las intervenciones quirúrgicas abdominales o pélvicas que hubiera presentado la paciente previamente a su inclusión en el estudio.

4.10.2.2 Variables clínicas

Como variables clínicas se valoraron:

- Situación clínica: de tipo cualitativa politómica nominal, definida por los síntomas que presentara la paciente en el momento de su valoración. Las posibles categorías de esta variable fueron: «asintomática», «dolor abdominal», «dispareunia», «disquecia», «dismenorrea», «distensión abdominal» y «metrorragia».
- Exploración física ginecológica: de tipo cualitativa politómica ordinal, definida por la sospecha de malignidad que proporcionó la exploración ginecológica realizada mediante tacto vaginal, palpación abdominal y especuloscopia, pudiendo adoptar las categorías «no sospechosa», «sospechosa de patología benigna», «sospechosa de neoplasia».

- Valor de CA125: de tipo cuantitativo continuo, definido como el valor sérico de este marcador expresado en U/ml.
- Histología: de tipo cualitativa politómica nominal, definida por el tipo histológico de la lesión anexial (para aquellas pacientes intervenidas quirúrgicamente).

4.10.2.3 Variables ecográficas

Las variables ecográficas que se analizaron fueron:

- Paso 1 de la estrategia en tres pasos de IOTA: de tipo cualitativa politómica ordinal, definida por el diagnóstico proporcionado por la aplicación del primer paso de la estrategia en tres pasos de IOTA, pudiendo adoptar las categorías «benigna», «maligna» o «diagnóstico no instantáneo».
- Paso 2 de la estrategia en tres pasos de IOTA: de tipo cualitativa politómica ordinal, definida por el diagnóstico proporcionado por la aplicación del segundo paso (*Simple Rules*) de la estrategia en tres pasos de IOTA, pudiendo adoptar las categorías «benigna», «maligna» o «no clasificable».
- Paso 2 de la estrategia en dos pasos de IOTA: de tipo cualitativa politómica ordinal, definida por el diagnóstico en forma de riesgo de malignidad proporcionado por la aplicación del segundo paso (*Simple Rules Risk*) de la estrategia en dos pasos de IOTA, pudiendo adoptar las categorías «riesgo bajo», «riesgo intermedio» o «riesgo alto».
- Paso 3 de la estrategia en tres pasos de IOTA: de tipo cualitativa politómica ordinal, definida por el diagnóstico proporcionado por la aplicación del tercer paso de la estrategia en tres pasos de IOTA, pudiendo adoptar las categorías «benigna», «maligna» o «no clasificable».
- Resultado de la aplicación del modelo de regresión logística LR2 de IOTA: de tipo cuantitativa continua, definida por la probabilidad de

malignidad en porcentaje como resultado de la aplicación del modelo LR2 de IOTA.

4.10.3 Cálculo del tamaño muestral

Previamente al inicio del estudio fue realizado el cálculo del tamaño muestral pertinente para poder considerar los resultados como estadísticamente significativos.

El cálculo del tamaño muestral para el grupo de estudio fue realizado a partir de un modelo de no inferioridad de acuerdo a la fórmula y las tablas que figuran en Flahault y cols. (125). Asumiendo una sensibilidad esperada del 98% de acuerdo a Alcázar y cols. para el *pattern recognition* (126) y estableciendo un error α de 0,05 y una potencia del 80%, el tamaño muestral necesario para el estudio resultó de 386 pacientes.

4.10.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó empleando el programa IBM SPSS versión 20[®] para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL).

Para las variables cualitativas se obtuvo el valor de distribución de frecuencias de cada una de las categorías, presentándose los datos en forma de recuentos absolutos y porcentajes.

Las variables cuantitativas se estudiaron mediante el análisis de Kolmogorov-Smirnov para determinar si la distribución de los valores se ajustaba a la normalidad. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como media como medida de tendencia central con la desviación estándar y el rango. Cuando no seguían una distribución normal se presentaron como mediana y rango.

En el estudio estadístico analítico se calculó sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y *likelihood ratio* positiva y negativa con un intervalo de confianza del 95% del modelo en tres pasos de IOTA para discriminar entre lesiones anexiales benignas y malignas. También fue calculada la sensibilidad y especificidad para cada uno de los tres pasos del modelo, para lo cual las masas que no pudieron ser clasificadas empleando los descriptores simples en el primer paso o las *Simple*

Rules en el segundo fueron consideradas malignas. La sensibilidad y especificidad de cada paso fueron comparadas con el test de McNemar, así como las obtenidas con la aplicación del modelo en tres pasos respecto a las obtenidas con la aplicación del modelo de regresión logística LR2 y las resultantes del nuevo modelo propuesto en dos pasos en relación al original en tres pasos. La comparación de la sensibilidad y especificidad de la estrategia en tres pasos entre los dos centros participantes fue realizada mediante la aplicación del test Z-score de comparación de proporciones en dos poblaciones diferentes. Fue considerada estadísticamente significativa para todas las comparaciones una $p < 0,05$.

Fueron seguidas las guías y recomendaciones de la iniciativa STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*) para el diseño y la publicación de estudios sobre precisión diagnóstica (127,128).

RESULTADOS

5 Resultados

5.1 Características de las pacientes

5.1.1 Pacientes incluidas y manejo

Durante el periodo de estudio fueron incluidas 302 pacientes diagnosticadas de una lesión anexial que cumplían los criterios de inclusión: 200 (66,2%) en la CUN y 102 (33,8%) en el HUV. Fueron excluidas 19 (6,3%) pacientes, 17 (8,5%) en la CUN y 2 (1,9%) en el HUV, por los siguientes motivos: 11 realizaron un seguimiento menor a 12 meses; 4 presentaron lesiones que desaparecieron entre los 3 y 12 meses de seguimiento; 2 presentaron lesiones que no fueron confirmadas en el momento de la cirugía; y 2 quedaron gestantes durante el periodo de seguimiento. Finalmente, en el análisis definitivo fueron incluidas 283 pacientes: 183 (64,7%) en la CUN y 100 (35,3%) en el HUV.

Fue indicado tratamiento quirúrgico en 216 (76,3%) pacientes: 154 (84,1%) en la CUN y 62 (62%) en el HUV. Mantuvieron seguimiento durante al menos 12 meses 67 (23,7%) pacientes: 29 (15,8%) en la CUN y 38 (38%) en el HUV. La media de tiempo de seguimiento fue de 15 meses (DE 3,5; rango 12-23 meses).

5.1.2 Edad y menopausia

La media de edad de las pacientes participantes fue de 48,8 años (DE 15,7; rango 18-90 años) siendo 47,9 años (DE 14,6; rango 18-84 años) la de las pacientes de la CUN y 50,6 años (DE 17,4; rango 18-90 años) la de las pacientes del HUV. Fueron premenopáusicas 165 (58,3%) pacientes, 107 (58,5%) en la CUN y 58 (58%) en el HUV, y posmenopáusicas 118 (41,7%) pacientes, 76 (41,5%) en la CUN y 42 (42%) en el HUV.

5.1.3 Antecedentes ginecológicos

La media de gestaciones en las pacientes incluidas fue de 1,5 (rango 0-13), siendo 1,07 la media de partos (rango 0-10) y 0,29 la de abortos (rango 0-5).

Resultados

Noventa y siete pacientes (34,3%) referían antecedentes patológicos ginecológicos, mientras 186 pacientes (65,7%) no presentaban patología ginecológica previa o en el momento de la primera visita. Los antecedentes ginecológicos más frecuentes fueron: 24 (25%) casos de miomatosis uterina; 21 (21,9%) de endometriosis (endometriomas o afectación profunda) o adenomiosis; 19 (19,8%) casos de lesiones anexiales no endometriósicas; 8 (8,3%) pacientes con esterilidad primaria; y 7 (7,3%) casos de displasia cervical.

Noventa y dos pacientes (32,5%) presentaban antecedente de tratamiento quirúrgico abdomino-pélvico, mientras que 191 (67,5%) no referían intervenciones quirúrgicas previas. Las intervenciones quirúrgicas ginecológicas anteriores más frecuentes fueron: quistectomía ovárica en 20 casos (21,7%); anexectomía y miomectomía en 9 casos para cada indicación (9,8% respectivamente); histerectomía, polipectomía y cirugía tubárica en 6 casos para cada una de ellas (6,5% respectivamente). Las vías de abordaje en las intervenciones quirúrgicas fueron: laparoscopia en 34 casos (37%), laparotomía en 33 (35,9%); histeroscopia y vía vaginal en 9 casos respectivamente (9,8% para cada una de ellas). En 7 (7,6%) casos no se pudo concretar la vía de abordaje de la intervención quirúrgica previa.

5.1.4 Situación clínica

En el momento de su valoración inicial 166 (58,7%) pacientes se mostraban asintomáticas, mientras que 117 (41,3%) manifestaban presentar algún tipo de clínica. Entre los síntomas más prevalentes, 82 (29%) pacientes referían dolor abdominopélvico, 53 (18,7%) dismenorrea, 52 (18,4%) sensación de distensión abdominal, 26 (9,2%) metrorragia y 24 (8,5%) dispareunia.

De las 62 (45,2%) pacientes que presentaron lesiones malignas, 28 (45,2%) se mostraban asintomáticas en el momento de la valoración inicial, mientras 34 (54,8%) referían algún tipo de síntomas. De estas últimas, 34 (100%) referían dolor abdominopélvico, presentando además 26 (76%) de ellas sensación de distensión abdominal.

La exploración ginecológica inicial resultó no sospechosa de patología ovárica en 180 (63,6%) pacientes, con sospecha de patología ovárica benigna en 75 (26,5%) casos y de neoplasia ovárica en 28 (9,9%) pacientes. En las 62 pacientes que presentaron lesiones malignas, la exploración física se había mostrado no sugestiva de patología ovárica en 22 (35,5%) casos, sospechosa de malignidad en 21(33,9%) y compatible con patología benigna en 19 (30,6%) casos.

En la tabla 7 se refleja la situación clínica y el resultado de la exploración ginecológica de las pacientes en función de la benignidad o malignidad de la lesión anexial.

Tabla 7. Situación clínica y resultado de la exploración ginecológica en función de la clasificación de benignidad o malignidad de la lesión anexial

	Lesiones benignas (N = 221)		Lesiones malignas (N = 62)	
	N	%	N	%
Situación clínica				
Asintomática	138	62,4	28	45,2
Con síntomas	83	37,6	34	54,8
Dolor abdominopélvico	48	57,8	34	100
Distensión abdominal	26	31,3	26	76,5
Metrorragia	21	25,3	5	14,7
Dismenorrea	49	59	4	11,8
Dispareunia	21	25,3	3	8,8
Exploración ginecológica				
No sospechosa	158	71,5	22	35,5
Sospechosa de patología benigna	56	25,3	19	30,6
Sospechosa de patología maligna	7	3,2	21	33,9

5.2 Características de las lesiones

Del total de lesiones, 221 (78,1%) resultaron benignas y 62 (21,9%) malignas. En la CUN fueron benignas 138 (75,4%) lesiones y malignas 45 (24,6%). En el HUV, 83 (83%) lesiones resultaron benignas y 17 (17%) malignas.

En relación al estado menopáusico, las lesiones benignas se diagnosticaron en 140 (63,4%) pacientes premenopáusicas y en 81 posmenopáusicas (36,6%). Las lesiones malignas se dieron en 25 mujeres premenopáusicas (40,3%) y en 37 (59,7%) posmenopáusicas. La edad media de las pacientes con lesiones malignas fue de 55,4 años (DE 15,4; rango 18-90), mientras que la de las mujeres con lesiones benignas fue de 47 años (DE 15,3; rango 18-87).

De las masas anexiales extirpadas quirúrgicamente, 154 (78,1%) resultaron benignas y 62 (21,9%) malignas. De estas últimas, 45 (72,6%) fueron diagnosticadas en la CUN y 17 (27,4%) en el HUV. Todas las pacientes incluidas en el grupo de manejo expectante (29 en la CUN y 38 en el HUV) presentaron lesiones que fueron consideradas benignas al final del periodo de seguimiento al no mostrar cambios ecográficos ni clínicos sugestivos de malignidad. Todas las masas mantuvieron apariencia ecográfica de benignidad y todas las pacientes permanecieron asintomáticas o con cambios mínimos en su situación clínica.

Los diagnósticos histológicos más frecuentes entre las lesiones benignas extirpadas fueron: 49 (31,8%) endometriomas, 23 (14,9%) quistes simples o funcionales, 22 (14,2%) teratomas y 19 (12,3%) cistoadenomas serosos. Los tumores malignos más frecuentes fueron: 33 carcinomas serosos (53,2%), 7 carcinomas endometrioides (11,2%) y 5 carcinomas mucinosos (8%). En la tabla 8 se señalan los diagnósticos histológicos de todas las lesiones anexiales extirpadas quirúrgicamente.

La Figura 7 refleja el diagrama de flujo de la selección de pacientes, su manejo y el resultado diagnóstico final, tanto en conjunto como en cada uno de los centros participantes.

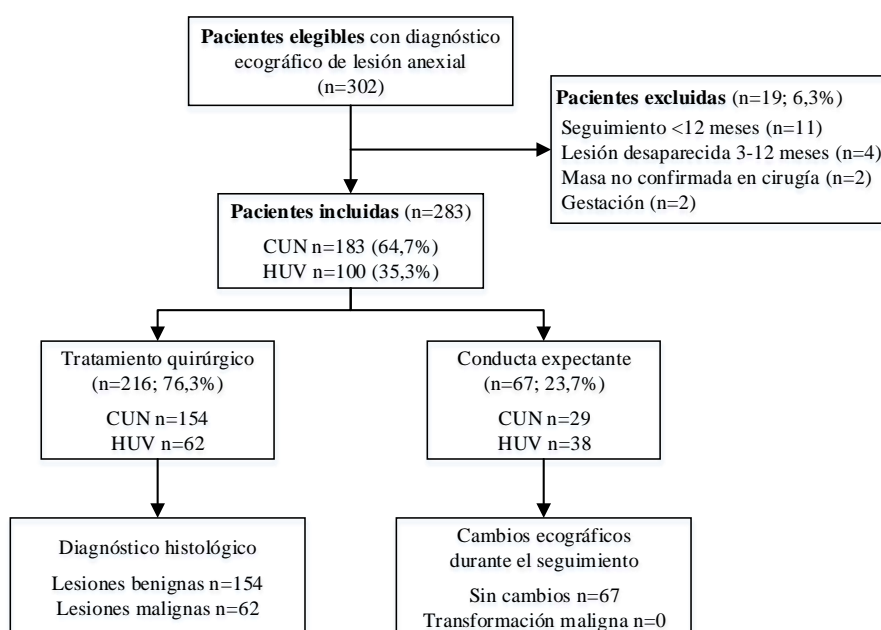
Tabla 8. Tipos histológicos de las lesiones extirpadas y diagnósticos en cada uno de los tres pasos de la estrategia

Diagnóstico histológico	N	%	DS	SR	Experto
Lesiones benignas (n=154)					
Endometrioma	49	31,81	33	10 (+1 FP) [§]	5
Quiste simple / Quiste funcional	23	14,93	7	9	7
Teratoma	22	14,28	17	3	2
Cistadenoma seroso	19	12,33	8	9	2
Fibroma	12	7,79	0	5 (+1 FP) [§]	6
Cistadenoma mucinoso	8	5,19	2 (+1 FP) [§]	3	2
Cistadenofibroma	4	2,59	0	2	2
Hidrosalpinx	2	1,29	0	0	2
Absceso tuboovárico	2	1,29	0	1	0 (+1 FP) [§]
<i>Struma ovarii</i>	2	1,29	0	1 (+1 FP) [§]	0
Pseudoquiste peritoneal	2	1,29	0	1	1
Mucocele apendicular	2	1,29	0	0	2
Brenner tumor	1	0,64	0	0	1
Fibrotecoma	1	0,64	0	1	0
Cistadenoma seromucinoso	1	0,64	0	0	1
Quiste hemorrágico	1	0,64	1	0	0
Quiste peritoneal mesotelial	1	0,64	0	1	0
Riñón pélvico	1	0,64	1	0	0
Mioma	1	0,64	0	1	0
Lesiones malignas (n=62)					
Carcinoma seroso	33	53,22	17	15 (+1 FN) [§]	0
Carcinoma endometriode	7	11,29	4	2	1
Carcinoma mucinoso	5	8,06	2	2	1
Tumor seroso borderline	4	6,45	0	1 (+1 FN) [§]	2
Carcinoma de células claras	4	6,45	1	1 (+1 FN) [§]	1
Metastasis	4	6,45	0	4	0
Carcinosarcoma	1	1,61	1	0	0
Tumor de células de la granulosa	1	1,61	0	1	0
Disgerminoma	1	1,61	0	1	0
Tumor estroma gastrointestinal	1	1,61	0	1	0
Hemangiopericitoma presacro	1	1,61	0	1	0

[§]Falso positivo o falso negativo en cada paso de acuerdo al diagnóstico histológico final
DS: descriptores simples; SR: simple rules; FP: falso positivo; FN: falso negativo

Resultados

Figura 7. Diagrama de flujo de la selección de pacientes, su manejo y resultado diagnóstico



5.3 Clasificación ecográfica de las lesiones

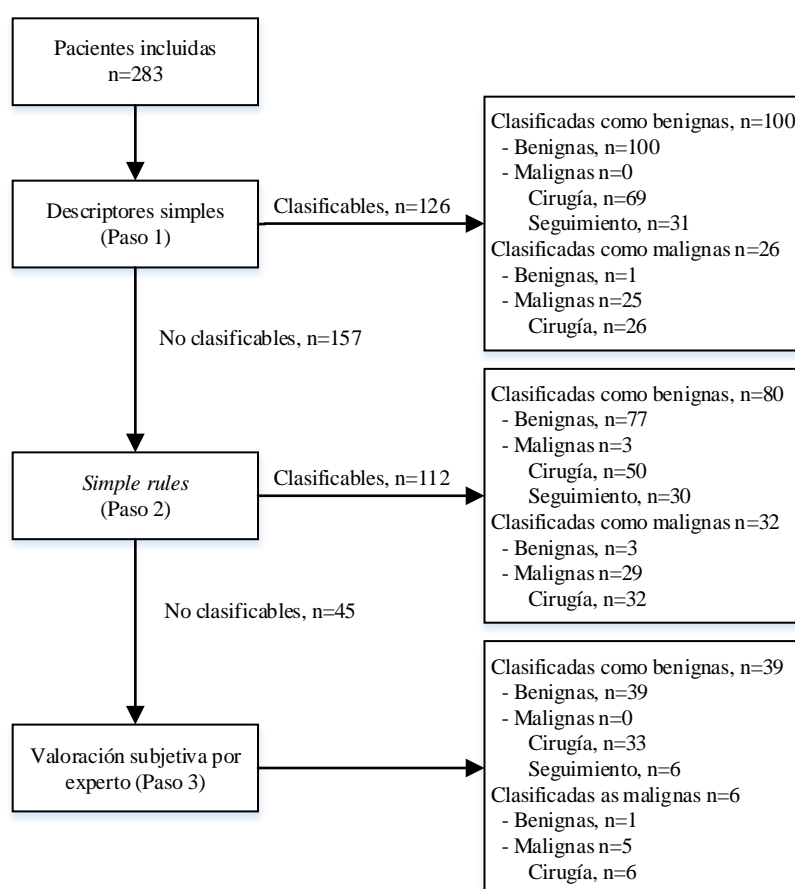
5.3.1 Estrategia en tres pasos de IOTA

En la figura 8 se muestra el diagrama de flujo de la clasificación de benignidad o malignidad de las lesiones anexiales en los sucesivos pasos de la estrategia, indicando los resultados diagnósticos de cada uno de ellos según el estándar de referencia: resultado histológico en el grupo en el que se realizó tratamiento quirúrgico o cambios ecográficos en el grupo en el que se optó por conducta expectante con seguimiento.

Los descriptores simples pudieron ser aplicados en 126 (44,5%) lesiones anexiales. De las restantes 157 (55,5%) lesiones, 112 (39,5% del total) fueron caracterizadas mediante la aplicación de las *Simple Rules*. Por tanto, 238 (84%) lesiones pudieron ser clasificadas con los dos primeros pasos de la estrategia por parte de ecografistas no expertos. Las 45 (16%) lesiones restantes fueron clasificadas por un ecografista experto. Todas las masas anexiales fueron

clasificadas como benignas o malignas al final del proceso diagnóstico, no siendo ninguna de las lesiones incluidas en el estudio categorizada como de diagnóstico no concluyente tras la aplicación de los tres pasos del sistema.

Figura 8. Diagrama de flujo de la estrategia en tres pasos de IOTA: clasificación de las lesiones anexiales con cada uno de los pasos y resultado según referencia estándar



En cuanto a la precisión diagnóstica del sistema, con el primer paso (aplicación de descriptores simples), ninguna lesión clasificada como benigna resultó finalmente maligna (ningún falso negativo) y 1 lesión diagnosticada como maligna presentó histología final de benignidad (1 falso positivo). Con el segundo paso (*Simple Rules*), 3 lesiones clasificadas como benignas resultaron finalmente

Resultados

malignas (3 falsos negativos) y 3 lesiones con diagnóstico ecográfico de malignidad fueron benignas después de su extirpación quirúrgica (3 falsos positivos). Con el tercer paso (valoración por ecografista experto) ninguna lesión diagnosticada como benigna resultó maligna histológicamente ni tras el periodo de seguimiento (ningún falso negativo) y 1 única masa clasificada como maligna fue histológicamente benigna (1 falso positivo). En la tabla 9 se recogen las características de las pacientes y las lesiones con diagnóstico erróneo en alguno de los tres pasos del sistema.

Tabla 9. Características de las pacientes diagnosticadas erróneamente con la estrategia en tres pasos

	Centro	Edad	Paso diagnóstico	Características ecográficas	Histología
Falsos negativos					
1	HUV	38	SR	B5	Seroso <i>borderline</i>
2	CUN	74	SR	B1, B5	Cistadenocarcinoma seroso
3	CUN	31	SR	B1	Carcinoma de células claras
Falsos positivos					
4	HUV	87	DS	Edad > 50 años + CA125=243	Cistadenoma mucinoso
5	HUV	33	SR	M1	Endometrioma
6	CUN	62	SR	M3	<i>Struma ovarii</i>
7	CUN	49	SR	M5	Fibroma
8	CUN	41	VE	Áreas sólidas Vascularización score 3	Absceso tuboovárico

DS: Descriptores simples (Primer paso); SR: Simple Rules (Segundo paso); VE: Valoración por experto (Tercer paso)

CUN: Clínica Universidad de Navarra; HUV: Hospital Universitario de Vinaròs

B: *Simple Rules* de benignidad aplicadas; M: *Simple Rules* de malignidad aplicadas

La figura 9 muestra las imágenes ecográficas y características de dos de estas lesiones anexiales clasificadas erróneamente con la estrategia en tres pasos.

Figura 9. Ejemplos de lesiones anexiales diagnosticadas erróneamente con la estrategia en tres pasos

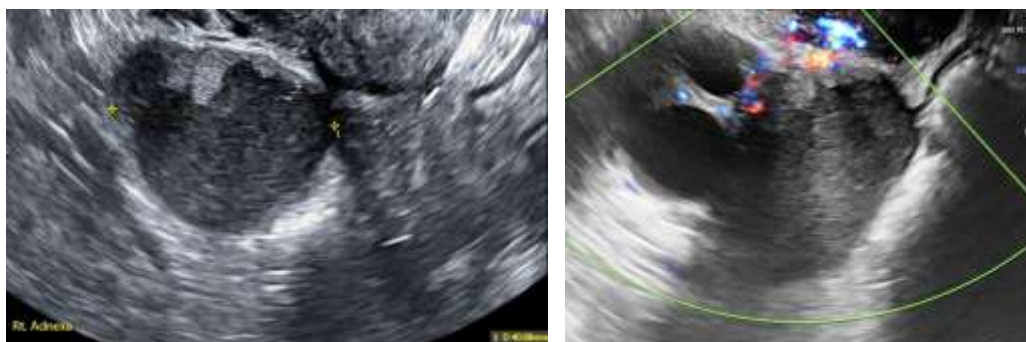


Figura 9A. Falso negativo. Paciente de 38 años. Ecografía en escala de grises y con doppler color
Lesión diagnosticada como benigna con aplicación de Simple Rules (regla de benignidad B5)
Riesgo de malignidad con sistema LR2: 4,4%
Diagnóstico histológico: Tumor seroso borderline

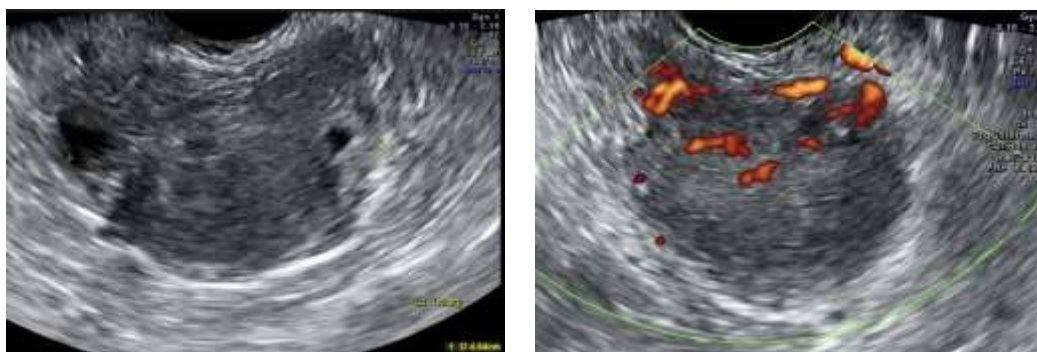


Figura 9B. Falso positivo. Paciente de 33 años. Ecografía en escala de grises y con doppler color
Lesión diagnosticada como maligna con aplicación de Simple Rules (regla de malignidad M1)
Riesgo de malignidad con sistema LR2: 40,4%
Diagnóstico histológico: Endometrioma

El rendimiento diagnóstico de esta estrategia de clasificación para el total de pacientes de ambos centros después de la aplicación de los tres pasos fue: sensibilidad 95,2% (95% CI, 86,7-98,3%); especificidad 97,7% (95% CI, 94,8-99%); *likelihood ratio* positivo 42,1 (95% CI, 16,6-100,2); y *likelihood ratio*

Resultados

negativo 0,05 (95% CI, 0,02-0,15). La precisión diagnóstica fue del 97,2%. La tabla 10 muestra el rendimiento diagnóstico del sistema de cada paso secuencialmente, por una parte considerando únicamente los casos que pudieron ser clasificados con los dos primeros pasos y por otra parte considerando como malignas las lesiones que no pudieron ser clasificadas utilizando los descriptores simples en el primer paso o las *Simple Rules* en el segundo paso.

En la comparación de resultados entre los dos centros no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad ($p = 0,807$) ni en la especificidad ($p = 0,987$) al aplicar el test Z-score. En la tabla 11 se muestra la precisión diagnóstica en cada centro participante en el estudio.

Tabla 10. Precisión diagnóstica de la estrategia en tres pasos considerando cada paso secuencialmente

	S (%)	E (%)	LR+	LR-	S (%)	E (%)	LR+	LR-
	Casos que pudieron ser clasificados con los dos primeros pasos				Considerando malignas las masas que no pudieron ser clasificadas			
DS	100	99	100	0	100	45,2	1,82	0
DS+SR	94,7	97,8	47,5	0,05	95,1	80	4,75	0,06
DS+SR+VE					95,2	97,7	42,1	0,05

S: Sensibilidad; E: Especificidad; LR+: *Likelihood ratio* positiva; LR-: *Likelihood ratio* negativa

DS: Descriptores simples; SR: Simple Rules; VE: Valoración por experto

Tabla 11. Precisión diagnóstica de la estrategia en tres pasos en cada uno de los centros

	Prevalencia de cáncer de ovario (%)	S (%)	E (%)	LR+	LR-
CUN (n=183)	24	95,6	97,8	43,4	0,04
HUV (n=100)	17	94,1	97,6	39,2	0,06

S: Sensibilidad; E: Especificidad; LR+: *Likelihood ratio* positiva; LR-: *Likelihood ratio* negativa

CUN: Clínica Universidad de Navarra; HUV: Hospital Universitario de Vinaròs

5.3.2 Propuesta de estrategia en dos pasos

De forma retrospectiva se analizó el rendimiento diagnóstico de una posible nueva estrategia de clasificación ecográfica de las lesiones anexiales en dos pasos. En este nuevo sistema, las lesiones que no pudieron ser clasificadas con los descriptores simples fueron valoradas en un segundo y último paso mediante el *Simple Rules Risk*.

En este análisis fue aplicado el *Simple Rules Risk* a las 157 lesiones no clasificadas con los descriptores simples. Como resultado, 42 (26,8%), 38 (24,2%) y 77 (49%) lesiones presentaron bajo (o muy bajo), intermedio y alto (o muy alto) riesgo de malignidad respectivamente. Asumiendo que se hubiera indicado tratamiento quirúrgico en las pacientes con lesiones de riesgo intermedio o alto, 115 mujeres hubieran sido tratadas quirúrgicamente (40,6% del total de pacientes) tras la aplicación de este segundo paso. En total, con esta estrategia hubieran sido tratadas quirúrgicamente 210 (74,2%) pacientes (95 tras la aplicación del primer paso con los descriptores simples y 115 con riesgo intermedio o alto tras la aplicación del *Simple Rules Risk* en el segundo paso).

El rendimiento diagnóstico de esta nueva estrategia resultó con una sensibilidad del 98,4% y una especificidad del 63,8%, observando una disminución del número de falsos negativos respecto a la estrategia en tres pasos. Dos de las tres lesiones clasificadas como benignas con la estrategia en tres pasos y que resultaron histológicamente malignas (las dos lesiones que presentaron la característica B5 con la aplicación de las *Simple Rules*), hubieran sido clasificadas como de riesgo intermedio con la estrategia en dos pasos y, por tanto, no clasificadas como benignas.

La comparación de ambas estrategias mediante el test de McNemar resultó estadísticamente significativa ($p < 0,01$) para la especificidad.

La tabla 12 muestra los resultados diagnósticos de ambas estrategias diagnósticas, la original en tres pasos y la del modelo alternativo propuesto en dos pasos.

Resultados

Tabla 12. Resultados diagnósticos de las estrategias diagnósticas en tres y dos pasos, asumiendo intervención quirúrgica en las pacientes con riesgo alto o intermedio en la estrategia en dos pasos

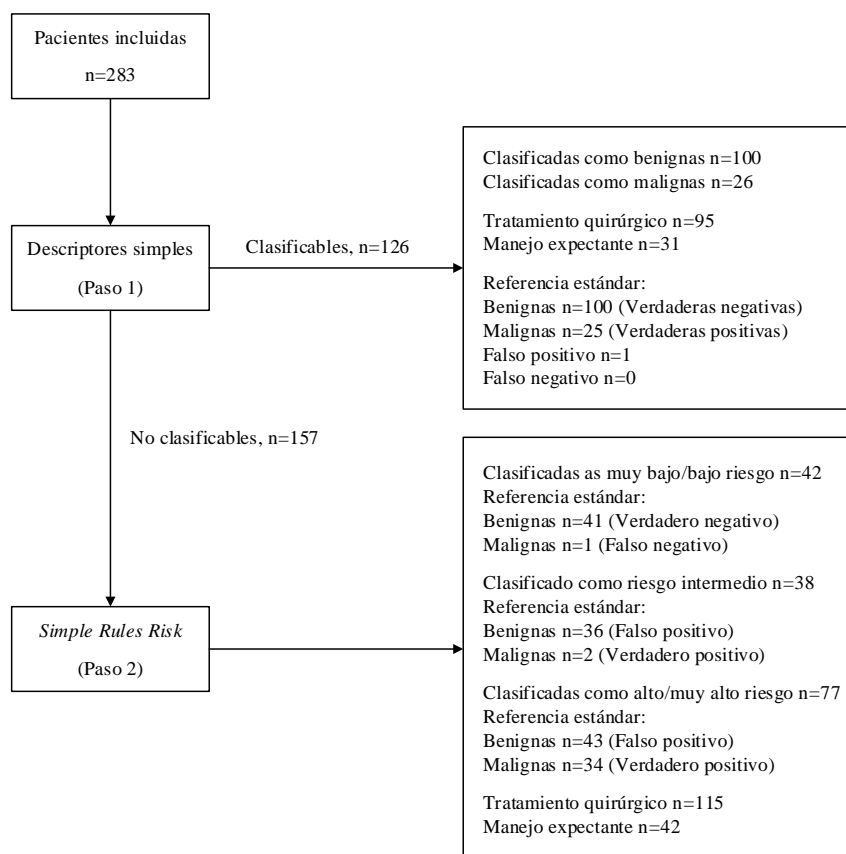
	S (%)	E (%)	LR+	LR-	Tratamiento quirúrgico N (%)
Tres pasos	95,2	97,7	42,1	0,05	216 (76,3)
Dos pasos	98,4	63,8	2,72	0,03	210 (74,2)

S: Sensibilidad; E: Especificidad

LR+: *Likelihood ratio* positiva; LR-: *Likelihood ratio* negativa

En la figura 10 se representa, en forma de diagrama de flujo, la distribución de pacientes en cada uno de los dos pasos de la nueva estrategia propuesta con los resultados diagnósticos de cada uno de ellos.

Figura 10. Diagrama de flujo de la clasificación de pacientes aplicando la estrategia en dos pasos, asumiendo intervención quirúrgica en pacientes con riesgo intermedio o alto y resultado según referencia estándar



5.3.3 Comparación de la estrategia en tres pasos con el sistema de regresión logística LR2 de IOTA

En las 100 pacientes incluidas en el HUV, tras la aplicación de la estrategia en tres pasos, fue calculada la probabilidad de malignidad de cada una de las lesiones con la aplicación del sistema de regresión logística LR2.

Tomando un resultado superior al 10% como punto de corte para alta probabilidad de malignidad, fueron diagnosticadas como malignas 31 (31%) lesiones. Las restantes 69 (69%) lesiones fueron clasificadas como benignas. La media de probabilidad de malignidad del total de lesiones fue del 18% (DE 27,3; rango 0,2-96,3).

De las 31 lesiones clasificadas como malignas mediante el modelo LR2, 16 resultaron definitivamente malignas (verdaderos positivos) y 15 benignas (falsos positivos) de acuerdo al estándar de referencia. De las 69 lesiones clasificadas como benignas, 68 resultaron benignas (verdaderos negativos) y 1 maligna (falso negativo). De las 15 lesiones que resultaron falsos positivos al aplicar LR2, 9 lo fueron en pacientes que siguieron tratamiento quirúrgico y 6 en las pacientes del grupo de seguimiento clínico y ecográfico. La lesión que resultó falso negativo con la aplicación de LR2 fue la misma con este resultado al aplicar la estrategia en tres pasos en las pacientes del HUV (Tabla 9 y Figura 9A).

Con estos resultados, el rendimiento diagnóstico del modelo LR2 en el grupo de pacientes del HUV fue: sensibilidad 94,1% (95% CI, 73-98,9%); especificidad 81,9% (95% CI, 72,3-88,7%); *likelihood ratio* positivo 5,2 (95% CI, 3,2-8,3); y *likelihood ratio* negativo 0,07 (95% CI, 0,01-0,48). La precisión diagnóstica fue del 84%. La tabla 13 muestra el rendimiento diagnóstico de los dos modelos de clasificación diagnóstica aplicados en las 100 pacientes correspondientes al HUV.

La comparación de ambos sistemas diagnósticos mediante el test de McNemar resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$), lo que implica que, teniendo en cuenta que la sensibilidad para ambos resultó idéntica, el modelo en

Resultados

tres pasos es más específico en la clasificación de las lesiones anexiales que el sistema de regresión logística LR2.

Tabla 13. Rendimiento diagnóstico de los dos modelos predictivos de malignidad aplicados en el grupo de pacientes del Hospital Universitario de Vinaròs

	S (%)	E (%)	LR+	LR-
LR2	94,1	81,9	5,2	0,07
Tres pasos	94,1	97,6	39,2	0,06

S: Sensibilidad; E: Especificidad

LR+: *Likelihood ratio* positiva; LR-: *Likelihood ratio* negativa

Se produjo concordancia en el diagnóstico de benignidad o malignidad entre los dos sistemas de diagnóstico en 87 pacientes (87%). Los 13 casos (13%) en los que se produjo discordancia en este diagnóstico correspondieron a lesiones que fueron diagnosticadas como benignas con la estrategia en tres pasos y malignas con LR2. En todos los casos el diagnóstico final de acuerdo al estándar de referencia fue de benignidad, por lo que todos estos casos correspondieron a falsos positivos del modelo LR2. En relación al momento de la estrategia en tres pasos en el que se clasificó cada uno de estos casos discordantes, ninguno lo fue con los descriptores simples, 9 fueron diagnosticadas con las *Simple Rules* y 4 con la valoración subjetiva por un experto. En la tabla 14 se reflejan las características de estos casos discordantes entre ambos sistemas diagnósticos.

Tabla 14. Parámetros diagnósticos de las lesiones con clasificación no concordante con la estrategia en tres pasos y el sistema LR2

	Clasificación con tres pasos (Paso de diagnóstico)	Clasificación con LR2 (Probabilidad de malignidad)	Diagnóstico histológico	Seguimiento ecográfico (Diagnóstico)
1	Benigna (SR)	Maligna (17,8%)	Absceso tuboovárico	-
2	Benigna (SR)	Maligna (10,2%)	-	Sí (Benigna)
3	Benigna (VE)	Maligna (48%)	-	Sí (Benigna)
4	Benigna (SR)	Maligna (14,6%)	Cistadenoma seroso	-
5	Benigna (SR)	Maligna (12,2%)	-	Sí (Benigna)

	Clasificación con tres pasos (Paso de diagnóstico)	Clasificación con LR2 (Probabilidad de malignidad)	Diagnóstico histológico	Seguimiento ecográfico (Diagnóstico)
6	Benigna (SR)	Maligna (16,5%)	-	Sí (Benigna)
7	Benigna (SR)	Maligna (11%)	-	Sí (Benigna)
8	Benigna (SR)	Maligna (14,5%)	Cistadenofibroma	-
9	Benigna (VE)	Maligna (40,3%)	Fibroma	-
10	Benigna (SR)	Maligna (24,3%)	Cistadenoma seroso	-
11	Benigna (VE)	Maligna (61,2%)	Cistadenoma seroso	-
12	Benigna (SR)	Maligna (26%)	-	Sí (Benigna)
13	Benigna (VE)	Maligna (35,5%)	Hidrosálpinx	-

SR: Simple Rules (Segundo paso); VE: Valoración por experto (Tercer paso)

DISCUSIÓN

6 Discusión

El cáncer de ovario es uno de los de peor pronóstico y de los más letales entre los que afectan a las mujeres, por lo que es fundamental realizar un diagnóstico lo más precoz y preciso posible en relación a su benignidad o malignidad. Esto resulta esencial para orientar adecuadamente el tratamiento de cada paciente dado que realizarlo en centros especializados es uno de los factores más importantes para su pronóstico (30). Una adecuada cirugía inicial de estadiaje y citorreducción realizada por parte de ginecólogos oncólogos en centros con alta casuística en el tratamiento de esta enfermedad resulta en una menor morbilidad y mortalidad y en una mayor supervivencia general (26-29). Además, teniendo en cuenta que los programas de cribado implementados hasta el momento no han sido efectivos para lograr una disminución de la mortalidad, el objetivo de la estrategia diagnóstica se debe dirigir a realizar el diagnóstico de la enfermedad en fases con el menor volumen tumoral posible, para lo que el diagnóstico de malignidad debe realizarse de forma temprana (10).

La valoración ecográfica sigue siendo el medio más accesible y preciso para el diagnóstico de las masas anexiales y la que en la mayor parte de los casos determina su orientación terapéutica posterior. Teniendo en cuenta que la precisión de la evaluación ecográfica subjetiva de estas lesiones está muy influida por la formación, habilidad y experiencia de cada ecografista, durante las últimas tres décadas se han propuesto múltiples sistemas predictivos con la pretensión de realizar una valoración más objetiva de las masas ováricas que contribuya a mejorar el rendimiento diagnóstico de ecografistas no expertos (78).

En este trabajo hemos pretendido realizar la validación externa de uno de estos sistemas diagnósticos, la estrategia en tres pasos propuesta por el grupo IOTA. Mediante este sistema, la mayor parte de las lesiones anexiales pueden ser evaluadas ecográficamente de forma sencilla y con un alto grado de precisión diagnóstica por ecografistas con un nivel medio de experiencia con sus dos

Discusión

primeros pasos, remitiendo para valoración experta las lesiones no clasificadas previamente (115). De forma secundaria hemos evaluado los resultados de un nuevo modelo alternativo propuesto a partir de la modificación del anterior. El motivo de plantear este nuevo modelo es simplificar y hacer más accesible la aplicación del original. En esta nueva estrategia no sería necesaria la participación de un ecografista experto en el subgrupo de pacientes no diagnosticables con los dos primeros pasos, dado que esto puede suponer una dificultad y un retraso en el diagnóstico en aquellos centros que no cuenten con un acceso fácil a la valoración por un experto. Los dos primeros pasos del modelo propuesto por IOTA (aplicación de descriptores simples y de *Simple Rules* como primer y segundo paso respectivamente) permiten la clasificación de más del 80% de las lesiones anexiales con una buena precisión diagnóstica, pero requieren la valoración subjetiva por un experto en el resto de casos no clasificados. Con el nuevo sistema en dos pasos que evaluamos en este trabajo todas las lesiones podrían ser clasificadas por un ecografista no experto: en un primer paso se mantiene la valoración mediante los descriptores simples y en un segundo paso las no diagnosticadas son clasificadas en función de su riesgo de malignidad mediante la aplicación del *Simple Rules Risk* propuesto por IOTA en 2016 (93).

En nuestro trabajo hemos pretendido reproducir las condiciones de la práctica clínica habitual en el diagnóstico y manejo de las lesiones anexiales en la mayor parte de los centros de nuestro país. Para ello, en primer lugar, todas las pacientes fueron evaluadas en los dos primeros pasos del sistema por ecografistas con un nivel medio de experiencia, lo que resulta frecuente en la mayor parte de los servicios de ginecología. Además, fueron incluidas y evaluadas pacientes con lesiones tanto con indicación de tratamiento quirúrgico como subsidiarias de manejo expectante con seguimiento clínico y ecográfico periódico, actitud esta última habitual en muchos casos tras el diagnóstico de esta patología. Dentro de esta pretensión de aproximación a la realidad clínica, uno de los centros participantes fue un hospital no terciario de referencia, con lo que ello conlleva en relación a medios diagnósticos materiales y humanos disponibles.

6.1 Validación externa de la estrategia diagnóstica en tres pasos de IOTA

Los resultados de nuestro trabajo muestran que la estrategia en tres pasos de IOTA tiene una alta precisión diagnóstica cuando es aplicada por ecografistas no expertos. Nuestros resultados son similares a los observados en el trabajo original del grupo IOTA en el que fue propuesto el sistema (115) y en los cuatro estudios de validación externa desarrollados hasta el momento, como queda reflejado en la tabla 5 (116-119).

6.1.1 Rendimiento diagnóstico con los dos primeros pasos del sistema

Nuestros resultados muestran que el 84% de las masas anexiales pueden ser clasificadas con los dos primeros pasos del sistema por ecografistas no expertos. Este porcentaje de lesiones clasificables con la combinación sucesiva de descriptores simples y *Simple Rules* coincide con lo señalado en los trabajos previos de validación externa en los que esta proporción osciló entre el 80% del estudio de Testa (117) y el 89,3% del de Alcázar (119).

Este alto porcentaje de lesiones clasificables con los dos primeros pasos podría suponer, en la práctica clínica, que la mayor parte de masas ováricas serían diagnosticadas en la gran mayoría de los servicios de ginecología con la valoración de una serie de parámetros fácilmente identificables por ecografistas con un nivel medio de experiencia, sin la necesidad de contar con el concurso de un ecografista experto. El primer paso, los descriptores simples, supone un diagnóstico sencillo e inmediato de aquellas lesiones que presentan las características del patrón de reconocimiento típico de determinados tipos histológicos benignos como endometriomas (tumor unilocular con ecogenicidad en vidrio esmerilado en mujer premenopáusica), quistes dermoides (tumor unilocular con ecogenicidad mixta y sombras acústicas en mujer premenopáusica) o quistes simples (tumor unilocular anecoico con paredes regulares y diámetro máximo de la lesión menor a 10 cm) o características habitualmente asociadas a tumores malignos (tumor con ascitis y flujo sanguíneo al menos de intensidad

Discusión

moderada con doppler color en mujer posmenopáusica o edad mayor de 50 años y CA125 mayor a 100 U/ml). El segundo paso, las *Simple Rules*, también supone un diagnóstico sencillo e inmediato al basarse en la comprobación de diez características morfológicas de las lesiones anexiales fácilmente reconocibles por ginecólogos sin gran experiencia en ecografía ginecológica. Por tanto, con la estrategia en tres pasos propuesta por IOTA, la gran mayoría de las lesiones anexiales (más del 80%) podrían ser diagnosticadas de manera inmediata y sencilla sin la obligatoriedad de su valoración por un ecografista experto.

Además, no sólo observamos en nuestros resultados que los dos primeros pasos de la estrategia de IOTA son aplicables en la mayor parte de lesiones, sino también que éstos presentaron un buen rendimiento diagnóstico en la clasificación de benignidad o malignidad de las masas ováricas. Considerando sólo los casos con resultados concluyentes con estos dos primeros pasos, su sensibilidad fue del 94,7% y su especificidad del 97,8%. En el caso de asumir como malignas las lesiones que no pudieron ser clasificadas con ellos la sensibilidad y especificidad fueron del 95,1% y 80% respectivamente. Estos resultados son similares a los presentados en los estudios previos de validación externa. Valorando únicamente las lesiones clasificadas con los dos primeros pasos, la sensibilidad y especificidad en el trabajo de Alcázar fueron del 94,5% y 99,6% respectivamente, resultados próximos a los de Sayasneh en los que sensibilidad y especificidad fueron del 95,2% y 94,6% respectivamente (116,119). Si se consideran malignas las lesiones no diagnosticadas con los dos primeros pasos, la sensibilidad de la combinación de descriptores simples y *Simple Rules* resultó del 96%, 96,2% y 95,7% en los trabajos de Sayasneh, Alcázar y Testa respectivamente y la especificidad del 83%, 87,8% y 73,6% respectivamente en los tres estudios (116,117,119).

6.1.2 Rendimiento diagnóstico de la totalidad de la estrategia

El rendimiento diagnóstico de la estrategia en tres pasos completa también resultó muy favorable en nuestros resultados.

En nuestro trabajo, el 16% de lesiones no clasificables con la valoración «objetiva» de los dos primeros pasos fue remitida a evaluación por un experto,

pudiendo clasificar éste todas las masas anexiales que le fueron remitidas. De esta forma, ninguna de las pacientes incluidas en el trabajo finalizó el proceso diagnóstico sin una clasificación de benignidad o malignidad de su patología ovárica.

En cuanto a la precisión diagnóstica del experto, en las 45 lesiones que evaluó, únicamente una lesión que clasificó como maligna fue finalmente benigna tras su análisis histológico. Por tanto, su sensibilidad, especificidad, VPN y VPP fueron del 100%, 97,5%, 100% y 83,3% respectivamente, lo que refleja un muy alto rendimiento diagnóstico en ese subconjunto de lesiones, teóricamente de difícil evaluación ecográfica y no clasificables con métodos objetivos.

En conjunto, tras la evaluación de todas las lesiones anexiales, los tres pasos del sistema presentaron una sensibilidad del 95,2% y una especificidad del 97,7%. Estos resultados se sitúan también en la línea de los trabajos anteriores en los que la sensibilidad osciló entre el 87,5% del estudio de Peces (118) y el 94,3% del de Alcázar (119) y la especificidad entre el 87,6% del trabajo de Testa (117) y el 100% del de Peces (118). Los resultados de todos los trabajos en los que ha sido validada la estrategia en tres pasos de IOTA se reflejan en la tabla 6.

6.1.3 Aproximación a la realidad clínica

Además de presentar resultados similares, por diferentes motivos nuestro trabajo puede considerarse más próximo a la realidad clínica habitual que los estudios de validación interna y externa realizados con anterioridad.

Por un lado, en tres de estos estudios fueron incluidas únicamente pacientes que siguieron tratamiento quirúrgico, cuando en el nuestro evaluamos también a aquellas que tuvieron indicación de manejo expectante con seguimiento ecográfico periódico (115-117). Esto, que *a priori* podría considerarse una limitación de nuestro análisis por contar con un grupo de pacientes sin un diagnóstico histológico de referencia, puede valorarse en realidad como un aspecto favorable de nuestros resultados. Por una parte porque esta actitud conservadora es una práctica clínica común en el manejo de las lesiones anexiales,

Discusión

y por otra porque se evitaría así el posible sesgo de selección de pacientes que podría resultar de elegir únicamente a aquellas con lesiones con indicación quirúrgica, dado que éstas son generalmente lesiones de mayor gravedad y con un diagnóstico ecográfico más evidente, además de corresponder a pacientes que probablemente cuenten con una motivación adicional para participar en estudios clínicos.

Por otro lado, en algunos de estos estudios de validación del modelo, la valoración ecográfica correspondiente a los dos primeros pasos del sistema fue realizada por ecografistas expertos, mientras que en nuestro trabajo todas las ecografías en estos dos primeros pasos fueron realizadas por ginecólogos con un nivel medio de experiencia ecográfica (115,117). Esto también se acerca más a la realidad clínica de muchos centros en los que la valoración ecográfica, al menos de forma inicial, es realizada por ecografistas no expertos. Además, en este sentido, más de un tercio de las pacientes de nuestro estudio fueron reclutadas en un centro hospitalario comarcal de primer nivel, mientras que en los estudios previos de validación, los participantes fueron en todos los casos centros terciarios de referencia, en algunos casos especializados en diagnóstico oncológico, lo que también podría suponer un sesgo de selección de pacientes al contar éstos con una mayor incidencia de lesiones malignas y de diagnóstico más complejo. En cualquier caso, como queda reflejado en la tabla 11 de nuestros resultados, no observamos diferencias en la precisión diagnóstica entre ambos centros participantes, lo que también indicaría que la estrategia en tres pasos podría ser aplicada de forma similar y con resultados equivalentes en centros ginecológicos de distinto nivel y con diferentes grados de experiencia en la valoración y manejo de la patología anexial.

6.2 Comparación de la precisión diagnóstica de la estrategia en tres pasos con el modelo de regresión logística LR2

La mayor parte de los modelos predictivos de diagnóstico ecográfico de las lesiones anexiales cuentan, además de con trabajos de validación externa, con estudios comparativos con otros modelos que podrían considerarse de referencia.

Hasta el momento no se ha publicado ningún trabajo en el que se haya realizado la comparación de la estrategia diagnóstica en tres pasos de IOTA con otros modelos predictivos. En nuestro estudio, además de su validación externa, pretendimos comparar la precisión diagnóstica de la estrategia en tres pasos con la del modelo predictivo de regresión logística LR2, propuesto también por el grupo IOTA en 2005, al constituir éste uno de los sistemas de diagnóstico de lesiones anexiales más evaluados, con mejores resultados y más utilizados en la práctica clínica.

Este modelo estima la probabilidad individual de riesgo de malignidad de una masa anexial aplicando a una fórmula de regresión logística el resultado de seis variables predictoras (edad, presencia de ascitis, flujo sanguíneo en proyección papilar, diámetro máximo del componente sólido, paredes quísticas internas irregulares y presencia de sombras acústicas). Un resultado de probabilidad superior a 0,1 (10%) implica que la lesión deba considerarse maligna (100). En todos sus estudios de validación interna y externa, LR2 ha mostrado una sensibilidad para el diagnóstico de malignidad de las lesiones anexiales por encima del 90% (90,100,105). Además, en una revisión sistemática y metanálisis en 2014 se presentó como el de más alta precisión diagnóstica entre 19 modelos predictivos evaluados (37).

En nuestros resultados, la sensibilidad de ambos sistemas resultó similar (94,1%), mientras que la especificidad fue superior con el sistema en tres pasos que con el modelo LR2 (97,6% vs. 81,9%), con diferencia estadísticamente significativa al aplicar el test de McNemar. Esto reflejaría que la estrategia en tres pasos presenta mejores resultados que uno de los sistemas de referencia en la clasificación de las lesiones anexiales como es el LR2. Por una parte, ambos modelos son capaces de diagnosticar de forma similar las pacientes con patología ovárica maligna con una baja tasa de falsos negativos, mientras que el sistema en tres pasos cataloga de forma más adecuada las lesiones benignas, lo que podría evitar una proporción considerable de intervenciones quirúrgicas probablemente no necesarias, además de mejorar los costes económicos y las repercusiones psicológicas en estas pacientes. En este sentido, nuestros resultados también

Discusión

mostraron una *likelihood ratio* positiva superior con la estrategia en tres pasos que con el modelo LR2 (39,2 vs. 5,2), lo que indicaría una mayor utilidad práctica del primero de los sistemas al permitir confirmar con mayor certeza la presencia de malignidad en las lesiones anexiales.

6.3 Evaluación de propuesta de modelo alternativo en dos pasos

El principal inconveniente que la estrategia en tres pasos de IOTA puede presentar en la práctica clínica es la necesidad de contar con la opinión de un ecografista experto en un conjunto de pacientes con lesiones anexiales no clasificables con los dos primeros pasos del sistema. Aunque se ha señalado en todos los trabajos de validación del sistema que el porcentaje de pacientes que son finalmente remitidas al experto no es superior al 20%, la mayoría de los centros y servicios no cuentan con un especialista en ecografía ginecológica. En la práctica esto puede suponer una demora y dificultad en el diagnóstico de la paciente al tener que ser remitida para su valoración a otro centro, bien personalmente o bien mediante remisión de sus imágenes ecográficas como fue realizado en uno de los centros participantes en nuestro estudio. Una forma de solventar esta dificultad podría consistir en emplear en el segundo paso, en las lesiones no clasificables con los descriptores simples, un método de aplicación sencilla por ecografistas no expertos y con capacidad de diagnosticar todas las lesiones anexiales con una elevada precisión diagnóstica.

En nuestro trabajo optamos por utilizar como alternativa en este segundo paso, y evaluarlo de forma retrospectiva, el *Simple Rules Risk* propuesto por IOTA en 2016. Los motivos que nos llevaron a elegir este método fueron su similitud en cuanto a sistemática de evaluación con el segundo paso (*Simple rules*) de la estrategia en tres pasos original, su capacidad para clasificar todas las lesiones anexiales proporcionando un riesgo de malignidad individual más preciso y sus buenos resultados en cuanto a precisión diagnóstica en los estudios previos de validación (93). En nuestra evaluación asumimos que las lesiones que en este segundo paso fueron clasificadas como de bajo o muy bajo riesgo podrían seguir un manejo expectante con controles periódicos y que las clasificadas como de alto

o muy alto riesgo deberían ser remitidas e intervenidas en un centro especializado en ginecología oncológica. Sin embargo, la duda en relación a su manejo puede surgir en las lesiones clasificadas de riesgo intermedio, señalándose en el trabajo inicial de propuesta del sistema que podrían ser intervenidas quirúrgicamente o ser remitidas para su valoración por un ecografista experto. En nuestro trabajo, dado que pretendíamos valorar el rendimiento de una estrategia diagnóstica sin el concurso de un ecografista experto, optamos por asumir que las lesiones de riesgo intermedio serían intervenidas quirúrgicamente.

Nuestros resultados, con la limitación que supone haber realizado el análisis de forma retrospectiva, muestran que el rendimiento diagnóstico de esta estrategia en dos pasos podría ser incluso mejor que el modelo en tres pasos de IOTA, al menos en cuanto a sensibilidad. Ésta resultó del 98,4% con la nueva estrategia formada por descriptores simples y *Simple Rules Risk* frente al 95,1% del modelo en tres pasos, mientras que la especificidad de ambos sistemas fue del 63,8% y del 97,7% respectivamente. La mejoría observada en la sensibilidad del sistema se debe a una disminución en el número de falsos negativos en relación al modelo original. Dos de las tres lesiones que con las *Simple Rules* del sistema en tres pasos fueron clasificadas como benignas y resultaron histológicamente malignas habrían sido clasificadas como de riesgo intermedio con el *Simple Rules Risk* y remitidas para tratamiento quirúrgico con un diagnóstico preoperatorio más preciso, no siendo consideradas en este caso como falsos negativos.

Además, con la nueva estrategia, menos pacientes, el 74,2% (n=210), habrían sido remitidas directamente a tratamiento quirúrgico respecto a la original en tres pasos, el 76,3% (n=216), teniendo en cuenta que el 26,7% (n=42) de las lesiones no diagnosticadas con los descriptores simples habrían sido clasificadas como de riesgo bajo o muy bajo y por tanto manejadas de forma conservadora.

Por tanto, nuestros resultados muestran que una nueva estrategia en dos pasos con la aplicación sucesiva de descriptores simples y *Simple Rules Risk*, propuesta como modificación de la original de IOTA en tres pasos, podría proporcionar un buen rendimiento diagnóstico y ser de aplicación sencilla en

Discusión

todos los centros de diagnóstico ginecológico al no requerir necesariamente la participación de un ecografista experto en un grupo de lesiones de difícil diagnóstico. Indudablemente se trata de resultados preliminares condicionados por el tipo de análisis retrospectivo realizado y por el hecho de asumir una supuesta conducta de manejo en función del riesgo de malignidad resultante para cada lesión. Para confirmar estos resultados y su aplicabilidad y utilidad práctica será necesario desarrollar estudios prospectivos diseñados específicamente para la validación del sistema y con la sucesiva actitud terapéutica determinada de forma real por su resultado individual.

6.4 Limitaciones de nuestro estudio

La principal limitación de nuestro estudio fue el número de pacientes incluido, inferior a algunos de los trabajos previos de validación externa del sistema. Probablemente por este motivo parece observarse en los resultados que la valoración por un experto en el tercer paso del sistema mejora poco el rendimiento diagnóstico combinado de los descriptores simples y las *Simple rules*, de forma que sensibilidad y especificidad fueron equivalentes. Por otra parte, también podría extraerse de nuestros resultados que las *Simple rules*, en sí mismas, disminuyen el rendimiento de los descriptores simples y de la valoración por el experto. En cualquier caso, se debe tener en cuenta que el objetivo final de esta estrategia no es que cada uno de los pasos presente un alto rendimiento diagnóstico en sí mismo, sino que la mayoría de las masas ováricas puedan ser diagnosticadas de forma precisa por un ecografista no experto y que el sistema completo permita clasificar la práctica totalidad de las masas ováricas con una alta precisión. Nuestros resultados señalan que ambos objetivos se cumplen con la aplicación del sistema, aunque probablemente un mayor tamaño muestral permitiría corroborarlos con mayor fortaleza estadística.

Podría señalarse otra limitación de nuestro estudio el hecho de haber realizado la comparación de la estrategia en tres pasos con otro sistema predictivo de clasificación (en nuestro caso el modelo de regresión logística LR2) únicamente en un subgrupo de pacientes. En cualquier caso, este análisis

comparativo en 100 pacientes supone contar con unos resultados orientativos de la validez de la estrategia respecto a otros sistemas ya plenamente reconocidos y establecidos en la práctica clínica. Además, como estrategia de comparación adicional también pueden valorarse nuestros resultados en relación a los de otros sistemas de clasificación publicados en la literatura científica. En este sentido puede observarse como nuestros resultados mejoran los de estos modelos. Por ejemplo, dos de los sistemas más utilizados en la práctica clínica como son RMI y LR2 han mostrado en sus principales trabajos de validación interna y externa sensibilidad y especificidad de 76-87% y 57-97% respectivamente para el primero (3,85,94,95) y 92-94% y 75-85% respectivamente para el segundo (90,92,100,105). Por tanto, estos resultados y los obtenidos en la comparación con LR2 en el subgrupo de pacientes de nuestro estudio, señalan un rendimiento diagnóstico inferior del resto de modelos predictivos utilizados hasta el momento al de la estrategia en tres pasos, lo que sería adecuado corroborar con trabajos de comparación directa entre sistemas con un mayor tamaño muestral.

Finalmente, como ya se ha apuntado respecto a la nueva estrategia propuesta en dos pasos, su valoración presentó la limitación de haber sido realizada de forma retrospectiva y, por tanto, mediante la evaluación de imágenes ecográficas y datos archivados y no de la propia paciente. Además, la conducta terapéutica adoptada no estuvo determinada por el resultado de la aplicación de esta estrategia, por lo que el análisis de sus resultados fue inferido por la supuesta estrategia de manejo que se habría adoptado en función del resultado para cada lesión. Para confirmar estos resultados preliminares favorables será imprescindible realizar estudios prospectivos de validación del sistema, con adecuado tamaño muestral, con comparación respecto otros modelos predictivos y con la estrategia terapéutica condicionada por el resultado de la aplicación del sistema.

6.5 Líneas de investigación abiertas

La mayor parte de las lesiones ováricas son detectadas inicialmente por ginecólogos generales con un nivel de entrenamiento y formación bajo o medio en el diagnóstico ecográfico de esta patología. Teniendo en cuenta que en los casos de lesiones malignas la precisión en el diagnóstico inicial es fundamental para una orientación terapéutica adecuada y que ésta es esencial en el pronóstico de las pacientes, las líneas de investigación en el campo del diagnóstico ecográfico de la patología anexial deben orientarse a desarrollar un método diagnóstico de precisión adecuada y aplicabilidad sencilla y práctica para ecografistas no expertos.

La estrategia en tres pasos de IOTA para la clasificación de las lesiones anexiales reúne estos requisitos, habiendo demostrado mejor rendimiento diagnóstico que los modelos predictivos propuestos hasta el momento. Por tanto, podría resultar adecuado diseñar nuevos trabajos de validación que corroboren estos resultados favorables, haciendo especial hincapié en estudios con amplios tamaños muestrales, diseño prospectivo, condiciones similares a la práctica clínica habitual y comparación con otros modelos diagnósticos ya establecidos y aceptados.

En nuestro trabajo hemos propuesto un nuevo modelo diagnóstico, como modificación del original en tres pasos, con el objetivo de simplificar su uso y evitar el inconveniente que puede suponer para algunos centros el tener que contar con la participación de un ecografista experto en una proporción de lesiones de difícil evaluación. Siendo conscientes de la limitación que supone el haber realizado la valoración de este modelo de forma retrospectiva, los buenos resultados iniciales que hemos obtenido hacen que consideremos la validación de este modelo una línea de investigación preferente. Se deben desarrollar estudios prospectivos que evalúen adecuadamente los resultados de esta estrategia alternativa y que la comparen tanto con el modelo en tres pasos como con otros sistemas predictivos.

6.6 Reflexión final

El diagnóstico inicial correcto de una lesión anexial es fundamental para la adecuada orientación terapéutica de las pacientes afectadas por esta patología. Teniendo en cuenta que la exploración ecográfica ginecológica es el método más asequible y preciso para realizar este diagnóstico, resulta obvio que se deben desarrollar programas y estrategias para formar práctica y teóricamente a ecografistas con poca o moderada experiencia en la interpretación subjetiva de las imágenes ecográficas y en la distinción de benignidad o malignidad de la patología ovárica. Adquirir esta habilidad práctica requerirá en todos los casos un periodo de formación y de experiencia nada desdeñables, por lo que una alternativa más asequible a corto plazo para estos ecografistas es recurrir a la utilización de modelos y sistemas predictivos objetivos.

A la luz de los resultados de nuestro trabajo, consideramos que la estrategia orientada clínicamente en tres pasos de IOTA es un sistema adecuado para la clasificación de benignidad o malignidad de las masas anexiales con una alta precisión diagnóstica, además de resultar útil y de aplicabilidad sencilla por ecografistas no expertos en la práctica clínica rutinaria. A esto se debe añadir que presenta una precisión diagnóstica superior a la del resto de modelos predictivos diagnósticos.

Los parámetros ecográficos utilizados en la evaluación mediante este sistema son fácilmente identificables por ginecólogos con un nivel medio de experiencia, siendo menores del 20% los casos que deben ser evaluados por un ecografista experto.

Por tanto, la utilización de la estrategia en tres pasos de IOTA para la clasificación de las lesiones anexiales podría permitir una adecuada orientación diagnóstica y por tanto terapéutica de las pacientes con masas anexiales desde el momento de su detección, con la consiguiente mejoría del pronóstico y un uso más racional de los recursos disponibles en el manejo de esta patología, especialmente en los casos de lesiones malignas.

CONCLUSIONES

7 Conclusiones

1. El modelo predictivo ecográfico en tres pasos propuesto por el grupo IOTA para el diagnóstico ecográfico de las lesiones anexiales permite realizar la clasificación de benignidad o malignidad de la mayor parte de ellas de forma sencilla por ecografistas con un nivel medio de experiencia y de todas ellas con la aplicación completa del sistema, en centros con diferente nivel asistencial y prevalencia de cáncer de ovario.
2. El rendimiento diagnóstico tanto de los dos primeros pasos del sistema como de la estrategia completa es alto, lo que conlleva una elevada precisión en la clasificación de benignidad o malignidad de las masas ováricas. La aplicabilidad del modelo es alta en la práctica clínica habitual al permitir el diagnóstico del 80% de las lesiones anexiales por parte de ecografistas con nivel medio de experiencia.
3. El rendimiento diagnóstico de la estrategia en tres pasos de IOTA es superior al de otros sistemas predictivos de clasificación ecográfica plenamente validados y establecidos en la práctica clínica, entre ellos uno de los más aceptados y con mejores resultados como es el modelo de regresión logística LR2.
4. La prevalencia de cáncer de ovario en distintos centros no conlleva un rendimiento diagnóstico diferente entre ellos al aplicar el modelo en tres pasos.
5. Una modificación del modelo en tres pasos puede dar lugar a una estrategia en dos pasos con la utilización del *Simple Rules Risk* como segundo paso tras la aplicación de los descriptores simples, de forma que no haga imprescindible la participación de un ecografista experto y que todas las lesiones puedan ser clasificadas por ecografistas con experiencia media con una elevada precisión diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

8 Bibliografía

1. Liu JH, Zanotti KM. Management of the adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2011;117:1413-28.
2. Van Nagell JR, Miller RW. Evaluation and management of ultrasonographically detected ovarian tumors in asymptomatic women. *Obstet Gynecol.* 2016;127:848-58.
3. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robinson KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay versus the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gyn.* 2010;203:228.e1-e6.
4. Epidemiology Working Group Steering Committee, Ovarian Cancer Association Consortium Members of the EWG SC: Doherty JA, Jensen A, Kelemen LE, Pearce CL, Poole E, Schildkraut JM, et al. Current gaps in ovarian cancer epidemiology: the need for new population-based research. *Journal of the Cancer National Institute.* 2017;109:djx144.
5. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124:1-5.
6. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. *Biomed Res Int.* 2014;2014:934261.
7. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103:356-87.
8. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, Karp I, Martins C, Feng J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol.* 2012;13:285-91.
9. Baldwin LA, Pavlik EJ, Ueland E, Brown HE, Ladd KM, Huang B, et al.

Bibliografía

- Complications from surgeries related to ovarian cancer screening. *Diagnostics (Basel)*. 2017;7:pii:E16.
10. Cho KR, Shih IM. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:287-313.
 11. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA: A cancer journal for clinicians*. 2011;61:183-203.
 12. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. In *J Gynecol Cancer*. 2008;18:414-20.
 13. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality. *JAMA*. 2011;305:2295-303.
 14. 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;387:945-56.
 15. Wentzensen N. Large ovarian cancer screening trial shows modest mortality reduction, but does not justify population-based ovarian cancer screening. *Evid Based Med*. 2016;21:159.
 16. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:433-43.
 17. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, Brown D, Coleman BG, Crum C, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. *J Ultrasound Med*. 2017;36:849-63.
 18. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011;43:420-32.
 19. Feeley KM, Wells M. Precursors lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology*. 2001;38:87-95.
 20. Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Mod pathol*. 2005;18 Suppl 2:S19-32.

21. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumors. *Lancet Oncol.* 2008;9:1191-7.
22. Dubeau L, Drapkin R. Coming into focus: the nonovarian origins of ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 8:viii28-viii35.
23. Alvarez AA, Moore WF, Robboy SJ, Bentley RC, Gumbs C, Futreal PA, et al. K-ras mutations in Müllerian inclusion cysts associated with serous borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2001;80:201-6.
24. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004;164:1511-8.
25. Kurman RJ, Shih IM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis. Revisited, revised and expanded. *Am J Pathol.* 2016;186:733-47.
26. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol.* 2005;99:447-61.
27. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Tropé C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16 Suppl 1:11-7.
28. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:172-80.
29. 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;106:589-98.
30. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2007;105:801-12.
31. Bast RC, Skates S, Lokshin A, Moore RG. Differential diagnosis of a pelvic

Bibliografía

- mass: improved algorithms and novel biomarkers. In *J Gynecol Cancer*. 2012;22(Suppl 1):S5-S8.
32. Carney ME, Lancaster JM, Ford C, Tsodikov A, Wiggins CL. A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? *Gynecol Oncol*. 2002;84:36-42.
33. Alcázar JL, Royo P, Jurado M, Mínguez JA, García-Manero M, Laparte C, et al. Triage for surgical management of ovarian tumors in asymptomatic women: assessment of an ultrasound-based scoring system. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:220-5.
34. Alcázar JL, Olartecoechea B, Guerriero S, Jurado M. Expectant management of adnexal masses in selected premenopausal women: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:582-8.
35. Froyman W, Landolfo C, De Cock B, Wynants L, Sladkevicius P, Testa AC, et al. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2019;20:448-58.
36. Pitta Dda R, Sarian LO, Barreta A, Campos EA, Andrade LL, Fachini AM, et al. Symptoms, CA125 and HE4 for the preoperative prediction of ovarian malignancy in Brazilian women with ovarian masses. *BMJ Cancer*. 2013;13:423.
37. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghami S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20:449-62.
38. Goff BA, Lowe KA, Kane JC, Robertson MD, Gaul MA, Andersen MR. Symptom Triggered Screening for Ovarian Cancer: A Pilot Study of Feasibility and Acceptability. *Gynecol Oncol*. 2012;124:230-5.
39. Suh-Burgmann E, Kinney W. The Value of Ultrasound Monitoring of Adnexal Masses for Early Detection of Ovarian Cancer. *Front Oncol*.

- 2016;6:25.
40. Roman LD, Mudesrpach LI, Stein SM, Laifer-Narin S, Groshen S, Morrow CP. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol.* 1997;89:493-500.
 41. 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;188:685-92.
 42. Sokalska A, Timmerman D, Testa AC, Van Holsbeke C, Lissoni AA, Leone FPG. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:462-70.
 43. Alcázar JL, Aubá M, Ruiz-Zambrana A, Olartecoechea B, Hidalgo JJ, Pineda L, et al. Ultrasound assessment in adnexal masses: an update. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2012;7:441-9.
 44. 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;45:24-31.
 45. Granberg S, Wikland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: Criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol Oncol.* 1989;35:139-44.
 46. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:357-65.
 47. Timmerman D. The use of mathematical models to evaluate pelvic masses; can they beat an expert operator? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:91-104.

Bibliografía

48. 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.
49. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2007;110:201-14.
50. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e110-126.
51. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, et al. Association of Type and Location of BRCA1 and BRCA2 Mutations With Risk of Breast and Ovarian Cancer. *JAMA.* 2015;313:1347-61.
52. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutation in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:18032-7.
53. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet.* 2011;43:879-82.
54. Frey MK, Kim SH, Bassett RY, Martineau J, Dalton E, Chern JY, et al. Rescreening for genetic mutations using multi-gene panel testing in patients who previously underwent non-informative genetic screening. *Gynecol Oncol.* 2015;139:211-5.
55. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Accuracy of the pelvic examination in detecting adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2000;96:593-8.
56. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Limitations of the pelvic examination for evaluation of the female pelvic organs. *Int J Gynecol Obstet.* 2005;88:84-8.

57. Grover SR, Quinn MA. Is there any value in bimanual pelvic examination as a screening test? *Med J Aust.* 1995;162:408-10.
58. Ueland FR, DePriest PD, DeSimone CP, Pavlik EJ, Lele SM, Kryscio RJ, et al. The accuracy of examination under anesthesia and transvaginal sonography in evaluating ovarian size. *Gynecol Oncol.* 2005;99:400-3.
59. Van Nagell JR, DePriest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, et al. The Efficacy of Transvaginal Sonographic Screening in Asymptomatic Women at Risk for Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;77:350-6.
60. Qaseem A, Humphrey LL, Harris R, Starkey M, Denberg TD. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening pelvic examination in adult women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014;161:67-72.
61. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, et al. Management of adnexal mass. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2006;130:1-145.
62. Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol.* 2003;90:75-82.
63. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer.* 2000;89:2068-75.
64. Goff BA, Mandel L, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics. *JAMA.* 2004;291:2705-12.
65. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an Ovarian Cancer Symptom Index: possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007;109:221-7.
66. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG.* 2005;112:857-65.

Bibliografía

67. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2998.
68. Ueland FR. A perspective on ovarian cancer biomarkers: past, present and yet-to-come. *Diagnostics*. 2017;7:pii:E14.
69. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112:40-6.
70. Timmerman D, Van Calster B, Jurkovic D, Valentin L, Testa AC, Bernard JP, et al. Inclusion of CA-125 does not improve mathematical models developed to distinguish between benign and malignant adnexal tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25:4194-200.
71. 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.
72. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of suspected ovarian masses in premenopausal women. RCOG Green-top Guideline No. 62. 2011;1-14.
73. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) Protein Is a Biomarker for Ovarian Carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63:3695-700.
74. 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;65:2162-9.
75. 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;108:402-8.
76. Kaijser J, Van Gorp T, Smet ME, Van Holsbeke C, Sayasneh A, Epstein E, et al. Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography?. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43:89-97.
77. 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(2Pt1):384-94.
78. 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;34:454-61.
79. Yazbek J, Raju SK, Ben-Nagi J, Holland TK, Hillaby K, Jurkovic D. Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:124-31.
80. Guerriero S, Alcazar JL, Ajossa S, Galvan R, Laparte C, García-Manero M, et al. Transvaginal color Doppler imaging in the detection of ovarian cancer in a large study population. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:781-6.
81. Timmerman D, Testa A, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:681-90.
82. Lee TS, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. Assessing clinical performance of gynecology residents: sonographic evaluation of adnexal masses based on morphological scoring systems. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:776-9.
83. Valentin L. Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.*

Bibliografía

- 1999;14:338-47.
84. Timmerman D, Schwärzler P, Collins WP, Claerhout F, Coenen M, Amant F, et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13:11-6.
85. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer.* 2012;48:1649-56.
86. Nunes N, Ambler G, Foo X, Widschwendter M, Jurkovic D. Prospective evaluation of IOTA logistic regression models LR1 and LR2 in comparison with subjective pattern recognition for diagnosis of ovarian cancer in an outpatient setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:829-35.
87. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Van 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.
88. Meys EMJ, Jeelof MS, Ramaekers BLT, Dirksen CD, Kooreman LFS, Slangen BFM, et al. Economic evaluation of an expert examiner and different ultrasound models in the diagnosis of ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2018;100:55-64.
89. Valentin L, Ameye L, Savelli L, Fruscio R, Leone FP, Czekierdowski A, et al. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:456-65.
90. Nunes N, Yazbek J, Ambler G, Hoo W, Naftalin J, Jurkovic D. Prospective evaluation of the IOTA Logistic Regression Model (LR2) for the diagnosis

- of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:355-9.
91. Ruiz de Gauna B, Sánchez P, Pineda L, Utrilla-Layna J, Juez L, Alcázar JL. Interobserver agreement in describing adnexal masses using the International Ovarian Tumor Analysis simple rules in a real-time setting and using three-dimensional ultrasound volumes and digital clips. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44:95-9.
 92. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, Kaijser J, Johnson S, Stalder C, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer.* 2013;108:2448-54.
 93. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:424-37.
 94. 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;97:922-9.
 95. Bailey J, Tailor A, Naik R, Lopes A, Godfrey K, Hatem HM, et al. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(Suppl 1):30-4.
 96. Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol.* 2011;121:487-91.
 97. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:826-31.

Bibliografía

98. 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;93:448-52.
99. 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;144:163-7.
100. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al; International Ovarian Tumor Analysis Group. 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;23:8794-801.
101. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH, Collins WP, Campbell S. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:41-7.
102. Timmerman D, Bourne T, Tailor A, Collins WP, Verrelst H, Vandenberghe K, et al. A comparison of methods for the pre-operative discrimination between benign and malignant adnexal masses: The development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:57-65.
103. Alcázar JL, Jurado M. Using a logistic model to predict malignancy of adnexal masses based on menopausal status, ultrasound morphology, and color Doppler findings. *Gynecol Oncol.* 1998;69:146-50.
104. Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, Van Holsbeke C, Sayasneh A, Vergote I, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecol Oncol.* 2013;129:377-83.
105. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, Ajossa S, Testa AC, Guerriero S, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res.* 2012;18:815-25.

106. Shimada K, Matsumoto K, Mimura T, Ishikawa T, Munechika J, Ohgiya Y, et al. Ultrasound-based logistic regression model LR2 versus magnetic resonance imaging for discriminating between benign and malignant adnexal masses: a prospective study. *Int J Clin Oncol*. 2018;23:514-21.
107. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, Miller RA, Goodrich S, Podzielinski I, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol*. 2011;117:1289-97.
108. 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;104:863-70.
109. Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW, Munroe DG, Pappas TC, Smith A, et al. Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:82.e1-82.e11.
110. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa A, 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.
111. Amor F, Vaccaro H, Alcázar JL, León M, Craig JM, Martínez J. Gynecologic imaging reporting and data system: a new proposal for classifying adnexal masses on the basis of sonographic findings. *J Ultrasound Med*. 2009;28:285-91.
112. 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;38:450-5.
113. Diaz L, Zambrano B, Adami FJ, Alcázar JL. External Validation of Gynecological Imaging and Reporting Data System for Sonographic

Bibliografía

- Evaluation of Adnexal Masses. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;11:135-40.
114. Rams N, Muñoz R, Soler C, Parra J. Resultados de la clasificación Gynecologic Imaging Reporting and Data System para la catalogación de masas anexiales. *Prog Obstet Gynecol.* 2015;58:125-9.
115. Ameye L, Timmerman D, Valentin L, Paladini D, Zhang J, Van Holsbeke C, et al. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:582-91.
116. Sayasneh A, Kaijser J, Preisler J, Johnson S, Stalder C, Husicka R, et al. A multicenter prospective external validation of the diagnostic performance of IOTA simple descriptors and rules to characterize ovarian masses. *Gynecol Oncol.* 2013;130:140-6.
117. Testa A, Kaijser J, Wynats L, Fischerova D, Van Holsbeke C, Franchi D, et al. Strategies to diagnose ovarian cancer: new evidence from phase 3 of the multicentre international IOTA study. *Br J Cancer.* 2014;111:680-8.
118. Peces Rama A, Llanos Llanos MC, Sánchez Ferrer ML, Alcázar Zambrano JL, Martínez Mendoza A, Nieto Díaz A. Simple descriptors and simple rules of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group: a prospective study of combined use for the description of adnexal masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biomed.* 2015;195:7-11.
119. Alcázar JL, Pascual MA, Graupera B, Auba M, Errasti T, Olartecoechea B, et al. External validation of IOTA simple descriptors and simple rules for classifying adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:397-402.
120. Hidalgo JJ, Ros F, Aubá M, Errasti T, Olartecoechea B, Ruiz-Zambrana A, et al. Prospective external validation of IOTA three-step strategy to characterize and classify adnexal masses and retrospective assessment of an alternative two-step strategy using simple rules risk. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:693-700.
121. Timmerman D, Valentin L, Bourne T, Collins WP, Verrelst H, Vergote I;

- Group, International Ovarian Tumor Analysis (IOTA). Terms, definitions and measurements to describe the ultrasonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the international ovarian tumor analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:500-5.
122. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, Campbell S, Habib M, Gentry-Maharaj A, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:338-44.
123. Suh-Burgmann E, Hung YY, Kinney W. Outcomes from ultrasound follow-up of small complex adnexal masses in women over 50. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:623.e1-7.
124. Education and Practical Standards Committee. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall Med.* 2006;27:79-105.
125. Flahault A, Cadilhac M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:859-62.
126. Alcázar JL, Guerriero S, Laparte C, Ajossa S, Jurado M. Contribution of power Doppler blood flow mapping to gray-scale ultrasound for predicting malignancy of adnexal masses in symptomatic and asymptomatic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155:99-105.
127. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al.; Group, STARD. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ.* 2015;351:h5527.
128. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open.* 2016;6:e012799.

ANEXOS

9 Anexos

9.1 Anexo 1. Hoja de información al paciente

9.2 Anexo 2. Consentimiento informado

9.3 Anexo 3. Cuestionarios de recogida de datos



Hoja de información al paciente relativa al estudio

«EVALUACIÓN PROSPECTIVA Y VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO ECOGRÁFICO EN TRES PASOS DE IOTA PARA LA VALORACIÓN Y CRIBADO DE LA PATOLOGÍA OVÁRICA»

Se le invita a participar en un estudio de investigación cuya finalidad es mejorar la precisión diagnóstica de las pacientes con quistes o tumores de ovario y cuyos investigadores responsables son los médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia Juan José Hidalgo Mora y Juan Luis Alcázar Zambrano, del Hospital Comarcal Universitario de Vinaros y de la Clínica Universidad de Navarra de Pamplona respectivamente.

La participación en el presente estudio es totalmente voluntaria. Si usted acepta participar en él y en algún momento posteriormente decidiera que desea interrumpir esta participación, inmediatamente sería excluida del estudio sin que ello afectara a su proceso terapéutico ni a las relaciones que pueda mantener con el equipo médico a su cargo. De la misma forma, su no aceptación a participar en este estudio no supondría ningún perjuicio a su seguimiento clínico ni a su posible tratamiento.

Le rogamos lea detenidamente la siguiente información y consulte cualquier duda que pueda tener antes de firmar el consentimiento informado para aceptar su participación en él. Tómese su tiempo antes de decidir sobre su inclusión en el estudio y consulte con su familia u otras personas si lo desea. La información detallada del desarrollo del estudio y de las pruebas que se le vayan a realizar se le dará si lo desea de forma independiente de la presente, así como el consentimiento informado para su realización.

Datos de la investigación

Los quistes y tumores de ovario son una patología frecuente en mujeres antes y después de la menopausia que en la mayoría de los casos es diagnosticada mediante ecografía en la consulta ginecológica. Aunque la mayoría de estas lesiones son benignas, existe un riesgo del 10-20% de que sean malignas. En estos casos es fundamental para el pronóstico que el tumor sea diagnosticado lo más tempranamente posible y que la paciente sea remitida para su tratamiento a centros con experiencia y con los mejores medios técnicos.

En un intento por realizar un diagnóstico de las lesiones de ovario lo más precoz y acertado posible, se han propuesto muchos sistemas de predicción de malignidad o benignidad, basados en las características tanto ecográficas de los tumores como personales y clínicas de las pacientes. Hasta el momento, ninguno de estos sistemas ha resultado totalmente satisfactorio, por lo que recientemente se ha propuesto un nuevo sistema que se realiza en tres pasos y que en los estudios previos ha demostrado mayor precisión diagnóstica que los anteriores, aunque en estos momentos se encuentra en fase experimental. Este sistema se basa en la valoración de las características de los quistes y tumores de ovario mediante ecografía vaginal y en algunos casos mediante la determinación en sangre del nivel del marcador tumoral ovárico CA-125.

Con el fin de mejorar la precisión diagnóstica de las mujeres con un quiste o un tumor ováricos, hemos diseñado un proyecto de investigación en el que participan el Hospital Comarcal Universitario de Vinaros y la Clínica Universidad de Navarra. En él tenemos la intención de evaluar la fiabilidad y aplicabilidad en nuestra población del mencionado sistema de diagnóstico experimental en tres pasos y diseñar un algoritmo diagnóstico de presunción con el objetivo de lograr una mejor predicción de las probabilidades de malignidad de este tipo de lesiones.

Para ello realizaremos en nuestro hospital sucesivos estudios ecográficos (en el momento del diagnóstico y después de 3, 6 y 12 meses de éste) de las pacientes con lesiones de ovario y, en los casos en los que no alcancemos un diagnóstico definitivo, las imágenes serán enviadas de forma confidencial para su valoración a un ecografista con el máximo nivel de experiencia en nuestro país para esta patología.

Coincidiendo con estas visitas para realizar los mencionados controles ecográficos, serán recogidos en sendos cuestionarios datos clínicos en relación a los antecedentes médicos y a la situación y evolución clínicas de las pacientes, así como será realizada una exploración ginecológica básica en la primera de estas visitas (de forma similar en las sucesivas si la situación clínica lo aconsejase). Si la paciente es mayor de 50 años le será tomada así mismo una muestra de sangre para determinación del nivel del marcador tumoral CA-125.

En ningún caso se someterá a las pacientes participantes a ninguna intervención quirúrgica con el objetivo único o prioritario de la toma de datos o muestras biológicas, así como tampoco se le administrará ningún tratamiento determinado o condicionado por el desarrollo del presente estudio. En este mismo sentido, las pacientes que decidan colaborar en el estudio no dejarán en ningún caso de recibir los tratamientos necesarios y establecidos en el protocolo de nuestro hospital para esta patología.

Derechos de las pacientes participantes

Si usted acepta participar en el estudio tiene derecho a

- Contactar con los investigadores de cada uno de los centros participantes (sus nombres y filiación figuran al inicio de esta hoja informativa) para solicitar información sobre el desarrollo del estudio o comunicar cualquier decisión en relación a éste.
- Revocar el consentimiento en cualquier momento, sin perjuicio de su tratamiento médico.
- Decidir el destino de sus datos personales y clínicos en caso de retirarse del estudio.
- Que se vuelva a pedir su consentimiento si se desean utilizar sus datos en estudios posteriores.
- Ser informado o no sobre los resultados del estudio en caso de que lo solicite.
- Ejercer los derechos de acceso (conocer y obtener información sobre sus datos), rectificación (corregir errores, modificar inexactitudes y garantizar la certeza de su información), cancelación (suprimir datos que resulten inadecuados) y oposición (cesar el tratamiento de sus datos personales).

Revisión de sus datos y confidencialidad

Su identidad y todos los datos referentes a su información personal serán tratados de forma confidencial, salvo que sea solicitado lo contrario por las autoridades judiciales. No se publicará información alguna que pueda identificarla en los informes o publicaciones científicas resultantes de este estudio. Se permitirá el acceso para la revisión de sus registros médicos al comité ético correspondiente y a las autoridades sanitarias.

Sus datos personales se encontrarán protegidos por la Ley Orgánica 15/1999 sobre la Protección de Datos Personales y por los derechos ARCO (acceso, rectificación, cancelación y oposición). Estos datos serán incorporados a ficheros titularidad del Hospital Comarcal Universitario de Vinaros y de la Clínica Universidad de Navarra, con la finalidad de llevar a cabo toda la gestión y operativa del estudio, a los cuales únicamente tendrán acceso los investigadores del estudio.

Costes

La participación en este estudio no le supondrá ningún coste ni le reportará ningún beneficio económico en forma de cobro por su participación.



Consentimiento informado para aceptar la participación en el estudio

«EVALUACIÓN PROSPECTIVA Y VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO ECOGRÁFICO EN TRES PASOS DE IOTA PARA LA VALORACIÓN Y CRIBADO DE LA PATOLOGÍA OVÁRICA»

Dña. _____, mayor de edad, MANIFIESTO que tras haber sido debidamente informada acerca del proyecto de investigación científica de título «Evaluación prospectiva y validación externa del modelo ecográfico en tres pasos de IOTA para la valoración y cribado de la patología ovárica», ACEPTO de forma libre y consciente mi inclusión en éste tras haber recibido y leído la Hoja de Información al Paciente y haber tenido tiempo y oportunidad para realizar preguntas y plantear dudas en relación al estudio.

Firma del paciente

En Vinaros / Pamplona, a _____ de _____ de _____

Testigo (si procede): D/Dña _____ Firma del testigo

Derecho a obtener información del estudio y a dejar de participar en él

Puede usted formular cualquier cuestión relativa al estudio y recibir información del mismo siempre que con ello no se afecte la confidencialidad de los datos correspondientes a otras pacientes. Para ello deberá ponerse en contacto con el Dr. _____ en _____.

Usted tiene el derecho a dejar de participar en el estudio en cualquier momento, sin que ello pueda dar lugar a un perjuicio en su proceso terapéutico. En cualquier caso, le será comunicada cualquier nueva información que pueda afectar a su buena disposición para continuar o reiniciar su participación en el estudio.

Investigador responsable del estudio y de aportar la información pertinente

El Dr. _____ del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Comarcal Universitario de Vinaros / de la Clínica Universidad de Navarra, será la persona responsable de su participación en el estudio, y con el que usted deberá contactar en caso de desear alguna información referente al mismo o ante cualquier incidencia que desee comunicar.

Firma del médico investigador



Cuestionarios de recogida de datos personales, clínicos y ecográficos de las pacientes participantes en el estudio
«EVALUACIÓN PROSPECTIVA Y VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO ECOGRÁFICO EN TRES PASOS DE IOTA
PARA LA VALORACIÓN Y CRIBADO DE LA PATOLOGÍA OVÁRICA»

1ª VISITA – Diagnóstico y valoración inicial clínica y de la lesión anexial

Datos personales de la paciente

Nº de registro _____

Fecha _____

Teléfono _____

Edad _____

Antecedentes obstétricos

G _____ P _____ C _____ A _____ EE _____

Antecedentes ginecológicos

- Patología ginecológica

- Intervenciones quirúrgicas abdomino-pélvicas (incluyendo vía de abordaje y fecha)

Situación clínica FUR _____ FM _____

Asintomática

Dolor abdominal Dispareunia Disquecia Dismenorrea

- Intensidad (según Escala Visual Analógica, rango 0 – 10): _____

- Localización: _____

- Inicio: _____

- Patrón: _____

Metrorragia Sí No

- Cantidad: _____

- Patrón: _____

- Inicio: _____

Distensión abdominal Sí No



Exploración física ginecológica

Tacto vaginal bimanual

Palpación abdominal

Especuloscopia (si procede)

Resultado

No sospechosa

Sospechosa de patología benigna

Sospechosa de neoplasia

Valor sérico de CA-125 (en pacientes mayores de 50 años): _____ U/ml

Valoración ecográfica de lesión anexial

1. Aplicación del modelo en tres pasos de IOTA

Paso 1

- Predictores de benignidad

- Tumor unilocular con ecogenicidad en vidrio esmerilado en mujer premenopáusica
 Tumor unilocular con ecogenicidad mixta y sombras acústicas en mujer premenopáusica
 Tumor unilocular anecoico con paredes regulares y diámetro máximo de la lesión menor a 10 cm
 Tumor unilocular restante con paredes regulares

- Predictores de malignidad

- Tumor con ascitis y flujo sanguíneo al menos de intensidad moderada con Doppler color en mujer postmenopáusica
 Edad mayor de 50 años y CA-125 > 100 U/ml

Resultado: Benigna Maligna Diagnóstico no instantáneo

Paso 2. Simple rules

- Reglas predictoras de malignidad (Reglas M)

- M1 Tumor sólido irregular
 M2 Presencia de ascitis
 M3 Cuatro o más estructuras papilares
 M4 Tumor multilocular sólido irregular con diámetro mayor igual o mayor a 100 mm
 M5 Flujo sanguíneo muy intenso (Score de color 4 de IOTA)

- Reglas predictoras de benignidad (Reglas B)

- B1 Unilocular
 B2 Presencia de partes sólidas donde la más grande tiene un diámetro mayor menor de 7 mm
 B3 Presencia de sombras acústicas
 B4 Tumor multilocular liso con diámetro mayor menor a 100 mm
 B5 Ausencia de flujo sanguíneo (Score de color 1 de IOTA)

Resultado: Benigna Maligna No clasificable



2. Aplicación del modelo de regresión logística LR2

(1) Edad: _____ años

(2) Ascitis: Sí No

(3) Flujo sanguíneo dentro de una proyección papilar sólida: Sí No

(4) Máximo diámetro del componente sólido: _____ mm (hasta 50 mm)

(5) Paredes internas del quiste irregulares: Sí No

(6) Presencia de sombras acústicas: Sí No

Probabilidad de malignidad: _____ %



2ª VISITA – Tres meses tras el diagnóstico

Datos personales de la paciente

Nº de registro _____

Fecha _____

Teléfono _____

Situación clínica FUR _____

(Registrar los datos que figuran a continuación sólo si se han producido cambios en la situación clínica de la paciente respecto a la valoración previa)

Asintomática

Dolor abdominal Dispareunia Disquecia Dismenorrea

- Intensidad (según Escala Visual Analógica, rango 0 – 10): _____

- Localización: _____

- Inicio: _____

- Patrón: _____

Metrorragia Sí No

- Cantidad: _____

- Patrón: _____

- Inicio: _____

Distensión abdominal Sí No

Otros síntomas

Valoración ecográfica de la lesión

(Registrar los cambios que se hayan producido en las características de la lesión respecto a la valoración previa)

Aplicación del Paso 3 del modelo para esta lesión Sí No

Resultado *(En el caso de que la lesión haya sido valorada de esta forma)*

Benigna Maligna No clasificable



3ª VISITA – Seis meses tras el diagnóstico

Datos personales de la paciente

Nº de registro _____

Fecha _____

Teléfono _____

Situación clínica FUR _____

(Registrar los datos que figuran a continuación sólo si se han producido cambios en la situación clínica de la paciente respecto a la valoración previa)

Asintomática

Dolor abdominal Dispareunia Disquecia Dismenorrea

- Intensidad (según Escala Visual Analógica, rango 0 – 10): _____

- Localización: _____

- Inicio: _____

- Patrón: _____

Metrorragia Sí No

- Cantidad: _____

- Patrón: _____

- Inicio: _____

Distensión abdominal Sí No

Otros síntomas

Valoración ecográfica de la lesión

(Registrar los cambios que se hayan producido en las características de la lesión respecto a la valoración previa)



4ª VISITA – Doce meses tras el diagnóstico

Datos personales de la paciente

Nº de registro _____

Fecha _____

Teléfono _____

Situación clínica FUR _____

(Registrar los datos que figuran a continuación sólo si se han producido cambios en la situación clínica de la paciente respecto a la valoración previa)

Asintomática

Dolor abdominal Dispareunia Disquecia Dismenorrea

- Intensidad (según Escala Visual Analógica, rango 0 – 10): _____

- Localización: _____

- Inicio: _____

- Patrón: _____

Metrorragia Sí No

- Cantidad: _____

- Patrón: _____

- Inicio: _____

Distensión abdominal Sí No

Otros síntomas

Valoración ecográfica de la lesión

(Registrar los cambios que se hayan producido en las características de la lesión respecto a la valoración previa)

Cirugía de la lesión durante el seguimiento Sí No Fecha _____

Resultado anatomopatológico *(En el caso de cirugía de la lesión)*

PUBLICACIONES

10 Publicaciones

10.1 Publicación 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 Gin Obst. 2018;45(1):24-31.*

10.2 Publicación 2: *Hidalgo JJ, Ros F, Aubá M, Errasti T, Olartecoechea B, Ruiz-Zambrana A, Alcázar JL. Prospective external validation of IOTA three-step strategy for characterizing and classifying adnexal masses and retrospective assessment of alternativa two-step strategy using simple-rules risk. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53:693-700.*



REVISIÓN DE CONJUNTO

Sistemas de clasificación y predicción de riesgo de malignidad de las lesiones anexiales



J.J. Hidalgo Mora^{a,c,*}, N. Rams Llop^b, F. Ros Bernal^c y J.L. Alcázar Zambrano^d

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Comarcal Universitario de Vinaròs, Castellón, España

^b Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^c Unidad Predepartamental de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universitat Jaume I, Castellón, España

^d Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Universidad de Navarra, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 25 de enero de 2017; aceptado el 27 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 15 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Masas anexiales;
Ecografía;
Modelos predictivos;
Sistemas de puntuación;
Triaje

KEYWORDS

Adnexal masses;
Ultrasonography;
Predictive models;
Scoring systems;
Triage

Resumen El diagnóstico de una masa anexial es un problema frecuente en la consulta ginecológica. El principal objetivo de la evaluación de una masa anexial es el diagnóstico o exclusión de malignidad, dado que el cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica más letal y que una cirugía inicial adecuada es uno de sus principales factores pronósticos. La evaluación ecográfica continúa siendo el mejor método para clasificar las masas anexiales. Si existe la sospecha de malignidad de la lesión, la paciente debe ser remitida a un centro especializado en ginecología oncológica. Sin embargo, si la sospecha es de benignidad, se puede optar por una actitud expectante o por un tratamiento quirúrgico conservador.

El objetivo de este artículo es revisar los sistemas de clasificación de las lesiones anexiales más importantes y más ampliamente empleados, analizando su metodología y los resultados de su aplicación en los principales estudios de validación publicados hasta el momento.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Classification systems and prediction of risk of malignancy of the adnexal masses

Abstract The diagnosis of an adnexal mass is a common problem in gynaecological consultation. The main objective of an adnexal mass evaluation is the diagnosis or exclusion of malignancy. This is the case because ovarian cancer is the most lethal gynaecological neoplasia and appropriate initial surgery is one of the main prognostic factors. Ultrasound scans continue to be the best method of classifying an adnexal mass. If there is any suspicion of a malignant tumour, the patient must be referred to a specialist gynaecological oncology centre.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hidalgomorajj@gmail.com (J.J. Hidalgo Mora).

However, if there is any suspicion of a benign tumour, watchful waiting or minimally invasive surgery may be indicated.

The objective of this article is to carry out a review of the most important and widely used classification systems of adnexal masses, analysing their methodology and the results of their application in the main validation studies published to date.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las masas anexiales constituyen un problema frecuente en la consulta ginecológica y una de las dolencias que más dudas genera a la hora de realizar un diagnóstico preciso y su posterior enfoque terapéutico. Se estima que un 13-21% de las pacientes con una masa pélvica presentarán una neoplasia ovárica epitelial invasiva¹. Además, el cáncer de ovario es uno de los más letales en los países desarrollados —es la sexta causa de muerte oncológica entre las mujeres europeas— por lo que resulta fundamental realizar un diagnóstico preciso con relación a su benignidad o malignidad².

Las lesiones con alta sospecha de benignidad pueden ser manejadas de forma expectante o con cirugía conservadora en centros no especializados, mientras que las probablemente malignas deben ser remitidas a centros especializados en ginecología oncológica, dado que un diagnóstico temprano y preciso y una adecuada cirugía inicial de estadificación y citorreducción se encuentran entre los factores pronósticos más importantes del cáncer de ovario. Sin embargo, menos de la mitad de estas pacientes son intervenidas inicialmente por ginecólogos oncológicos especializados, lo que en la mayoría de los casos se produce por un inadecuado diagnóstico preoperatorio³⁻⁸.

De los 3 parámetros empleados clásicamente en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales: 1) la exploración física, 2) los niveles de marcadores tumorales y 3) la ecografía, los 2 primeros han demostrado un valor diagnóstico limitado, por lo que la valoración ecográfica sigue siendo la mejor herramienta para establecer una sospecha de benignidad o malignidad con una precisión adecuada. Aunque en muchos casos las características ecográficas de una masa anexial orientan hacia su naturaleza exacta, el objetivo de su estudio no debe ser tanto establecer este diagnóstico de certeza «anatomopatológico» como determinar la probabilidad de su benignidad o malignidad.

El análisis ecográfico de las lesiones anexiales puede realizarse con la simple valoración subjetiva del ecografista (*pattern recognition*), lo que puede superar el 90% de precisión diagnóstica en manos expertas, o con la aplicación de sistemas o modelos matemáticos predictivos basados en la presencia o ausencia de determinadas características morfológicas de las lesiones. Estos modelos de predicción, desarrollados desde principios de los años 90, no han demostrado hasta ahora mejorar el rendimiento diagnóstico de la valoración subjetiva por ecografistas expertos. Además, ninguno de ellos ha logrado extenderse en la práctica clínica diaria^{7,9-15}.

En este artículo nos planteamos realizar una revisión de los sistemas de clasificación de las lesiones anexiales más importantes y más utilizados en la práctica clínica, analizando su metodología y los resultados de su aplicación en los principales estudios de validación publicados hasta el momento.

Sistemas de clasificación de las lesiones anexiales

El análisis ecográfico de una masa anexial no debe limitarse a describir su apariencia morfológica, pero tampoco debe pretender sistemáticamente dar un diagnóstico específico e histológico de esta. 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.

Una crítica general al uso de la ecografía como único test diagnóstico para las lesiones anexiales es su subjetividad y su rendimiento dependiente de la experiencia y la habilidad del ecografista. Por eso, se han propuesto modelos predictivos basados en variables tanto ecográficas como epidemiológicas, clínicas o analíticas, con los objetivos de calcular individualmente el riesgo de malignidad de la lesión, apoyar a ecografistas menos experimentados de una forma objetiva y orientar a los clínicos en el manejo terapéutico de la paciente.

Desde que Grandberg et al.¹⁶ señalaran en 1989 que la valoración ecográfica por vía vaginal de una masa ovárica podía predecir la probabilidad de su malignidad, se han sucedido las propuestas de sistemas de puntuación y modelos predictivos basados en la ecografía con el objetivo de generar reglas y patrones de interpretación que ayuden a ecografistas menos experimentados a reproducir los resultados de los expertos para clasificar las masas ováricas con un nivel de precisión aceptable¹⁷. Sin embargo, ninguno de estos modelos ha sido aceptado de forma general para ser aplicado en la práctica clínica diaria. En 2 revisiones recientes se ha señalado la existencia de 116 diferentes modelos de predicción desarrollados para clasificar las masas anexiales como benignas o malignas, lo que da idea tanto de los esfuerzos realizados en este campo como de la falta de consistencia de los resultados^{11,15}.

En cualquier caso, en todo estudio ecográfico de una lesión anexial, además de su descripción morfológica, se debería incluir la valoración de su riesgo de malignidad, aun teniendo en cuenta que tanto para su diagnóstico

Tabla 1 Rendimiento diagnóstico de los principales sistemas de clasificación de las lesiones anexiales

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
<i>Pattern recognition</i> (Valentin et al., 2001)	88-98	89-96
<i>Simple rules</i> (Timmerman et al., 2008)	93-95	90-91
RMI (Jacobs et al., 1990)	85	97
LR1 (Timmerman et al., 2005)	93	77
LR2 (Timmerman et al., 2005)	92	75
CA-125 + HE4 (Moore et al., 2008)	76	95
ROMA (Moore et al., 2009)	88	74
GI-RADS (Amor et al., 2009)	92	97
<i>Three steps strategy</i> (Ameje et al., 2012)	92	92
ADNEX (van Calster et al., 2014)	96	71

ADNEX: *Assessment of Different Neoplasias in the adnexa*; HE4: *human epididymis 4*; LR: *logistic regresión model*; RMI: *Risk of Malignancy Index*; ROMA: *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*.

definitivo como para la posterior actitud terapéutica se han de considerar otros factores de la paciente como su edad, antecedentes personales y familiares, estado menopáusico, síntomas y situación clínica.

Clasificación subjetiva

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 ecográficas¹⁸. Diversos estudios han demostrado que este sistema, realizado por ecografistas experimentados, es el más preciso para caracterizar una masa anexial¹⁹⁻²¹: puede alcanzar una sensibilidad del 88-98% y una especificidad del 89-96% para establecer la probabilidad de su benignidad o malignidad, o superar el 90% de precisión al realizar su diagnóstico específico^{9,22}.

En algunos trabajos, el rendimiento diagnóstico del *pattern recognition* en el *triaje* de las masas anexiales ha superado al de los algoritmos y modelos objetivos, como los modelos de regresión logística de Taylor y Timmerman, el sistema de puntuación *Risk of Malignancy Index* (RMI) o el basado únicamente en niveles de biomarcadores *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm* (ROMA)^{2,22,23} (tabla 1).

Sin embargo, a pesar de que el *pattern recognition* se ha señalado como la mejor forma de diagnóstico de cáncer ovárico, algunos estudios han mostrado que un 10% de los tumores son difíciles de clasificar incluso por ecografistas experimentados (*borderline*, cistoadenofibromas, cistoadenomas, fibromas y tumores benignos raros). En este grupo de tumores la precisión global del diagnóstico por un experto se sitúa alrededor del 68%, con pobres sensibilidad y

especificidad, lo que señala la conveniencia de contar con un test secundario seguro. En este sentido, se ha propuesto tanto la aplicación de los sistemas objetivos de *triaje* como la medición aislada de marcadores tumorales (como el CA125 y la proteína epididimal humana 4 [HE4]), o su incorporación a modelos predictivos como el ROMA, con resultados contradictorios hasta el momento²³.

Clasificación objetiva

El *triaje* subjetivo de las lesiones anexiales presenta una precisión diagnóstica y una reproducibilidad interobservador limitadas en caso de examinadores poco experimentados. Durante las últimas 3 décadas se han propuesto múltiples modelos predictivos con el fin de proporcionar a ecografistas y clínicos herramientas que contribuyan a realizar este *triaje* de forma más objetiva y con un rendimiento diagnóstico similar al alcanzado por la valoración subjetiva de ecografistas expertos. Algunos de estos modelos valoran exclusivamente las características ecográficas de las lesiones, otros emplean únicamente los niveles de marcadores tumorales y la mayoría combinan variables epidemiológicas, ecográficas, clínicas y analíticas, valoradas con reglas de presencia/ausencia, sistemas de puntuación multimodales, modelos de regresión logística o algoritmos matemáticos.

Para poder ser utilizados en la práctica clínica, los modelos predictivos deben poder proporcionar un diagnóstico preciso, ser de aplicación simple y resultar útiles en la práctica habitual. Además, requieren ser validados externamente ya que tienden a ser sobrevalorados al aplicarlos en la población con la que fueron desarrollados¹⁵.

Reglas ecográficas

El grupo *International Ovarian Tumour Analysis* (IOTA) propuso en 2008 las denominadas *simple rules*, consistentes en valorar la existencia o ausencia de determinadas características típicas de las lesiones benignas y malignas²⁴.

Para elaborar estas «reglas simples», el grupo IOTA aplicó retrospectivamente a 1.233 lesiones anexiales diferentes combinaciones de variables ecográficas testando su capacidad para predecir benignidad o malignidad mediante el cálculo de su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y curva ROC. Finalmente fueron elegidas 10 reglas en función de estos resultados, de la experiencia clínica de los miembros de IOTA y de su aplicabilidad al mayor número de tumores (tabla 2). Las *simple rules* pudieron ser aplicadas al 76% de los 1.233 tumores, con una sensibilidad del 93%, una especificidad del 90%, un valor predictivo positivo del 80% y un valor predictivo negativo del 97%, mientras que un 24% de los tumores no pudieron ser clasificados con ellas. Después, fueron evaluadas prospectivamente en 507 lesiones: pudieron ser aplicadas también al 76% de ellas, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 91%²⁴.

Teniendo en cuenta los buenos resultados, 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 de clasificación es el alto porcentaje de lesiones (alrededor del 25%) en las que estas reglas no son aplicables, debido a que

Tabla 2 Parámetros ecográficos valorados en las *simple rules* (Timmerman et al., 2008)

Reglas para predecir malignidad (M-rules)	
M1	Tumor sólido irregular
M2	Presencia de ascitis
M3	Al menos 4 estructuras papilares
M4	Tumor multilocular sólido irregular con diámetro ≥ 100 mm
M5	Flujo sanguíneo muy intenso (<i>score</i> de color 4)
Reglas para predecir benignidad (B-rules)	
B1	Unilocular
B2	Presencia de componentes sólidos donde el mayor tiene un diámetro mayor a 7 mm
B3	Presencia de sombras acústicas
B4	Tumor multilocular liso con diámetro < 100 mm
B5	Ausencia de flujo sanguíneo (<i>score</i> de color 1)

no todas las masas anexiales presentan características claramente predictivas de benignidad o malignidad. Cuando no son aplicables, las opciones podrían consistir en remitir a la paciente a un ecografista experto como un segundo test diagnóstico, considerar como malignas las lesiones no concluyentes o realizar una resonancia magnética en las masas difíciles de clasificar²⁵.

Sistemas de puntuación

Se han propuesto 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 diagnóstica²⁶. De estos, el RMI, desarrollado por Jacobs et al. en 1990, es probablemente el más usado, dado que no es necesaria una gran experiencia para detectar las características ecográficas que deben ser puntuadas; incluso se ha propuesto en una revisión sistemática reciente como el sistema de clasificación con un mejor rendimiento^{12,15}. Además, es el modelo para el cual se han realizado más trabajos de validación externa¹⁵.

Este índice se calcula por un algoritmo basado en diferentes variables y se define como $RMI = U \times M \times CA125$, donde U es el *score* ecográfico, M el estado menopáusico y $CA125$ el nivel del marcador. U es calculado dando un punto a distintos parámetros ecográficos (multilocularidad, áreas sólidas, bilateralidad, ascitis y metástasis intraabdominales), de forma que un *score* de 0, 1 y ≥ 2 puntos otorga a la variable U los valores de 0, 1 y 3 respectivamente. La variable M adquiere valor de 1 en caso de premenopausia y de 3 en caso de posmenopausia. Estos valores, junto al de $CA125$ en U/ml, son introducidos en la ecuación, de forma que un valor ≥ 200 es sugestivo de malignidad^{2,12}.

En diversos estudios este modelo ha mostrado buenos resultados en cuanto a su rendimiento diagnóstico general y en su comparación con modelos totalmente objetivos como el ROMA, aunque resulta inferior al ser comparado con el *pattern recognition*^{1,2,15,27,28}.

Modelos de regresión logística

Los modelos de regresión logística tienen como objetivo estimar una probabilidad (un riesgo individualizado de malignidad) en función de factores o variables predictoras o

independientes. Presentan el inconveniente de que necesitan un *software* informático y que en ocasiones su aplicación puede resultar compleja. Además, se ha apuntado que su aplicación no mejora los resultados del *pattern recognition*.

Los primeros modelos de regresión logística desarrollados para el *triaje* de las lesiones anexiales fueron propuestos a finales de los años 90^{19,29}. Sin embargo, los resultados de los primeros estudios de validación externa no fueron demasiado prometedores, con sensibilidad y especificidad en alguno de ellos del 62 y 79%, respectivamente²². Para mejorar estos resultados, el grupo IOTA desarrolló en 2005 un modelo, el LR2 (*Logistic Regresión model*), en un estudio con 1.066 pacientes y con la valoración de más de 50 variables³⁰. Inicialmente fue desarrollada una versión con las 12 variables más importantes para el cálculo de probabilidad de malignidad (LR1) y se propuso posteriormente un modelo reducido con las 6 variables con mayor impacto (LR2): edad (1), ascitis (2), flujo sanguíneo en proyección papilar (3), diámetro máximo del componente sólido (4), paredes quísticas internas irregulares (5) y sombras acústicas (6).

LR2 estima la probabilidad de malignidad para una lesión anexial con la fórmula $1/(1+\exp(-z))$, donde $z = -5,3718 + 0,0354(1) + 1,6159(2) + 1,1768(3) + 0,0697(4) + 0,9586(5) - 2,9486(6)$, considerándose un punto de corte de probabilidad de 0,1 (10%) para clasificar las lesiones como benignas o malignas. Una ventaja de LR2 es que proporciona un riesgo absoluto de presentar un cáncer de ovario, lo cual puede contribuir a aconsejar a la paciente y tomar una decisión terapéutica compartida²⁵. Además, aunque la fórmula matemática anterior pueda parecer de cálculo complejo, para facilitar su aplicación práctica, el grupo IOTA ha desarrollado aplicaciones para dispositivos móviles que permiten obtener su resultado de forma inmediata para una lesión anexial sin necesidad de realizar cálculos matemáticos complejos.

En los estudios de validación interna y externa de este modelo los resultados han sido favorables, con una sensibilidad por encima del 90% en todos ellos y un mejor rendimiento diagnóstico en su comparación con otros sistemas como RMI o ROMA²⁹⁻³¹. De forma general, los modelos propuestos por el grupo IOTA han presentado mejores resultados que los modelos no desarrollados por IOTA: son LR1 y LR2 los que han mostrado el mejor rendimiento diagnóstico³².

Marcadores tumorales

Para dotar de la mayor objetividad posible a los modelos predictivos, se han desarrollado algoritmos que incluyen únicamente el uso de biomarcadores para realizar el *triaje* de las lesiones anexiales, como el ROMA o el OVA-1^{8,33}.

El marcador tumoral clásicamente empleado en el diagnóstico de las masas anexiales ha sido el $CA125$. 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 premenopáusicas y en enfermedades médicas en la posmenopausia, por lo que su uso sistemático no aporta mejor información clínica que la ecografía realizada por expertos^{8,21,34,35}.

El nuevo biomarcador que ha mostrado mejores resultados ha sido el HE4, secretado, entre otros tejidos, por el aparato genital femenino y sobreexpresado en cánceres ováricos serosos y endometrioides. Está elevado en más del 80% de las neoplasias epiteliales ováricas y menos frecuentemente que el CA125 en enfermedad benigna en mujeres premenopáusicas. 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 neoplasia en pacientes con tumores que no expresan CA125, lo que aumenta la sensibilidad para la determinación del riesgo de malignidad de una masa anexial^{36,37}.

La combinación de HE4 y CA125 presenta la más alta sensibilidad entre las diversas combinaciones de marcadores tumorales³⁷, lo que fue empleado en 2009 en el desarrollo del ROMA, incorporando ambos marcadores a una serie de algoritmos matemáticos para clasificar las masas anexiales en bajo o alto riesgo de malignidad⁸.

En estudios de validación posteriores los resultados han sido contradictorios. Mientras en algunos de ellos el ROMA se presenta con mejores resultados que otros modelos como el RMI, argumentando que los algoritmos basados en los biomarcadores presentan inherentemente una naturaleza objetiva y que la omisión de medidas subjetivas facilita la reproducibilidad entre centros⁸, en otros se señala que este algoritmo o el uso del HE4 no supera a otros test diagnósticos que emplean CA125 como biomarcador único^{31,38}, y que pueden incluso empeorar el rendimiento diagnóstico global en caso de emplearse tras la valoración ecográfica por un experto²³.

Nuevas estrategias de triaje

La utilidad relativa en la práctica clínica de los diferentes modelos predictivos propuestos y los resultados en muchos casos contradictorios de los estudios en los que se han evaluado han llevado a que se hayan propuestos nuevas estrategias para lograr una mayor precisión en la clasificación de las lesiones anexiales.

Uno de estos nuevos modelos consiste en un sistema en 2 pasos. En un primer paso se realiza la valoración ecográfica subjetiva de la lesión anexial y posteriormente se mide el nivel sérico de HE4 o se aplica el algoritmo ROMA. Sin embargo, en un estudio de validación de este modelo, si en un primer paso el ecografista proponía un diagnóstico de benignidad o malignidad, la medición posterior del HE4 o la aplicación del ROMA mejoraba muy ligeramente, e incluso en algunos casos empeoraba, los resultados en términos de sensibilidad y especificidad. Incluso al aplicar el segundo paso a las lesiones difíciles de clasificar para un ecografista experimentado, se obtuvo una baja capacidad de clasificación con una pobre sensibilidad, con lo que esta estrategia en 2 pasos no parece útil para mejorar el rendimiento diagnóstico de la valoración ecográfica por expertos (tabla 3)²³.

Otra de estas nuevas estrategias consiste en un modelo de valoración ecográfica de las lesiones anexiales que supone tanto una clasificación de su riesgo de malignidad como un nuevo sistema de comunicación de la información para los clínicos, denominado GI-RADS (*Gynecologic Imaging Reporting and Data System*) y basado en el sistema BI-RADS empleado para las lesiones mamarias. Clasifica las lesiones

Tabla 3 Rendimiento diagnóstico de la estrategia en 2 pasos para la clasificación de las lesiones anexiales (Kaijser et al., 2014)

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
<i>Masas anexiales clasificadas como benignas</i>		
IS	97,2	89,8
IS + HE4 (<70 pmol/l)	97,9	79,6
IS + ROMA	97,9	75,9
<i>Masas anexiales clasificadas como malignas</i>		
IS	97,2	89,8
IS + HE4 (≥70 pmol/l)	73,6	94,9
IS + ROMA	83,3	91,7

HE4: *human epididymis 4*; IS: impresión subjetiva; ROMA: *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*.

Tabla 4 Descriptores instantáneos en el sistema de diagnóstico en 3 pasos de IOTA (Ameye et al., 2012)

<i>Predictores de benignidad</i>	
Tumor unilocular con ecogenicidad en vidrio esmerilado en mujer premenopáusica	
Tumor unilocular con ecogenicidad mixta y sombras acústicas en mujer premenopáusica	
Tumor unilocular anecoico con paredes regulares y máximo diámetro < 100 mm	
Tumor unilocular restante con paredes regulares	
<i>Predictores de malignidad</i>	
Tumor con ascitis y al menos flujo vascular moderado con Doppler color en mujer posmenopáusica	
Edad > 50 años y CA125 > 100 U/ml	

anexiales en GI-RADS 1 (definitivamente benigna), GI-RADS 2 (muy probablemente benigna), GI-RADS 3 (probablemente benigna), GI-RADS 4 (probablemente maligna) y GI-RADS 5 (muy probablemente maligna). Esta clasificación define el riesgo de malignidad basado en datos de estudios previos y orienta al clínico en el abordaje terapéutico: conducta expectante frente a cirugía por el ginecólogo general o cirugía por un ginecólogo oncólogo³⁹. El modelo ha sido validado internamente con resultados prometedores (sensibilidad del 92% y especificidad del 97%) y externamente por 2 grupos, que han obtenido también un buen rendimiento diagnóstico (sensibilidad del 99% y especificidad del 86-90%)³⁹⁻⁴².

Recientemente el grupo IOTA ha propuesto un sistema de triaje basado en la aplicación de 3 pasos (*three-step strategy*) que parece proporcionar mejores resultados que los modelos previos y una mayor aproximación a la realidad clínica. En un primer paso denominado «diagnóstico fácil inmediato» (*easy «instant» diagnosis*), a las lesiones anexiales les son aplicados 6 descriptores (4 de benignidad y 2 de malignidad) basados en la información ecográfica y en los niveles del CA125 (tabla 4), de forma que, si ninguno de los 6 descriptores es aplicable a la lesión o se pueden aplicar uno benigno y uno maligno, el diagnóstico es considerado difícil y «no inmediato». En un segundo paso, los casos en los que no se puede realizar el diagnóstico inmediato son valorados a través de las *simple rules*. Finalmente, el tercer paso consiste en la valoración subjetiva por un ecografista

experto en los casos en los que no pueda realizarse un diagnóstico con los 2 pasos previos. En la estrategia en 3 pasos se apuntó en su estudio de validación interna una sensibilidad y especificidad global por encima del 92%: se observó que aproximadamente el 50% de las lesiones pueden ser diagnosticadas de forma inmediata, sin dificultad, por la mayoría de los clínicos (paso 1) y que el 80% son diagnosticadas con los 2 primeros pasos por ecografistas no expertos. Cuando los 2 primeros pasos no son concluyentes, la evaluación subjetiva por un experto (paso 3) es el test diagnóstico más preciso, mientras que RMI, LR1 y LR2 no resultan útiles⁴³. En los escasos estudios de validación externa de este sistema realizados hasta el momento, los resultados han sido todavía mejores que los iniciales, con una sensibilidad del 93-94% y una especificidad del 92-95%^{44,45}. De esta forma, esta valoración combinada podría cambiar la práctica clínica, al proporcionar una clasificación precisa e inmediata de la mayoría de las masas anexiales: es reducido el número de pacientes que requerirían ser derivados a un centro de referencia para el examen ecográfico por un experto.

Por último, también el grupo IOTA ha desarrollado recientemente el modelo predictivo de regresión logística multinomial *Assessment of Different Neoplasias in the adnexa* (ADNEX) con el objetivo de dar un paso más en la discriminación entre tumores ováricos benignos y malignos al intentar discriminar entre 5 tipos de tumores anexiales (benignos, *borderline*, invasivos en estadio I, invasivos en estadios II-IV y metastásicos). Para ello valora 3 variables clínicas (edad, nivel de CA125 y tipo de centro hospitalario) y 6 ecográficas (diámetro máximo de la lesión, proporción de tejido sólido, presencia de más de 10 lóculos, número de proyecciones papilares, presencia de sombra acústica y presencia de ascitis). En su estudio de validación interna, el rendimiento diagnóstico del modelo mostró en la discriminación entre lesiones benignas y malignas (con un punto de corte del 10% para predecir malignidad) una sensibilidad del 96,5% y una especificidad del 71,3%, con una buena capacidad para distinguir entre sí los 5 tipos de tumores, lo que es planteado por los autores como un sistema con una buena capacidad para mejorar las decisiones terapéuticas en mujeres con lesiones anexiales⁴⁶.

Limitaciones en la aplicación clínica de los modelos predictivos

Ninguno de los modelos predictivos propuestos para la clasificación de las lesiones anexiales ha logrado una aceptación generalizada ni su empleo sistemático en la práctica clínica habitual. Esto puede obedecer a las limitaciones que han mostrado los estudios tanto de propuesta como de validación de los modelos.

Existen pocos trabajos de validación externa para la mayoría de los modelos de predicción: hasta 2013, solo 19 de los 116 modelos propuestos habían sido validados externamente en al menos 2 estudios¹¹. Además la mayoría de ellos son de tipo retrospectivo y con sesgos en su diseño como la falta de la valoración ciega por parte de los investigadores o ecografistas. De hecho, en los trabajos de validación realizados prospectivamente la mayoría de los modelos presentaron peores resultados que en los estudios en los que fueron creados¹⁷.

Tampoco se han desarrollado muchos trabajos de comparación directa entre modelos, entre otros motivos porque los puntos de corte adoptados varían y porque en algunos casos cada uno emplea variables diferentes, lo que complica la interpretación y la comparación de resultados. Además, la mayoría de los estudios de validación no estratifican los resultados en función de variables importantes como el estado menopáusico, por lo que las conclusiones podrían no ser del todo correctas cuando no se produce esta estratificación o se realiza con posterioridad a la clasificación de las lesiones.

Además, aunque su objetivo es que ecografistas con un nivel bajo de competencia puedan proporcionar un diagnóstico de benignidad/malignidad con una precisión adecuada, muchos modelos han sido desarrollados y validados por ecografistas expertos que habrían podido determinar el diagnóstico mediante el *pattern recognition*, lo que habría contribuido positivamente a la precisión de estos modelos¹⁶.

Muchos estudios se han desarrollado en centros de referencia con unidades de ecografía especializada y con una alta prevalencia de lesiones malignas, lo que implica una influencia en los resultados de los valores predictivos. De esta forma, en centros de referencia, la mayor prevalencia de cáncer de ovario haría que el valor predictivo positivo tendiera a disminuir, mientras que en hospitales pequeños con baja prevalencia de cáncer ovárico, un test con la misma sensibilidad y especificidad tendría un valor predictivo positivo más bajo. Además, en los centros de referencia la experiencia de los ecografistas es mayor y, en consecuencia, mejor el rendimiento diagnóstico ecográfico.

Por otra parte, la mayoría de los trabajos están realizados con pacientes intervenidas quirúrgicamente, con el estudio histológico como *gold standard* de diagnóstico final. Sin embargo, existe poca información de pacientes en las que se haya optado por una conducta expectante y sobre los resultados de esta opción terapéutica en forma de errores de clasificación, complicaciones o transformación maligna. Además, en gran parte de los estudios solo se valora la variable dicotómica «benigno/maligno», sin considerar que existen diversos tipos de enfermedad maligna (*borderline*, estadio temprano/avanzado, metástasis de neoplasias no ováricas) cuyo manejo terapéutico es diferente.

Finalmente otro problema que ha hecho que estos sistemas predictivos no se hayan consolidado ha sido la falta de semejanza de las condiciones de los estudios con la práctica clínica habitual. Los estudios realizados para su desarrollo y validación han incluido todo tipo de lesiones anexiales, con independencia de si en la práctica clínica real estas lesiones podrían haber sido fácilmente diagnosticadas por los ecografistas. Como resultado, la precisión diagnóstica de estos test probablemente haya sido sobrestimada y su rendimiento puede resultar peor del esperado al ser aplicados en la clínica más allá del entorno de investigación⁴³.

Conclusiones

El diagnóstico preciso y precoz de la benignidad o malignidad de una lesión anexial resulta fundamental para la orientación terapéutica adecuada de las pacientes, con la ecografía como el método de elección en este proceso diagnóstico. Hasta el momento, el método de *triaje* que ha demostrado

mejores resultados ha sido la valoración subjetiva de ecografistas expertos, aunque presenta los inconvenientes de su gran dependencia de la subjetividad y competencia del ecografista y de la dificultad para su reproducibilidad inter-observador.

Para intentar lograr una mayor objetividad en la clasificación de las lesiones anexiales y un más alto nivel de precisión diagnóstica por ecografistas con menos nivel de experiencia, se han desarrollado múltiples modelos predictivos basados en el análisis de variables ecográficas, epidemiológicas y clínicas de las pacientes, así como en el valor de diferentes marcadores tumorales, sin que ninguno de ellos haya demostrado mejores resultados que la valoración subjetiva por expertos, lo que puede deberse en gran medida a la dificultad y a los sesgos en el planteamiento y diseño de los estudios para su desarrollo y validación.

Como nuevas estrategias de clasificación se han propuesto modelos consistentes en la aplicación sucesiva de diferentes sistemas de *triaje* complementarios, para intentar mejorar los resultados de la aplicación de cada uno de ellos de forma aislada. Aunque los buenos resultados obtenidos en la validación interna de algunos de ellos y su accesible aplicación práctica señalan que podrían proporcionar una buena aproximación a la realidad clínica, deben realizarse más estudios para su validación externa. Esto resulta de gran importancia, dado que se ha observado que los modelos diagnósticos predictivos presentan mejores resultados al aplicarlos en las poblaciones en las que fueron desarrollados, por lo que debe comprobarse si mantienen su rendimiento diagnóstico en diferentes poblaciones y situaciones clínicas.

Conflicto de intereses

Los autores firmantes de este artículo declaran no haber contado con fuentes de financiación para su elaboración ni presentar ningún tipo de conflicto de intereses que pueda ser relevante para su publicación.

Bibliografía

- Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robinson KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay versus the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:e1–6.
- Van Gorp T, Veldman J, van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer.* 2012;164:9–56.
- Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Tropé C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16 Suppl 1:11–7.
- 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;106:589–98.
- Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:172–80.
- Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol.* 2005;99:447–61.
- Alcázar JL, Royo P, Jurado M, Mínguez JA, García-Manero M, Laparte C, et al. Triage for surgical management of ovarian tumors in asymptomatic women: Assessment of an ultrasound-based scoring system. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:220–5.
- 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;112:40–6.
- Sokalska A, Timmerman D, Testa AC, van Holsbeke C, Lissoni AA, Leone FPG. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:462–70.
- Guerrero S, Alcazar JL, Ajossa S, Galvan R, Laparte C, Garcia-Manero M, et al. Transvaginal color Doppler imaging in the detection of ovarian cancer in a large study population. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:781–6.
- Kaijser J, Sayasneh A, van Hoorde K, Ghaem-Maghami S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis using mathematical models and scoring systems: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20:449–62.
- 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;97:922–9.
- 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;78:70–6.
- Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ.* 1993;306:1025–9.
- 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.
- Grandberg S, Wikland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: Criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol Oncol.* 1989;35:139–44.
- Nunes N, Yazbek J, Ambler G, Hoo W, Naftalin J, Jurkovic D. Prospective evaluation of the IOTA Logistic Regression Model (LR2) for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:355–9.
- Valentin L. Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: The contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14:338–47.
- Timmerman D, Bourne T, Taylor A, Collins WP, Verrelst H, Vandenberghe K, et al. A comparison of methods for the pre-operative discrimination between benign and malignant adnexal masses: The development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:57–65.
- Timmerman D. The use of mathematical models to evaluate pelvic masses; can they beat an expert operator? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:91–104.
- 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.
- 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. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:357–65.
23. Kaijser J, van Gorp T, Smet ME, van Holsbeke C, Sayasneh A, Epstein E, et al. Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43:89–97.
 24. Timmerman D, Testa A, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, van Holsbeke C. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:681–90.
 25. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, Kaijser J, Johnson S, Stalder C, et al. Multicenter external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer.* 2013;108:2448–54.
 26. Lee TS, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. Assessing clinical performance of gynecology residents: Sonographic evaluation of adnexal masses based on morphological scoring systems. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:776–9.
 27. Bailey J, Taylor A, Naik R, Lopes A, Godfrey K, Hatem HM, et al. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: Does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16 Suppl 1:30–4.
 28. Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol.* 2011;121:487–91.
 29. Taylor A, Jurkovic D, Bourne TH, Collins WP, Campbell S. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:41–7.
 30. 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;23:8794–801.
 31. Kaijser J, van Gorp T, van Hoorde K, van Holsbeke C, Sayasneh A, Vergote I, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecol Oncol.* 2013;129:377–83.
 32. Van Holsbeke C, van Calster B, Bourne T, Ajossa S, Testa AC, Guerriero S, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res.* 2012;18:815–25.
 33. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, Miller RA, Goodrich S, Podzielinski I, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol.* 2011;117:1289–97.
 34. Timmerman D, van Calster B, Jurkovic D, Valentin L, Testa AC, Bernard JP, et al. Inclusion of CA-125 does not improve mathematical models developed to distinguish between benign and malignant adnexal tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25:4194–200.
 35. 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.
 36. 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;65:2162–9.
 37. 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;108:402–8.
 38. 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;104:863–70.
 39. Amor F, Vaccaro H, Alcázar JL, León M, Cgaig JM, Martínez J. Gynecologic imaging reporting and data system: A new proposal for classifying adnexal masses on the basis of sonographic findings. *J Ultrasound Med.* 2009;28:285–91.
 40. 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;38:450–5.
 41. Qiuyue C, Guorong L. The applicational value of GI-RADS ultrasonographic stratification in diagnosing adnexal masses. *Chinese J Ultrasound Med.* 2013;29:527–9.
 42. Rams N, Muñoz R, Soler C, Parra J. Resultados de la clasificación Gynecologic Imaging Reporting and Data System para la catalogación de masas anexiales. *Prog Obstet Ginecol.* 2015;58:125–9.
 43. Ameye L, Timmerman D, Valentin L, Paladini D, Zhang J, van Holsbeke C, et al. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:582–91.
 44. Sayasneh A, Kaijser J, Preisler J, Johnson S, Stalder C, Husicka R, et al. A multicenter prospective external validation of the diagnostic performance of IOTA simple descriptors and rules to characterize ovarian masses. *Gynecol Oncol.* 2013;130:140–6.
 45. Alcázar JL, Pascual MA, Graupera B, Auba M, Errasti T, Olartecoechea B, et al. External validation of IOTA simple descriptors and simple rules for classifying adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:397–402, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.15854>.
 46. Van Calster B, van Hoorde K, Valentin L, Testa A, 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.

Hidalgo JJ, Ros F, Aubá M, Errasti T, Olartecoechea B, Ruiz-Zambrana A, Alcázar JL. Prospective external validation of IOTA three-step strategy for characterizing and classifying adnexal masses and retrospective assessment of alternative two-step strategy using simple-rules risk. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 53(5):693-700. <http://doi.org/10.1002/uoq.20163>