

**Índice diagnóstico preoperatorio multivariable para el estudio de las
tumorações anexas pélvicas. Estudio prospectivo multicéntrico.**

Versión Noviembre 2018

Hospital Clínic de Barcelona.

Coordinadores del estudio:

Dr Pere Fusté i Brull. ICGON.

ICGON. pfuste@clinic.ub.es

Dr Rafael Molina. CDB.

CDB. rmolina@clinic.ub.es

Introducción.

La eficiencia en la evaluación preoperatoria de las tumoraciones anexiales es una exigencia ineludible en la ginecología actual. Una incorrecta evaluación del riesgo de malignidad puede conducir a manejos clínicos y quirúrgicos indebidos. No sospechar malignidad en una determinada tumoración ovárica y en consecuencia demorar indebidamente el diagnóstico o realizar un procedimiento quirúrgico inadecuado (por ejemplo la falta de estadificación) puede tener un impacto negativo directo sobre el pronóstico vital de las pacientes. Para soslayar esta posibilidad, se han propuesto diferentes actitudes clínicas para catalogar una tumoración como “de alta sospecha”. Sin embargo, siguiendo estos criterios, aunque se aumenta la detección de tumoraciones malignas, se identifican como “sospechosas” un alto número de quistes y tumoraciones anexiales banales, tanto en pacientes post como pre-menopáusicas. Los criterios de sospecha ante las tumoraciones anexiales que proponen aplicar actualmente la mayoría de sociedades científicas (clínicos, ecográficos, analíticos o mixtos) incrementan la sensibilidad para detectar cáncer ovárico a niveles que podemos considerar aceptables, pero a costa de una especificidad pobre, con un valor predictivo positivo muy bajo, con lo cual se resiente la “eficiencia” del sistema, movilizándolo “recursos oncológicos” (pruebas complementarias, priorización de lista de espera, reserva de tiempo quirúrgico, biopsias preoperatorias y profesionales especializados en esta patología) de manera sobredimensionada, incrementando innecesariamente el número de intervenciones con “criterio oncológico”.

Hasta la fecha, las estrategias propuestas para racionalizar la evaluación preoperatoria de las tumoraciones anexiales, como el índice de riesgo de malignidad ovárica (RMI) (calculado en base a variables ecográficas, el valor plasmático de CA 125 y el estado menopáusico), entre otros, no han dado los resultados deseados y no es aplicado por la mayoría de Servicios en su rutina asistencial.

Recientemente, la aparición del HE4 como nuevo marcador serológico de cáncer ovárico ha abierto renovadas expectativas. En relación al CA 125, los primeros indicios apuntan a que es más sensible, más específico y puede aplicarse con eficacia tanto en post como en premenopausia. Aunque los datos son todavía preliminares y existen elementos de controversia, la combinación de CA 125 y HE4, junto al estatus menopausia, en un índice común al que se ha denominado “ROMA” (algoritmo de riesgo de malignidad ovárica) parece ser más útil que CA 125 y HE4 aislados, especialmente en estadios iniciales (a priori, los que más dudas pueden ofrecer desde el punto de vista clínico o ecográfico). Está por definir su eficacia en premenopausia, que parece ser menor que en postmenopausia. El índice Copenhague (CPH-I) es una modificación reciente de ROMA y parece aportar alguna ventaja adicional, pero los datos son más limitados. En su fórmula incorpora la edad en lugar del status menopáusico, lo que facilita el cálculo.

Desde el punto de vista ecográfico también hemos asistido a avances recientes en la valoración ecográfica de las masas anexiales. El índice probabilístico IOTA-LR2 calcula el riesgo de malignidad a partir de una serie de ítems ecográficos y la edad. A un corte de 0,10 (10 %) se estima una sensibilidad aproximada del 90 % para detectar malignidad. Aún así, un 10 % de las tumoraciones no serían adecuadamente identificadas, lo que no parece plenamente satisfactorio.

Un índice probabilístico todavía más reciente es ADNEX. Es el primer índice que incorpora un marcador tumoral (CA 125) a datos ecográficos y clínicos. Los primeros datos estiman una sensibilidad entre 90 y 95 %, pero faltan más datos de validación y de comparación directa con los demás índices (IOTA, ROMA; CPH-I). ADNEX no sólo estima la probabilidad de benignidad/malignidad, sino también de borderline, cáncer inicial, cáncer avanzado o metastásico.

No hay estudios relevantes que valoren la incorporación de HE4 a los criterios clínico-ecográficos de manera integrada, en forma de un índice probabilístico parecido a IOTA o ADNEX. Por lo que sabemos de las características y comportamiento de HE4, cabe esperar que la incorporación de este marcador aumente todavía más la sensibilidad, sin menoscabo de la especificidad.

También necesitamos información en cuanto al comportamiento de estos índices referidos no sólo a la totalidad de tumoraciones, sino a situaciones clínicas más concretas, como tumoración pélvica única, tumoración sólida, tumoración ecográficamente indeterminada, premenopausia, estirpes histológicas inhabituales, etc.

Objetivos.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia de un índice multivariable predictivo único preoperatorio (de riesgo de benignidad/malignidad) para las tumoraciones anexiales. Este índice se elaborará teniendo en consideración parámetros clínicos, ecográficos y analíticos, introduciendo como novedad la determinación plasmática de HE4.

Los objetivos secundarios del estudio son

- Evaluar la eficacia de HE-4, ROMA, I-CPH , IOTA-LR2 y ADNEX en la valoración de las tumoraciones ováricas malignas en pre y post-menopausia.
- Evaluar los mismos parámetros en distintas categorías de tumores ováricos: borderline, epiteliales malignos, metastásicos y no epiteliales.
- Evaluar dichos parámetros en cáncer ovárico (invasor) epitelial inicial (estadios I y II)
- Evaluación en escenarios como: tumoración sólida, tumoración pélvica única o tumoración ecográficamente indeterminada

Hipótesis.

- HE 4 es más eficaz que CA125 y puede sustituir al mismo en la valoración de las tumoraciones ováricas en premenopausia.
- El índice ROMA (HE4+CA125) es más eficaz que HE4 y que CA125 considerados aisladamente en la valoración de las tumoraciones ováricas en la postmenopausia.
- El índice CPH es igual o más eficaz que ROMA.
- La ecografía, valorada en un índice pronóstico multivariable de base ecográfica (IOTA-LR2) es tanto o más eficaz que los índices basados en marcadores tumorales (ROMA, I-CPH).
- El índice pronóstico ADNEX, que integra variables clínicas, ecográficas y CA-125, es más eficaz que los índices basados en marcadores tumorales (ROMA, I-CPH) o en ecografía (IOTA-LR2)
- Los índices predictivos multivariantes permiten identificar mejor a las pacientes que requieren manejo oncológico específico de las que pueden ser abordadas de manera más conservadora (seguimiento simple o cirugía en régimen de cirugía mayor ambulatoria no preferente), con lo que se incrementa la eficiencia del proceso asistencial.
- **Hipótesis principal:** La combinación de ecografía, marcadores tumorales (CA125 y HE4) y clínica (edad y/o status menopáusico) en un índice predictor único, mejora el rendimiento de cualquiera de los índices predictores multivariantes publicados hasta la fecha (ROMA, I-CPH, IOTA-LR2 y ADNEX). La incorporación de HE-4 en la formulación del índice permite mejorar el rendimiento diagnóstico.

Metodología.

Diseño

Habida cuenta de la dificultad de obtener un número crítico de pacientes que permitan evaluar las situaciones más controvertidas actualmente, se hace imprescindible un diseño prospectivo multicéntrico, en el que se incluyan para el análisis todas las tumoraciones que ecográficamente sean consideradas en riesgo indeterminado, moderado o alto de malignidad. Se consideran Centros con un número mínimo de casos de cáncer ovárico, entorno a los 10 casos por año de cáncer ovárico epitelial invasivo (con 2 a 4 casos de cáncer en estadio inicial).

Criterios de inclusión.

Pacientes en las que se indique intervención quirúrgica por tumoración anexial con grado de sospecha indeterminado, intermedio o alto de malignidad. La valoración de sospecha se hará en cada centro según sus protocolos. En general, se proponen sistemas homogéneos de valoración ecográfica (sistema GI-RADS, Simple Rules o IOTA), junto a la valoración de marcadores tumorales (a criterio de cada centro) y valoraciones clínicas individuales.

Se incluirán todas las pacientes con tumoración anexial en las que se indique intervención quirúrgica, con obtención de un diagnóstico quirúrgico-anatomopatológico en todos los casos, que sirva de base para establecer las categorías diagnósticas de referencia.

Se excluyen pacientes con antecedentes de cáncer ovárico invasor previo (es decir, se excluyen las sospechas de recidiva de cáncer ovárico), las pacientes con diagnóstico concluyente e inequívoco de benignidad y las pacientes que rehúsen participar en el estudio.

Muestra, duración, inclusión.

Pretendemos obtener un número crítico de pacientes con cáncer ovárico, particularmente con cáncer epitelial en estadios iniciales, sin ascitis. Habida cuenta de la proporción estimada de estos supuestos en el total de casos con cáncer ovárico (1/3 ó 1/4) y de la eficacia mostrada con anterioridad de las estrategias conocidas frente a las estudiadas (p.e. HE4, ROMA, IOTA), entorno a 80-90 %, creemos necesario incluir entre 200 y 250 casos con cáncer ovárico epitelial. Teniendo en cuenta la proporción de benignidad/malignidad entre las tumoraciones ováricas de las características descritas, el número aproximado de tumoraciones a incluir debe ser de 1000.

Pretendemos que el periodo de inclusión sea de un año. Atendiendo a los datos de los diversos hospitales de nuestro ámbito con un volumen medio/alto de cáncer ginecológico (mínimo de 10 a 12 casos de cáncer ovárico / año), pensamos incluir una docena de Hospitales de estas características. Los Hospitales invitados a formar parte de este estudio, además del Hospital Clínic de Barcelona, son los que forman parte de GEICO y del grupo de estudio de cáncer de ovario de SEGO.

Las pacientes invitadas a participar en el estudio deberán dar su consentimiento explícito de conformidad firmando hojas de información del estudio y de consentimiento a participar, redactadas para estas finalidades específicas (anejos 2 y 3).

La recogida de datos se realizará de forma anonimizada en una base de datos on-line, con acceso restringido por usuario y clave. Esta información se recogerá de manera centralizada

Acceso base de recogida de datos: www.ovaryindex.com

Los coordinadores / investigadores principales del estudio son:

- Dr Rafel Molina. CDB. Hospital Clínic
- Dr Pere Fusté. ICGON. Hospital Clínic

Variables estudiadas.

Clínicas:

- Edad.
- Estado menopáusico.
- Antecedents personales y familiares de cáncer ginecológico/mama/colon o síndromes de cáncer ginecológico heredofamiliar conocido.
- Sintomatología en relación a la posible patología ovárica: distensión abdominal, dolor, alteraciones menstruales/metrorragia.
- Tipo de cirugía programada: alto riesgo / bajo riesgo - cirugía mayor / ambulatoria / corta estancia

Ecográficas:

Lateralidad, tamaño, diámetro máx., bilateralidad, aspecto y ecogenicidad, locularidad (n. de lóbulos), paredes (grosor), papilas (número, vascularización, tamaño), tabiques (número, grosor, irregularidad), área sólida (presencia, tamaño), refuerzo posterior, ascitis, aspecto doppler (grado vascularización y patrón); diag. inequívoco, tumoración única, ascitis, valoración global.

Analíticas – MT .

CA 125

HE4

CA 199, CEA (a discreción)

El análisis de las muestras se realizará en los laboratorios de cada centro participante.

Histológicas

Se remitirán asimismo los resultados anatomopatológicos de las cirugías y de estadificación en caso de cáncer y tipo de cirugía aplicada.

Se establecerán las categorías:

Benigno/maligno ovárico epitelial/maligno ovárico no epitelial/maligno no ovárico/metastásico

Tipo histológico (campo abierto)

Estadío FIGO

Estudio estadístico

El paquete estadístico SPSS v.18 se usará para el cálculo de S, E, y valores predictivos de cada variable estudiada para detectar malignidad en diferentes escenarios (todas las pacientes, pre/postmenopausa, tumoración pélvica única, tumoraciones ecográficamente indeterminadas, etc.) Se determinarán curvas ROC y L-H ratios.

Se elaborarán y compararán distintos índices pronósticos predictores elaborados a partir de los resultados obtenidos para las distintas variables en un análisis de regresión múltiple. Se construirán diferentes modelos predictivos, proponiendo para la utilización en clínica asistencial el modelo que resulte más apropiado.

Se realizará un estudio de coste-efectividad en base a la aplicación retrospectiva proyectada del mejor índice diagnóstico obtenido, aplicado a las pacientes inicialmente incluidas en el estudio y redefiniendo las categorías de alto / bajo riesgo.

Participación del paciente

La paciente autorizará al análisis de los excedentes de muestras biológicas de la práctica clínica habitual.

Por otra parte, autorizará que sean recogidos, almacenados y procesados los datos de la Historia Clínica, que serán tratados de manera CODIFICADA.

Todo ello se refleja en las hojas de consentimientos de información y de participación adjuntadas (anejos 2 y 3).

Tratamiento de los datos personales y confidencialidad

En referencia al tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en este estudio, y en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de 13 de diciembre, se trabajará con datos provenientes de la historia clínica de las pacientes. Estos datos se alojarán en base de datos on-line de la empresa “Bioclever”. En ningún caso se alojarán datos de carácter personal que puedan identificarse (nombre, número de historia). Del servidor web, los datos se descargan en forma de excel, que se alojarán en la red interna de cada hospital, y solo el personal investigador directamente relacionado con este proyecto podrá acceder a ellos: el acceso a la base de datos online requiere de código de identificación personal y clave. Así mismo se reconocen los derechos ARCO de los sujetos en referencia a sus datos personales. La información será recogida y tratada de manera CODIFICADA.

Retribuciones

Este estudio no implica retribución ni compensación alguna (monetaria, en especies o de cualquier otro tipo) ni para los investigadores ni para las participantes.

Aspectos éticos.

Este protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona. Además, este estudio se desarrollará de acuerdo con este protocolo. Durante el proceso investigador se cumplirán las normas de Buena Práctica Clínica, tal como se describe en las Normas Tripartitas Harmonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica. Así mismo, también se trabajará de acuerdo con las normas internacionales de la International Guidelines for Ethical Review

of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991) y la Declaración de Helsinki.

ANEJO 1. Versión 1.

Portal de internet del estudio:

“Estudio multicéntrico. Índice diagnóstico en las tumoraciones anexiales”.

Dirección del portal:

<http://www.ginecologiaoncolologica.org/he4> (no accesible)


Algunas de las páginas, a modo de ejemplo:

Índice diagnóstico en tumoraciones anexiales. Estudio prospectivo multicéntrico.

[Home](#) [Formularios](#) [Soporte](#) [Noticias](#) [Resultados](#) [Participa](#) [U.G.O.](#) [Links \(www\)](#)

Estudio Tumoraciones Anexiales

- [Introducción](#)
- [Material y métodos](#)
- [Formularios entrada datos](#)
- [Foro](#)
- [Noticias](#)
- [Agenda](#)
- [Resultados](#)
- [¿Quieres participar?](#)
- [Links útiles](#)



Inicio

Esta es la plataforma on-line para el estudio colaborativo, multicéntrico y prospectivo:

Índice diagnóstico para las tumoraciones anexiales

La elaboración de un índice predictor que incluya e integre los recientes avances propuestos en ecografía, como los scores IOTA LR2, así como los avances en marcadores tumorales (HE4) o índices multivariados (como "ROMA") es una exigencia ineludible que reclama la clínica asistencial.

El diseño de estudios como éste permite, de forma colaborativa y en un tiempo asumible, acumular el número de casos requerido para este tipo de aproximaciones. El manejo on-line de entrada de datos, consulta de documentos, seguimiento y visualización de resultados preliminares, pretende facilitar el trabajo de los diferentes colaboradores.

Esperamos que este portal os resulte útil a los diferentes investigadores y centros participantes, así como a todos los profesionales interesados en este campo.

Algunas zonas del portal, como el acceso a formularios de entrada de datos o la bibliografía están restringidas a usuarios registrados.

El estudio está abierto a todos los colaboradores e investigadores que deseen participar. Para información adicional dirigirse al e-mail de contacto o rellenar [el formulario](#) adjunto.

Coordinadores del estudio:

- **Dr Rafael Molina. CDB. Hospital Clínic.**
- **Dr Pere Fusté. UGO. Hospital Clínic.**

Contacto: pfuste@clinic.ub.es

Main Menu

- [Home](#)
- [Login](#)
- [Site Administrator](#)

Acceso usuarios

☐ Remember Me

[Create an account >](#)

[Forgot your username?](#)

[Forgot your password?](#)

Indice degli autori ed illustratori. Elenco progressivo delle opere

Nome	Formulario	Esporte	Idade	Residencia	Participa	UFGD	UFGD (anos)	Mais informacoes
------	------------	---------	-------	------------	-----------	------	-------------	------------------

Intermedii
 Hărta 1 - rubrică
 Formularul de înregistrare
 Profilul societății / bugetului
 Documentul de suport
 Plan
 Hărta
 Agenția
 Rezultate
 (Guvernul participă)
 Unități
 Statutul de membru / statutul de membru



Foto: www.foto.com

El tiempo total en la preparación de algunas cosas, estimado por El País Púdic (según [Publicaciones/Registros](#)), coincide en la mayoría (casi) total.

2008-09-01

our Super Store
[www.superstore.com](#)

[Log out](#)

Figure 1

NOTA IMPORTANTE: Se han sustituido los formularios "excel" por un aplicativo "ACCESS", que es actualmente la plataforma de entrada de datos y gestión del estudio.

© 2015 John Wiley & Sons, Ltd. *J. Intern. Med.* 258: 1–12 (2015)[Go back to Top](#)[illegible]