



## Utilidad de los marcadores tumorales en pacientes infértiles con masas anexiales

María Inés Santiago Montero,\* Olivia Marín Romero,\* Juan Carlos Hinojosa Cruz,\*  
Víctor Saúl Vital Reyes\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** las masas anexiales son una causa frecuente de consulta ginecológica. Los protocolos diagnósticos se basan en los hallazgos ultrasonográficos y a menudo en la determinación de marcadores tumorales, pero aún no está clara la utilidad de estos últimos.

**Objetivo:** evaluar la utilidad de los marcadores tumorales en pacientes infértiles con diagnóstico de masa anexial.

**Pacientes y método:** se efectuó un estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron mujeres con diagnóstico de masa anexial. A todas las pacientes se les realizó ultrasonografía pélvica y determinación de marcadores tumorales como parte del protocolo diagnóstico. La descripción de los datos se hizo a través de medidas de tendencia central y de dispersión, y para el análisis inferencial se utilizó el análisis de correlación de Spearman.

**Resultados:** se incluyeron 87 pacientes de 12 a 39 años, de las cuales 73.5% tenía diagnóstico de infertilidad y 5.7%, antecedentes de cáncer de ovario o de colon. El CA-125 se encontró por arriba de los límites normales en 27% de las mujeres. En 40% de las pacientes, el ultrasonido no fue concluyente. Los endometriomas fueron los tumores encontrados con mayor frecuencia en la valoración quirúrgica (38%) y en el estudio histopatológico (26%).

**Conclusiones:** no se observó correlación estadísticamente significativa entre los hallazgos ultrasonográficos, quirúrgicos e histológicos y las concentraciones séricas de los diferentes marcadores estudiados.

**Palabras clave:** marcadores tumorales, infertilidad, masas anexiales.

### ABSTRACT

**Background:** Adnexal masses are a frequent cause of gynecological consultation. The diagnostic protocols are based on ultrasonography findings and often on the determination of tumor markers, but the utility of these diagnostic tools is not clear.

**Objective:** To evaluate the usefulness of tumor markers in infertile patients with diagnosis of adnexal mass.

**Patients and method:** We performed a retrospective observational study that included infertile patients with diagnosis of adnexal masses. As part of diagnostic study a pelvic ultrasound and tumor markers determination were done. Description of the data was carried out through measures of central tendency and dispersion. The inferential analysis was performed using Spearman correlation.

**Results:** We studied 87 patients with an age range of 12 to 39 years. Of them, 73.5% had a diagnostic of infertility, and 5.7% had a family history of ovarian or colon cancer. The CA-125 was above normal limits in 27% of the patients. Ultrasound was inconclusive in 40% of women. Endometrioma was the tumor more frequently found in the surgical evaluation (38%) and in the histopathological report (26%).

**Conclusions:** We found a non statistically significant correlation between the ultrasound, surgical and histological findings compared with serum concentrations of the different tumor markers studied.

**Key words:** tumor markers, infertility, adnexal masses.

\* Departamento de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia núm. 3, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF.

Correspondencia: Víctor Saúl Vital Reyes. Correo electrónico: victor.vital@imss.gob.mx

Recibido: marzo, 2010. Aceptado: mayo, 2010.

Este artículo debe citarse como: Santiago-Montero MI, Marín-Romero O, Hinojosa-Cruz JC, Vital-Reyes VS. Utilidad de los marcadores tumorales en pacientes infértiles con masas anexiales. Rev Mex Reprod 2010;2(4):101-105.

Los tumores anexiales en mujeres en edad reproductiva son una causa frecuente de demanda de consulta ginecológica, y a menudo representan un reto diagnóstico debido a la diversidad de las estructuras que pueden estar afectadas. En 5 a 10% de las pacientes con masas anexiales, se efectúa evaluación quirúrgica diagnóstica complementaria, y en la quinta parte de las mujeres afectadas, el tumor anexial puede ser maligno.<sup>1</sup>

Los objetivos del protocolo diagnóstico de una masa anexial son: determinar la localización anatómica del

tumor y establecer, antes de la intervención quirúrgica, un pronóstico en relación con la naturaleza patológica del tumor.<sup>2</sup> La ultrasonografía pélvica Doppler color tiene especificidad de 90% y sensibilidad de 87% para identificar si una masa ovárica es maligna.<sup>3</sup> Otros auxiliares diagnósticos útiles son los que determinan marcadores tumorales que con cierta certidumbre orientan sobre la naturaleza patológica de la masa anexial, como: *a)* CA-125, que se encuentra elevado en 50% de las pacientes con tumores epiteliales de ovario en etapa I, y da resultados falsos-positivos en mujeres con endometriosis, leiomiomas, adenomiosis, enfermedad pélvica inflamatoria, fase lútea menstrual, hiperestimulación ovárica y embarazo; *b)* deshidrogenasa láctica (DHL), cuyas cifras son altas en pacientes con disgerminoma ovárico; *c)* alfafetoproteína (AFP), que se incrementa cuando existen tumores del saco vitelino y teratomas inmaduros, carcinomas embrionarios, poliembrionomas y tumores mixtos de células germinales; *d)* fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica ( $\beta$ -HGC), que es producida por las células del sincitiotrofoblasto de los coriocarcinomas, y puede encontrarse elevada en un pequeño porcentaje de pacientes con disgerminomas que contienen células gigantes del sincitiotrofoblasto; otros tumores malignos de células germinales que pueden generar  $\beta$ -HGC incluyen el poliembrionoma y los tumores mixtos de células germinales; *e)* antígeno carcinoembrionario (ACE), cuyas cifras se elevan en el cáncer colorrectal y, menos frecuentemente, en el cáncer de páncreas, mama, ovario y pulmón, y en algunos padecimientos pulmonares obstructivos, cirrosis y enfermedad de Crohn.<sup>4,5</sup>

El objetivo de este trabajo fue evaluar la utilidad diagnóstica de los marcadores tumorales en pacientes infértiles con diagnóstico de masa anexial, con el fin de implementar acciones oportunas.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio clínico, retrospectivo y observacional de pacientes con alteraciones reproductivas y diagnóstico de masa anexial, que fueron atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad, del Hospital de Ginecología y Obstetricia núm. 3, Centro Médico Nacional La

Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2008.

Se incluyeron pacientes de 12 a 39 años con masa anexial identificada por medio de ultrasonido, en las que se determinaron marcadores tumorales como parte del protocolo diagnóstico; a todas se les realizó exploración quirúrgica complementaria.

Se analizaron variables clínicas como edad, antecedentes personales patológicos y ginecoobstétricos, y antecedentes heredofamiliares de cáncer de ovario, mama, endometrio y colon; parámetros ultrasonográficos que, de acuerdo con los hallazgos del ultrasonido pélvico, se clasificaron como sugestivos de benignidad, sugestivos de malignidad e inciertos; y parámetros de laboratorio, que incluyeron fundamentalmente las concentraciones séricas de los marcadores tumorales (CA 125, alfafetoproteína, deshidrogenasa láctica, fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica y antígeno carcinoembrionario).

Se realizó la descripción simple de los datos a través de medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis inferencial se efectuó mediante correlación de Spearman utilizando el programa estadístico SPSS.

## RESULTADOS

Se estudiaron 87 pacientes que reunieron los criterios de inclusión. La edad de la población estudiada fue de  $28 \pm 6.6$  años, con límites de 12 y 39 años.

Veintitrés pacientes (26%) habían sufrido pérdida de la gestación; 47 (54%) infertilidad primaria y 17 (20%) infertilidad secundaria.

En relación con los antecedentes heredofamiliares, sólo 2 pacientes (2.3%) tenían familiares en primer grado con cáncer de ovario y 3 (3.4%) con cáncer de colon.

Con respecto a los anticonceptivos orales, 3 pacientes (3.4%) refirieron haberlos tomado durante un periodo mayor a un año.

### Marcadores tumorales

Se solicitó la determinación del marcador tumoral CA-125 en 59 pacientes (67.8%) como parte del protocolo diagnóstico de la masa anexial; y en 16 de ellas (27.1%) se encontraron concentraciones séricas superiores a 35

UI/mL. Con respecto al antígeno carcinoembrionario, sólo una paciente (1.1%) tenía valores anormales; el resto de los marcadores tumorales (deshidrogenasa láctica, fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica y alfafetoproteína) estaba dentro de rangos normales.

### Ultrasonido pélvico

En relación con las características ultrasonográficas, en 57% de las mujeres se halló un patrón sugestivo de benignidad; en 3% un patrón sugestivo de malignidad y en 40% el resultado ultrasonográfico no fue concluyente.

### Abordaje y hallazgos quirúrgicos

En 59% de las pacientes el abordaje quirúrgico elegido fue la laparoscopia; en 31% la laparotomía y en el 10% restante se realizaron ambos procedimientos, pues lo que inició como laparoscopia se convirtió en laparotomía debido a las características del tumor.

De acuerdo con la evaluación quirúrgica de las masas anexiales, los tumores encontrados fueron: endometriomas en 38% de los casos; lesiones quísticas en 36%; tumores sólidos en 11%, los cuales se enviaron a estudio transoperatorio; en 9% de las pacientes no se encontraron masas anexiales; y en 5% las alteraciones observadas no correspondieron a dichas masas, sino a padecimientos uterinos.

### Resultados histopatológicos

En 35 pacientes (40.2%) se completó el protocolo histopatológico; de ellas, 9 casos (25.7%) fueron de endometriomas; 5 (14.2%) de leiomiomas; 5 (14.2%) de quistes simples; 4 (11.4%) de quistes del cuerpo lúteo; 1 (2.8%) de quiste tecaluteínico; 3 (8.5%) de teratomas quísticos maduros; 3 (8.5%) de cistadenomas serosos; 1 (2.8%) de cistadenofibroma papilar, y 4 (11.4%) de miomas concomitantes con endometriomas (Cuadro 1).

### Análisis de correlación

El análisis de correlación efectuado entre los hallazgos ultrasonográficos, quirúrgicos e histológicos y las concentraciones séricas de los diferentes marcadores tumorales no fue estadísticamente significativo (Cuadro 2).

**Cuadro 1.** Diagnóstico histológico de masas anexiales en pacientes infértiles

| Reporte histopatológico  | Núm. de pacientes (%) |
|--------------------------|-----------------------|
| Endometriomas            | 9 (25.7)              |
| Leiomiomas               | 5 (14.2)              |
| Quistes simples          | 5 (14.2)              |
| Quiste del cuerpo lúteo  | 4 (11.4)              |
| Quiste tecaluteínico     | 1 (2.8)               |
| Teratoma quístico maduro | 3 (8.5)               |
| Cistadenoma seroso       | 3 (8.5)               |
| Cistadenofibroma papilar | 1 (2.8)               |
| Miomas y endometriomas   | 4 (11.4)              |
| Total                    | 35 (100)              |

**Cuadro 2.** Análisis de correlación\* en pacientes infértiles con masas anexiales

|                       | CA-125 | DHL  | AFP  | HGC  | ACE  |
|-----------------------|--------|------|------|------|------|
| Ultrasonido           | 0.30   | 0.85 | 0.37 | 0.97 | 0.86 |
| Hallazgos quirúrgicos | 0.00   | 0.32 | 0.25 | 0.22 | 0.58 |
| Reporte histológico   | 0.19   | 0.36 | 0.34 | 0.09 | 0.62 |

\* Análisis de correlación entre las concentraciones séricas de algunos marcadores tumorales y hallazgos ultrasonográficos e histológicos de pacientes infértiles con masas anexiales. Las cifras corresponden a los coeficientes de correlación de Spearman. En todos los casos, el nivel de significancia fue  $> 0.05$ .

DHL: deshidrogenasa láctica; AFP: alfafetoproteína;  $\beta$ -HGC: fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica; ACE: antígeno carcinoembrionario.

## DISCUSIÓN

Las masas anexiales son una causa frecuente de atención ginecológica a lo largo de la vida reproductiva, y representan un reto diagnóstico y terapéutico.<sup>6</sup> El objetivo de este trabajo fue evaluar la utilidad de los marcadores tumorales en el protocolo diagnóstico de las masas anexiales en pacientes infértiles. En la población estudiada, que corresponde a derechohabientes atendidas en un hospital de alta especialidad del sector salud, encontramos que el grupo etáreo mayoritario fue el de 30 a 35 años. Es posible que esto refleje los cambios sociodemográficos que suceden actualmente en nuestro

país, en donde las parejas satisfacen primero necesidades fundamentalmente profesionales y económicas, y dejan el deseo reproductivo en segundo término.

En cuanto al uso del ultrasonido como auxiliar diagnóstico en el estudio de las masas anexiales, se ha publicado que tiene especificidad de 90% y sensibilidad de 87% en el escrutinio de enfermedad anexial tumoral;<sup>3</sup> de acuerdo con esto, se observó que en un número significativo de pacientes analizadas, las características ultrasonográficas fueron insuficientes para discriminar la malignidad tumoral anexial, y en contraparte, las evaluaciones quirúrgica e histopatológica revelaron rasgos benignos.

La determinación sérica de marcadores tumorales como parte del protocolo de identificación de una masa anexial ha demostrado ser más útil en los casos en que se sospecha malignidad según los parámetros clínico-ultrasonográficos, y en el seguimiento de pacientes con diagnóstico de malignidad establecido histopatológicamente.<sup>4,5</sup> En este estudio no hubo correlación estadísticamente significativa entre los marcadores tumorales, los hallazgos ultrasonográficos y quirúrgicos y los resultados histopatológicos.

En la actualidad, el protocolo diagnóstico de las masas anexiales se basa en parámetros clínicos y ultrasonográficos; y el patrón de referencia es la evaluación quirúrgica e histopatológica.<sup>7</sup> La vía de abordaje, si las características de la tumoración y el equipo quirúrgico lo permiten, es la laparoscopia, ya que es un procedimiento poco invasor y requiere menos tiempo de recuperación comparada con la laparotomía; además, disminuye la posibilidad de formación de adherencias en pacientes con deseo reproductivo.<sup>8</sup> En este estudio, sólo un porcentaje bajo de pacientes ameritó conversión a laparotomía debido a las características del tumor.

De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo, no se recomienda solicitar de manera rutinaria la determinación de marcadores tumorales en el protocolo diagnóstico de pacientes infértiles con masas anexiales, ya que el diagnóstico de certeza de la localización estructural anatómica y la estirpe histológica se hace a través de la evaluación quirúrgica y del estudio histopatológico.<sup>9</sup> Afortunadamente, en este grupo en pacientes la frecuencia de masas anexiales fue signi-

ficativamente baja, así como los factores de riesgo de cáncer de ovario.

Sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos en otras poblaciones de mujeres con masas anexiales en los que se evalúe de manera directa el costo-beneficio de utilizar los marcadores tumorales para confirmar o descartar la naturaleza maligna de una masa anexial, con el fin de reducir la repercusión biológica y económica que esto conlleva.

## CONCLUSIONES

En la población estudiada, sólo se encontraron neoplasias benignas, sobre todo endometriomas.

No se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones séricas de los marcadores tumorales, el ultrasonido pélvico y los hallazgos clínicos.

La vía de abordaje usada con mayor frecuencia fue la quirúrgica.

No se recomienda que los marcadores tumorales se soliciten de manera rutinaria en pacientes infértiles con masas anexiales, sino sólo en las que tienen factores de riesgo de cáncer de ovario, o cuando el ultrasonido sugiera alguna malignidad.

## REFERENCIAS

1. Killackey MA, Neuwirth RS. Evaluation and management of the pelvic mass: A review of 540 cases. *Obstet Gynecol* 1988;71:319.
2. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, et al. Management of adnexal mass. Evidence Report/Technology Assessment No. 130 (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0025.) AHRQ Publication No. 06-E004. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. February 2006.
3. Guerriero S, Alcazar JL, Coccia ME, Ajossa S, et al. Complex pelvic mass as a target of evaluation of vessel distribution by color Doppler sonography for the diagnosis of adnexal malignancies: results of a multicenter European study. *J Ultrasound Med* 2002;21:1105.
4. ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:1413.
5. Timmerman D, Van Calster B, Jurkovic D, Valentin L, et al. Inclusion of CA-125 does not improve mathematical models developed to distinguish between benign and malignant

- adnexal tumors. J Clin Oncology 2007;25:4194-4200.
6. Berman M, Randall-Whits L. ACOG Practice bulletin: Management of adnexal masses. Obstet Gynecol 2007;110(83):201-214.
  7. Juretzka MM, Crawford CL, Lee C, Wilton A, et al. Laparoscopic findings during adnexal surgery in women with a history of nongynecologic malignancy. Gynecol Oncol 2006;101:327.
  8. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, Leath CA 3<sup>rd</sup>, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. Obstet Gynecol 2005;105:35.
  9. Ueland F, Zhang Z, Crutcher G, Fung E. A biomarker panel for distinguishing between malignant and benign ovarian tumors (abstract). Gynecol Oncol 2009;112:S98.