



**Universidad Nacional Autónoma de México**

---

---



**Facultad de Medicina**  
**Ginecología Oncológica**

Hospital Juárez de México

**Índice de resistencia vascular como  
predictor de malignidad en tumores  
anexiales.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN GINECOLOGIA ONCOLOGICA

**PRESENTA:**

Asucena Iraís Mendoza Huerta

**ASESOR DE TESIS**

Dr. Xicotencatl Jiménez Villanueva

CIUDAD DE MÉXICO

JUNIO 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DR. JAIME MELLADO ABREGO  
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

---

DR..VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ  
JEFE DE POSTGRADO  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

---

DR XICOTENCALT JIMENENEZ VILLANUEVA  
TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO GINECOLOGÍA ONCOLOGICA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
ASESOR DE TESIS

## CONTENIDO

Agradecimientos	5
Resumen	6
Introducción	7
Marco teórico	8
Sistemas de clasificación de lesiones anexiales	8
Sistemas de clasificación subjetiva	9
Reglas ecográficas	9
Sistemas de puntuación	11
Modelos de regresión logística	12
Angiogénesis tumoral	13
Justificación	15
Objetivos	
General	16
Específicos	16
Hipótesis	16
Material y métodos	17
Diseño de investigación	17
Tamaño de la muestra	17
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	17
Variables	17
Recolección de datos y análisis de los resultados	21
Consideraciones éticas	21
Resultados	22
Discusión	31
Conclusiones	34
Referencias	35

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Parámetros ecográficos valorados en la simples reglas	10
Tabla 2. Medidas de frecuencia del índice de resistencia vascular en tumores según el estudio histopatológico.	25
Tabla 3. Índice de resistencia vascular según subtipo histológico	28
Tabla 4. Riesgo del índice de resistencia vascular para malignidad	28
Tabla 5. Índice de resistencia vascular de tumores benignos	29
Tabla 6. Índice de resistencia vascular como prueba diagnóstica de malignidad	30

## LISTA DE GRAFICAS

Grafica 1. Edad de las pacientes incluidas	22
Grafica 2. Estado hormonal	22
Grafica 3. Categorización de las pacientes según GI-RADS	23
Grafica 4. Índice de resistencia vascular en tumores malignos	24
Grafica 5. Índice de resistencia vascular en tumores benignos	24
Grafica 6. Examen transoperatorio en pacientes incluidas	25
Grafica 7. Tipos Histológicos de las pacientes incluidas.	26
Grafica 8. Grados de diferenciación en pacientes con diagnóstico de malignidad en estudio histopatológico	27

## **AGRADECIMIENTOS**

Somos como enanos sentados sobre los hombros de gigantes para ver más cosas que ellos y ver más lejos, no porque nuestra visión sea más aguda o nuestra estatura mayor, sino porque podemos elevarnos más alto gracias a su estatura de gigantes.

“Si he llegado a ver más lejos es porque me subí a hombros de gigantes”

Isaac Newton 1676

## RESUMEN

*Introducción:* La lucha por encontrar el mejor método diagnóstico preoperatorio para los tumores anexiales ha persistido por décadas, continuando con esta búsqueda nace el interés por determinar si el índice de resistencias vasculares nos orienta hacia el resultado histopatológico con la finalidad de mejorar la atención a las pacientes con este padecimiento.

*Objetivos:* Identificar la correlación el índice de resistencia vasculares con el resultado histopatológico de tumores anexiales.

.

*Material y métodos:* se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, descriptivo, en las pacientes que acuden a al Hospital Juárez de México con diagnóstico de tumor anexial, durante el periodo de 01 marzo 2017 a 01 marzo de 2019. solicitando la medición de índice de resistencia vascular por medio de ultrasonido Doppler, asignando GIRADS y correlacionándolos con el resultado histopatológico inmediato (examen transoperatorio) y el resultado definitivo

*Resultados:* índice de resistencia vascular  $\leq 0.5$  se correlaciona con el resultado histopatológico positivo a malignidad, obteniendo como media 0.49 OR = 14.80 IC 95% 8.03 - 27.26  $p < 0.0001$ .

*Conclusiones:* Los índices de resistencia vascular bajos (menores de 0.5) tiene una correlación positiva para patología maligna en tumores anexiales, por lo que es factor predictivo de malignidad. Su aplicación a los tumores anexiales es conveniente al ser un estudio no invasivo, accesible, y confiable.

## **INTRODUCCIÓN**

Los tumores anexiales constituyen un problema frecuente en la consulta ginecológica y uno de los padecimientos que más dudas genera en el momento de realizar un diagnóstico preciso y su posterior enfoque terapéutico. <sup>1</sup> Se pueden encontrar en mujeres de todas las edades, desde fetos hasta adultos mayores, y existe una gran variedad de tipos de masas. <sup>2</sup>

La evaluación de un tumor anexial se basa principalmente en la ecografía pélvica, con información adicional de la historia, el examen físico y las pruebas de laboratorio; los pacientes pueden requerir una evaluación o tratamiento quirúrgico.<sup>13</sup>

El principal objetivo de la evaluación de un tumor anexial es el diagnóstico o exclusión de malignidad<sup>4</sup>. La evaluación ecográfica continúa siendo el mejor método para clasificar tumores anexiales. Si existe la sospecha de malignidad de la lesión, la paciente debe ser remitida con ginecología oncológica.<sup>5</sup>

De los 3 parámetros empleados clásicamente en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales <sup>6</sup>:

- 1) Exploración física<sup>7</sup>
- 2) Niveles de marcadores tumorales<sup>8</sup>
- 3) Ecografía<sup>9</sup>

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 un tumor 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.<sup>7</sup>

## **MARCO TEÓRICO**

El cáncer de ovario es el cáncer más letal entre las neoplasias ginecológicas.<sup>10</sup> Lamentablemente, casi el 70% de los pacientes con cáncer de ovario se diagnostican en una etapa avanzada, mientras que la tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes con cáncer de ovario puede ser tan alta como el 90% cuando se trata temprano.<sup>11</sup> Se ha demostrado que la supervivencia de los pacientes con cáncer de ovario es mejor cuando el tratamiento es provisto en centros especializados por ginecólogos con experiencia en oncología ginecológica.<sup>8</sup> Hasta la fecha, el tratamiento quirúrgico, la quimioterapia, el tratamiento con biotecnología y otras tecnologías han mejorado.<sup>10 11</sup>

La evaluación preoperatoria de una masa anexa es difícil, lo que lleva a un número desproporcionado de mujeres con tumores ováricos benignos que son remitidos a centros especializados y, a la inversa, a las mujeres con neoplasia ovárica que son operadas inadecuadamente en centros no especializado<sup>7</sup>

En 2009, basado en el Sistema de información y datos de imágenes mamarias (BI-RADS), Amor et al. propuso un sistema de información y datos de imágenes de ginecología (GI-RADS) como un sistema similar para facilitar la comunicación entre los ecografistas y los médicos de referencia<sup>12 13</sup>

## **SISTEMAS DE CLASIFICACION DE LESIONES ANEXIALES**

El análisis ecográfico de un tumor anexial no debe limitarse a describir su apariencia morfológica, pero tampoco debe pretender otorgar un diagnóstico específico e histológico de este. Su objetivo fundamental debe ser realizar su clasificación para establecer su riesgo de malignidad, lo que puede realizarse de forma subjetiva o mediante sistemas objetivos.<sup>5</sup>

Una crítica general al uso de la ecografía como única prueba diagnóstica para las lesiones anexiales es su subjetividad y su rendimiento dependiente de la experiencia y la habilidad del ecografista<sup>3</sup>. 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.<sup>1</sup>

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 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.<sup>14</sup>

## Sistemas de clasificación subjetiva

### *Reglas ecográficas*

El grupo *International Ovarian Tumour Analysis* (IOTA) propuso en 2008 las denominadas *simple rules*, consistentes en valorar la existencia o ausencia de ciertas características típicas de las lesiones benignas y malignas.<sup>15</sup> Para elaborar estas «reglas simples», el grupo IOTA aplicó retrospectivamente a 1233 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<sup>16</sup>. 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 1).

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%.<sup>17</sup>

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.<sup>18</sup> 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 no todas las masas anexiales presentan características claramente predictivas de benignidad o malignidad.<sup>19</sup>

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.<sup>5</sup>

PARAMETROS ECOGRAFICOS VALORADOS EN LA SIMPLES REGLAS
<b>REGLAS PARA PREDECIR MALIGNIDAD (M-RULES)</b>
M1 Tumor solido irregular
M2 Presencia de ascitis
M3 Al menos 4 estructura papilares
M4 Tumor multilocular solido irregular con diámetro $\geq$ 100 mm
M5 Flujo sanguíneo muy intenso (score de color 4)
<b>REGLAS PARA PREDECIR BENIGNIDAD (B-RULES)</b>
B1 Unilocular
B2 Presencia de componentes solidos donde el mayor tiene un diámetro mayor 7 mm
B3 Presencia de sombras acústicas
B4 Tumor multilocular liso con diámetro $<$ 100 mm
B5 Ausencia de flujo sanguíneo (score de color 1)

Tabla 1. PARAMETROS ECOGRAFICOS VALORADOS EN LA SIMPLES REGLAS<sup>5</sup>

## Sistemas de puntuación

Se han propuesto diversos sistemas de puntuación 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 diagnóstica.

Índice Riesgo de malignidad, desarrollado por Jacobs en 1990, es probablemente el más usado, dado que no es necesaria gran experiencia para detectar las características ecográficas que deben ser puntuadas<sup>20</sup>.

Este índice se calcula por un algoritmo basado en diferentes variables y se define como

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

$U$  es la puntuación obtenida de las características ecográficas,

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  $\geq 2$  puntos otorga a la variable  $U$  los valores de 0, 1 y 3 respectivamente<sup>5</sup>

$M$  el estado menopáusico

adquiere valor de 1 en caso de premenopausia y de 3 en caso de posmenopausia.

$CA 125$  el nivel del marcador.

Valor al de CA125 en U/ml

Son introducidos en la ecuación, de forma que un valor  $\geq 200$  es sugestivo de malignidad, por lo que se deberá ser valorado por oncología.

## Modelos de regresión logística<sup>4</sup>

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 programa informático y que en ocasiones su aplicación puede resultar compleja<sup>21</sup>.

Los primeros modelos de regresión logística desarrollados para lesiones anexiales fueron propuestos a finales de los años 90 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%, respectivamente.

El grupo IOTA desarrolló en 2005 un modelo, el LR2 (*Logistic Regresión model*), en un estudio con 1066 pacientes y con la valoración de más de 50 variables. 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, ascitis, flujo sanguíneo en proyección papilar, diámetro máximo del componente sólido, paredes quísticas internas irregulares y sombras acústicas<sup>17</sup>.

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

$$1/(1 + \exp(-z))$$

Donde Z =

-5,3718

+0,0354(edad)

+1,6159(ascitis)

+1,1768(flujos sanguíneo en proyección papilar)

+0,0697(diámetro máximo del componente sólido)

+0,9586(paredes quísticas internas irregulares)

-2,9486(sombras acústicas),

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 compartida.<sup>4</sup>

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.<sup>22</sup> 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.<sup>4</sup>

## **ANGIOGÉNESIS TUMORAL**

El término angiogénesis se refiere al proceso que conduce a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente.<sup>23</sup> El proceso de pasos múltiples de la angiogénesis incluye la migración y proliferación de células endoteliales, la formación y organización de grupos celulares en estructuras tubulares que eventualmente se unirán, para finalmente madurar en vasos sanguíneos estables.<sup>24</sup>

La angiogénesis se lleva a cabo principalmente por los siguientes pasos<sup>24</sup>:

1. Las células endoteliales precursoras dan origen a los vasos sanguíneos.
2. Las células endoteliales se ensamblan formando un laberinto vascular primitivo de capilares pequeños vasculogénesis.
3. El plexo vascular se expande de manera progresiva debido al nacimiento de los vasos.
4. El cual se remodela formando una red vascular altamente organizada de vasos grandes que se ramifican en vasos pequeños.
5. Los canales recién formados por células endoteliales son cubiertos por pericitos y células de músculo liso, las cuales regulan la contracción y dilatación de los vasos sanguíneos, proporcionando resistencia y permitiendo la regulación de la perfusión de los vasos<sup>25</sup>.

Teniendo en cuenta que el oxígeno debe ser distribuido por la sangre a todas las células del cuerpo de un organismo, es necesario que las células estén localizadas, entre 100 a 200  $\mu\text{m}$  de un vaso sanguíneo para poder sobrevivir<sup>26</sup>.

Por lo que, si un grupo de células tumorales necesita evadir la inanición, requieren promover el proceso normal de la angiogénesis para formar su propia fuente sanguínea mediante el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y así, superar la falta de distribución de oxígeno y nutrientes y evadir una muerte certera esta activación de la angiogénesis conduce a la neovascularización del tumor, dando como resultado su crecimiento rápido<sup>27</sup>.

En contraste, los tumores latentes no tienen la capacidad de expandirse más allá de un tamaño microscópico menor a 0.5 mm. Se ha propuesto el bloqueo de la angiogénesis como el mecanismo para explicar este comportamiento, ya que se ha observado que pueden permanecer latentes por meses, hasta que ocurre la activación de la angiogénesis<sup>28</sup>. Cuando los reguladores proangiogénicos sobrepasan el balance contra los reguladores antiangiogénico<sup>26</sup>.

De hecho, la angiogénesis no participa en la carcinogénesis, pero si promueve la progresión tumoral y es un elemento esencial para la formación de metástasis al proveer un sitio de entrada a la circulación de los vasos sanguíneos, así como de oxígeno y nutrientes por la neoangiogénesis. <sup>23</sup>Además, el tumor puede secretar factores que promueven reacciones linfáticas de manera similar a la producción de factores angiogénicos, influyendo en la ruta de diseminación metastásica dado que los vasos linfáticos pueden ser invadidos por las células tumorales; de hecho, para los patólogos, tanto la invasión vascular como la linfática son factores pronósticos en las enfermedades malignas<sup>25</sup>.

Considerando lo anterior, queda claro que el bloqueo de la angiogénesis es actualmente considerado como una estrategia clave para atacar el crecimiento

tumoral y el desarrollo de metástasis. A continuación, se mencionarán las principales estrategias anti-angiogénicas diseñadas hasta la fecha<sup>29</sup>.

## **JUSTIFICACION**

La evaluación preoperatoria de una tumor anexa es difícil, lo que lleva a un número desproporcionado de mujeres con tumores ováricos benignos que son remitidos a centros especializados y, a la inversa, a las mujeres con neoplasia ovárica malignas que son operadas inadecuadamente en centros no especializado<sup>7</sup>

Una de las prácticas de bajo costo más utilizadas y validada para el diagnóstico de tumores anexiales es el ultrasonido transvaginal, que permite una visualización óptima de las estructuras pélvicas. Al ser la patología ovárica un padecimiento frecuente de nuestra consulta y a pesar de que existen múltiples clasificaciones descriptivas de las patologías anexiales ninguna establece conducta ante cada hallazgo y no admite un lenguaje único. Por lo que desde la publicación de la clasificación de GI RADS en 2009.

Debido a la naturaleza subjetiva de la impresión del examinador hay una necesidad de una normalización de la nomenclatura y definición de todas las características tumorales evaluadas por ultrasonido la presentación de informes y datos del sistema Ginecología Imaging (GI-RADS), desarrollado para facilitar la comunicación entre los ecografistas / ecografistas y los médicos referentes. Este GIRADS clasificación se basa en los hallazgos de ultrasonido, lo que representa un informe resumido normalizado de esos hallazgos y proporcionando también un riesgo estimado de malignidad de una masa anexial dado. Sin embargo, esta clasificación es ambigua, dado el origen tumoral durante proceso de angiogénesis se producen resistencias vasculares bajas por lo que adquiere valor la determinación de estos índices.

## OBJETIVOS

### *General*

- ∞ Identificar la correlación el índice de resistencia vasculares con el resultado histopatológico de tumores anexiales.

### *Particulares*

- ∞ Identificar la asociación del índice de resistencia vasculares con otros factores de riesgo para patología maligna.
- ∞ Buscar marcadores de riesgo de malignidad
- ∞ Identificar los índices de resistencia que corresponden a patología maligna
- ∞ Establecer recomendaciones que mejoren el protocolo de estudio de los tumores anexiales

## HIPÓTESIS

El índice de resistencia vascular bajo es un factor predictivo de malignidad en tumores anexiales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se realizará un estudio longitudinal, prospectivo, descriptivo, en las pacientes que acuden a al Hospital Juárez de México con diagnóstico de tumor anexial, durante el periodo de 01 marzo 2017 a 01 marzo de 2019.

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### *Tamaño de la muestra:*

Se calcula tamaño de la muestra por diferencia de proporciones con un intervalo de confianza del 95% y una potencia del 95%, a una cola se obtiene **253** pacientes en total.

#### *Criterios de inclusión:*

- ∞ Pacientes que acudan a consulta de oncología en hospital Juárez de México
- ∞ Pacientes con diagnóstico de tumor anexial
- ∞ Pacientes que se realicen ultrasonido Doppler de tumor anexial en hospital Juárez de México
- ∞ Pacientes que sean operadas por tumor anexial en nuestra institución.
- ∞ Pacientes que cuenten con categoría de GI Rads.
- ∞ Pacientes que cuenten con medición sanguínea de CA125
- ∞ Pacientes que cuenten con estudio histopatológico de Hospital Juárez de México

**Criterios de exclusión:**

- ∞ Pacientes que cuenten con diagnóstico de cáncer de ovario
- ∞ Pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico o tracto digestivo, tiroides o cáncer de mama
- ∞ Pacientes que presenten datos clínicos o por estudios de extensión metástasis pulmonares, hepáticas, o carcinomatosis
- ∞ Pacientes con ECOG mayor de 4.
- ∞ Pacientes que cuenten con contraindicación de cirugía
- ∞ Pacientes que no se operen en Hospital Juárez de México.

**Variables dependientes**

**Tumor anexial o masa anexial:** masa anexial es aquella masa encontrada ya sea en las trompas de Falopio, el ligamento redondo, los ovarios y las estructuras internas del ligamento ancho. Así como órganos adyacentes que pueden estar involucrados. <sup>7</sup>Sin embargo, el término masa anexial es inespecífico en la práctica clínica y frecuentemente se asocia con tumor o quiste ovárico, ello debido a que la patología tubárica es poco prevalente. **Tipo de variable cualitativa, nominal.**

**Reporte de patología:** positivo a malignidad o negativo a malignidad. Tipo de variable cualitativa. **Tipo de variable cualitativa, nominal.**

### **Variables independientes**

Edad, estado hormonal, girads, (excrecencias solidas de la pared. Áreas sólidas. Vascularización interna. índice de pulsatilidad, volumen de tumor, ascitis). **Índice de resistencia.**

*Edad:* tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento. La edad se suele expresar en años. **Tipo de variable cuantitativa.**

*Estado hormonal* definido por la menopausia, podemos encontrar en dos rubros premenopáusica postmenopausica **tipo de variable cualitativa, nominal**

*Menopausia:* es el cese permanente de la menstruación que resulta de la pérdida de la actividad folicular ovárica. Es la fecha de la última regla y suele ocurrir aproximadamente a los 50 años. Se reconoce tras 12 meses consecutivos de amenorrea, sin que exista ninguna otra causa patológica o fisiológica **tipo de variable cualitativa, nominal**

*Premenopausia* es la etapa anterior a la menopausia, que se caracteriza por la presencia de ciclos menstruales irregulares **tipo de variable cualitativa, nominal**

*Postmenopausia* periodo comprendido posterior a 12 meses del cese a la menstruación. **Tipo de variable cualitativa, nominal**

*Girads*: tipo de variable cualitativa ordinal

GIRADS			
1	Definitivamente benigno	0%	Ovarios normales
2	Muy probablemente benigno	<1%	Lesiones anexiales funcionales
3	Probablemente benigno	1-4%	Neoplasia anexial benigna como endometriomas
4	Probablemente maligno	5-20%	Lesión anexial no incluida en girads 1-3 con uno o dos hallazgos sugestivos a malignidad
5	Muy probablemente maligno	>20%	Lesión anexial con tres o más hallazgos sugestivos a malignidad

Hallazgos de malignidad para girads:

Excrecencias solidas de la pared: más de 3 mm o más de altura

Excrecencias vascularizadas.

Áreas solidas no grasas.

Vascularización interna.

Índices de impedancia: es una medida de oposición que presenta un circuito a una corriente cuando se aplica una tensión. Más bajo que se obtenga, utilizándose índice de resistencia (IR) 0,50 como valor de corte.

Volumen: medidas del espacio de tres dimensiones ocupado por un cuerpo. Mayor 500 cc.

Ascitis acumulación de líquido seroso en la cavidad peritoneal.

**Índice de resistencia vascular:** Uno de los valores más difundidos de la ecografía Doppler vascular es el índice de resistencia desarrollado por Léandre Pourcelot el cual refleja la resistencia al flujo arterial originado por el lecho microvascular distal al sitio de la medición, El índice de resistencia se emplea en la evaluación Doppler de arterias que no tienen flujo reverso.

## **RECOLECCION DE DATOS**

Durante la consulta externa se identificaron las pacientes con diagnóstico de tumor anexial, se solicitó la medición de índice de resistencia vascular por medio de ultrasonido Doppler, asignando categoría GIRADS, toma de biomarcadores como Ca 125, y correlacionándolos con el resultado histopatológico inmediato (examen transoperatorio) y el resultado definitivo.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó análisis estadístico descriptivo utilizando media y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas, se realizaron pruebas de normalidad y según el resultado y el tamaño de la muestra se utilizó estadística paramétrica. Las pruebas de contraste de hipótesis utilizadas para las variables cuantitativas fueron chi cuadrada de Pearson y T de student para variables cualitativas. En el caso del análisis sobre el subtipo histológico y su relación con IR e IP se utilizó el test de ANOVA. Para identificar el área bajo la curva y la sensibilidad y especificidad de cada valor de corte se realizaron curvas ROC. Se determinó un valor de alfa de 5% y se consideraron los valores de p como estadísticamente significativos cuando se encontraran menores a 0.05.

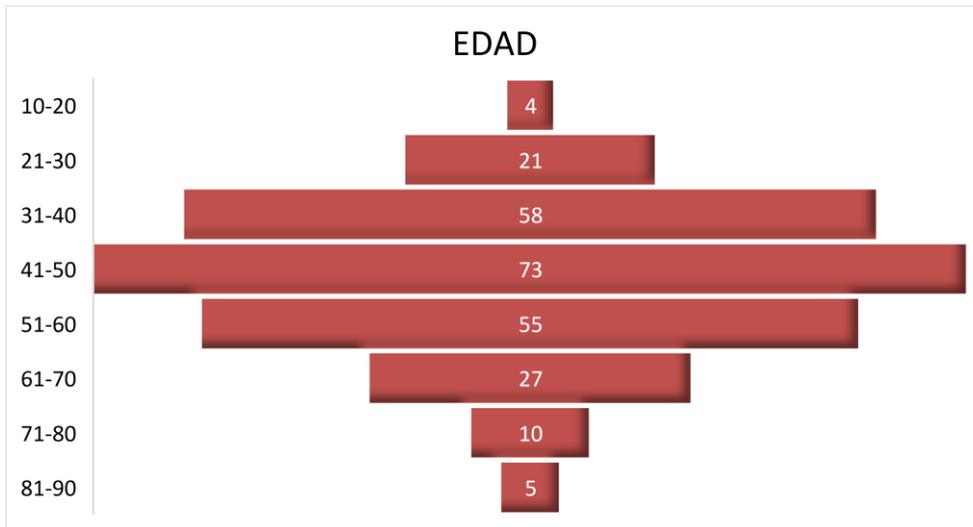
## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Investigación con riesgo mínimo: es un estudio prospectivo que emplea el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: ultrasonido Doppler de tumor anexial, laparotomía exploradora, estudio anatomopatológico de tumor anexial, determinación de marcador tumoral

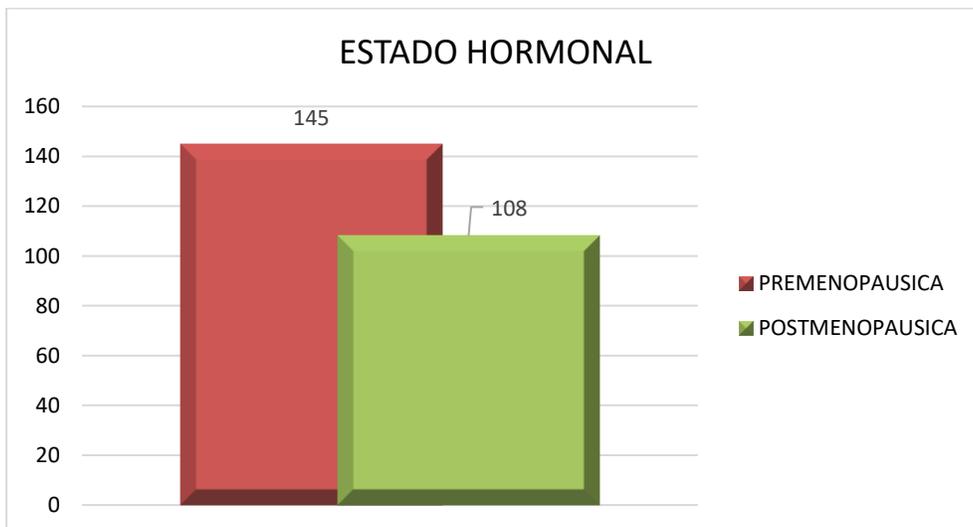
## RESULTADOS

En un periodo de 36 meses se realizó el estudio un total de 253 pacientes, las variables numéricas se describieron de acuerdo con su distribución en media más menos desviación estándar, las variables categóricas se describieron en frecuencias y porcentajes. Obteniendo los siguientes resultados:

La media de edad fue de 47.51 años con desviación estándar de  $\pm 13.56$  (Grafica 1). Según el estado hormonal se capturaron 145 mujeres premenopáusicas (57.3%) y 108 postmenopáusicas (42.7%). (Grafica 2).

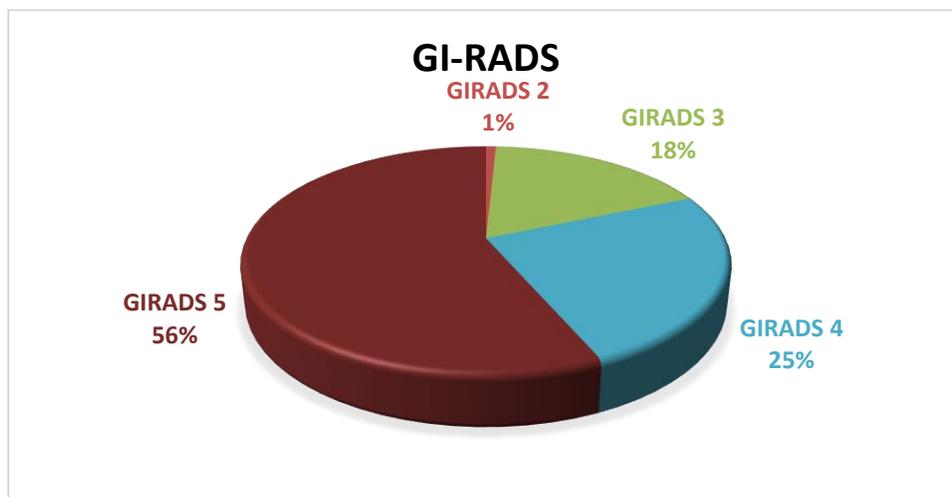


Grafica 1. Grupos de edad de las pacientes incluidas.



Grafica 2. Estado hormonal de las pacientes incluidas.

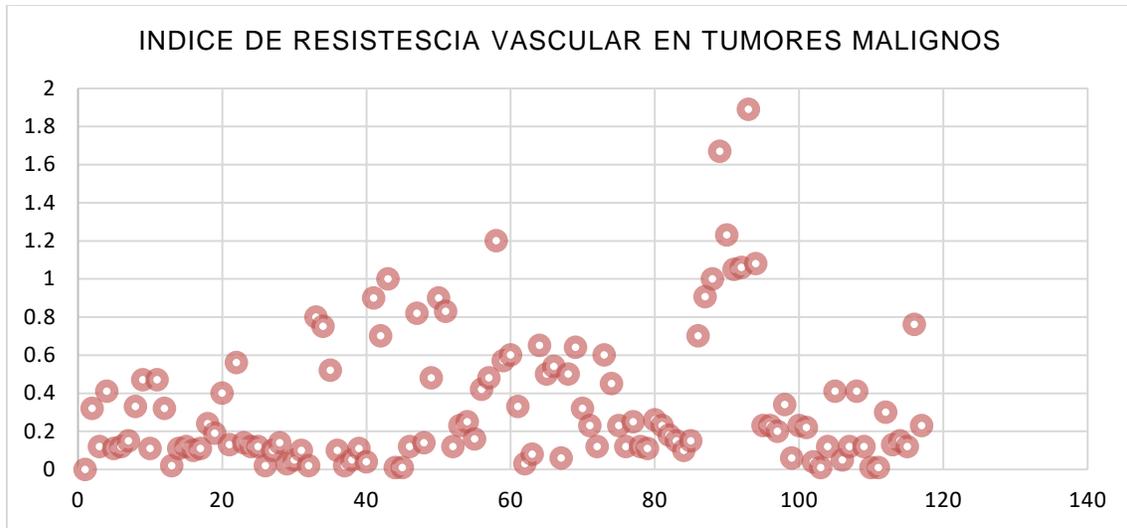
Se realizó ecografía analizando las características del tumor como son excrecencias solidas de la pared: más de 3 mm o más de altura, excrecencias vascularizadas, áreas solidas no grasas, vascularización interna, índice de resistencia (ir) 0.50 como valor de corte, volumen mayor 500 cc. Ascitis, Categorizando a las pacientes en 4 grupos según la escala de GI RADS. 2 con 2 pacientes (0.8%) GI RADS 3 45 pacientes (17.8%) GI RADS 4 63 pacientes (24.9%) GI RADS 5 143 pacientes (56.5%) Grafica 3.



Grafica 3. Categorización de las pacientes según GI-RADS.

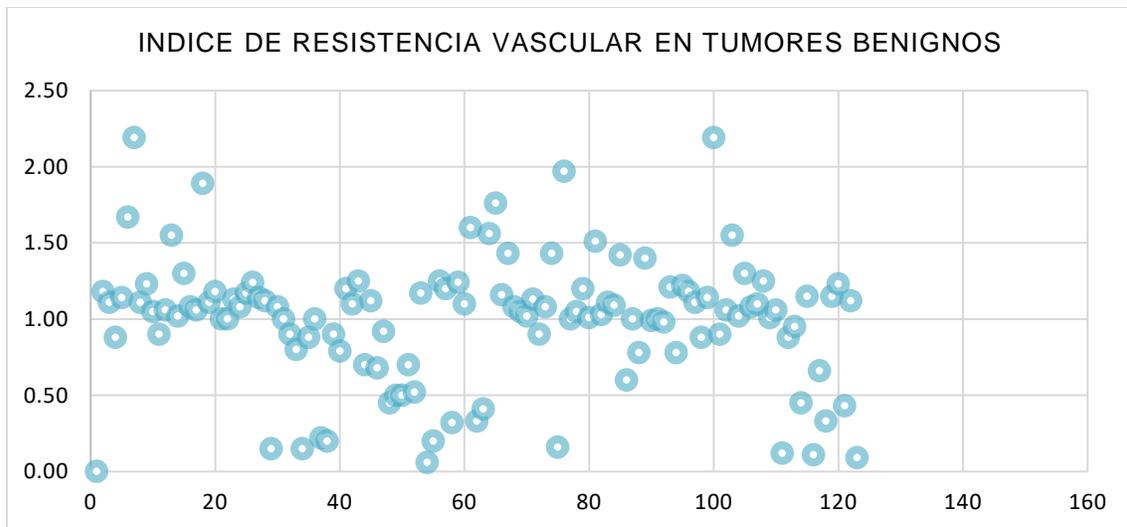
El índice de resistencia vascular base fundamental de esta investigación se obtuvo por ultrasonido Doppler, obteniendo los siguientes resultados en general teniendo como media 0.12, con una desviación estándar de  $\pm 0.50$ . Tabla 2

Tomando en cuenta únicamente los tumores malignos diagnosticados en 122 pacientes obtuvimos las siguientes medidas de frecuencia promedio 0.35, moda de 0.12, mediana 0.23 con desviación estándar de  $\pm 0.36$ . Grafica 4.



Grafica 4. Índice de resistencia vascular en tumores malignos

En tumores benignos se incluyeron 124 pacientes se observaron las siguientes medidas de frecuencia promedio 1.00, moda de 1.00, mediana 1.06 con desviación estándar de  $\pm 0.41$ . Grafica 5



Grafica 5. Índice de resistencia vascular en tumores benignos.

Grupo	Número de pacientes	Promedio	Moda	Mediana	Desviación estándar
<b>Benigno</b>	124	1.00	1.00	1.06	±0.41
<b>Maligno</b>	122	0.35	0.12	0.23	± 0.36
<b>General</b>	253	0.68	0.12	0.66	± 0.50

Tabla 2. Medidas de frecuencia del índice de resistencia vascular en tumores según el estudio histopatológico.

Durante el estudio transoperatorio obtuvimos tres resultados, positivo a malignidad 122 pacientes (48.2%) negativo a malignidad 124 pacientes (49.0%), indeterminado 7 pacientes (2.8%). Grafica 6



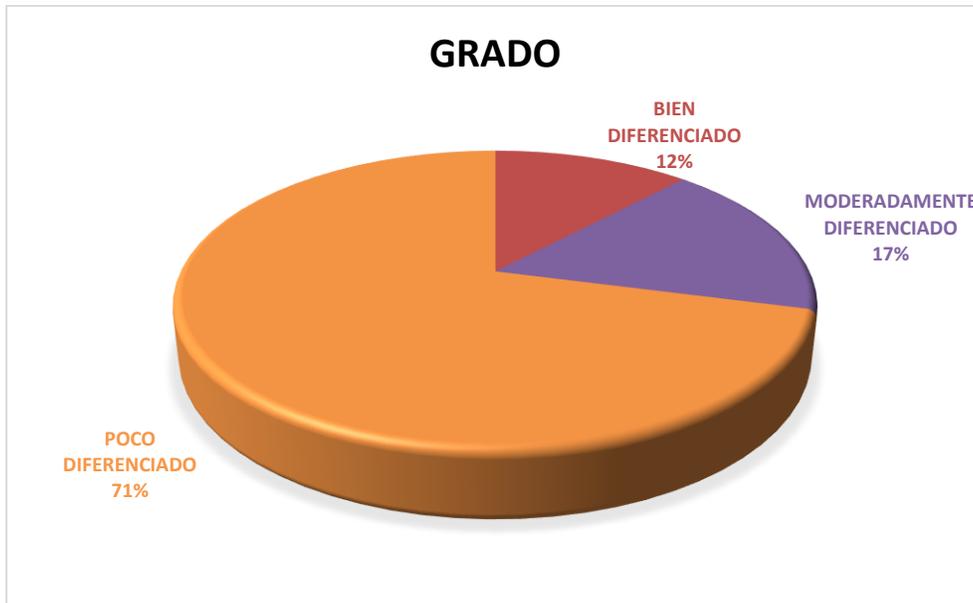
Grafica 6. Examen transoperatorio en pacientes incluidas.

Dentro de los resultados histopatológicos se encontraron tanto variedades malignas como benignas dentro de los cuales destacaron carcinoma seroso papilar en 59 pacientes (22.5%), endometrioma 29 pacientes (11.5%), teratoma maduro 27 pacientes (10.7%), adenocarcinoma endometrioide 24 pacientes (9.5%), enfermedad pélvica inflamatoria 24 pacientes (9.5%), quistes foliculares 18 pacientes (7.1%), cáncer limítrofe seroso papilar 14 pacientes (5.5%), carcinoma de células claras 11 pacientes (4.5%), cistoadenofibroma 10 pacientes (4%), carcinoma poco diferenciado 9 pacientes (3.6%), cistoadenoma 9 pacientes (3.6%), cáncer tipo células de la granulosa 5 pacientes (2%), células transicionales 4 pacientes (1.6%), cáncer de tipo germinal 4 pacientes (1.6%), cistoadenocarcinoma mucinoso 3 pacientes (1.2%), adenocarcinoma mucinoso 2 pacientes (0.8%), carcinoma neuroendocrino 1 paciente (0.4%). Grafica 7



Grafica 7. Tipos Histológicos de las pacientes incluidas.

El grado histológico determinado en las pacientes que se reportaron positivo a malignidad con algún subtipo histológico de los antes mencionados se identificó de los 122 pacientes bien diferenciado 14 pacientes (12%) moderadamente diferenciado 20 pacientes (17%) poco diferenciado 83 pacientes (71%). Grafica 8



Grafica 8. Grados de diferenciación en pacientes con diagnóstico de malignidad en estudio histopatológico.

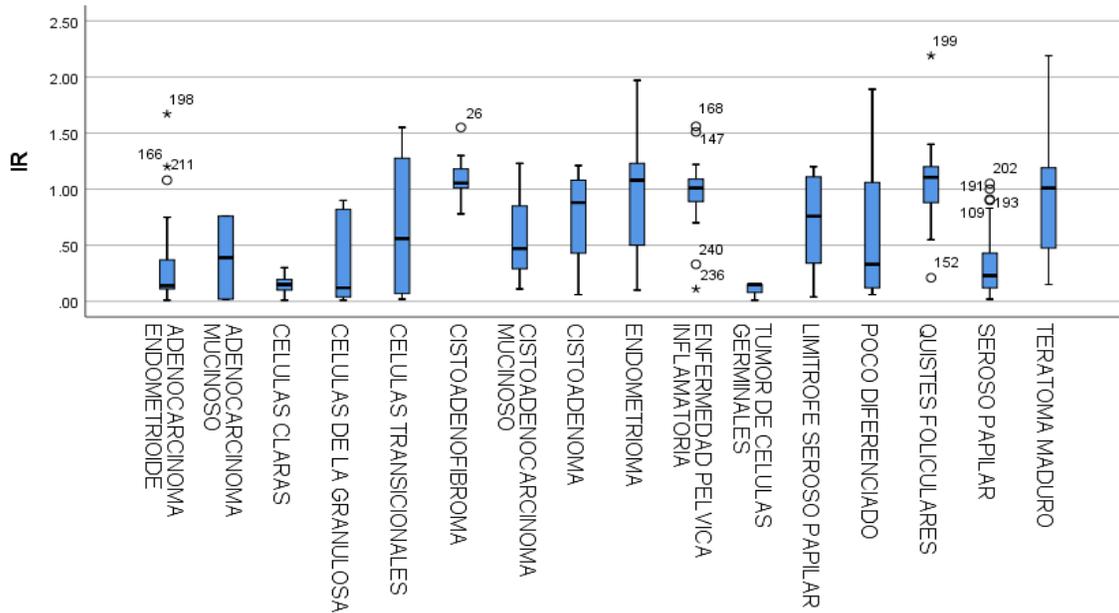
Se adquirió el índice de resistencia vascular según el subtipo histopatológico en los tumores malignos obtuvimos los siguientes resultados: adenocarcinoma endometrioide 0.26 con IC 95% 0.38 - 0.14, adenocarcinoma mucinoso 0.39 con IC 95% 0.31 - 0.09, adenocarcinoma tipo células claras 0.14 IC 95% 0.09 - 0.20, tipo células de la granulosa 0.37 IC 95% 0.92 - 0.36, tipo células transicionales 0.67 IC 95% 1.83-0.49, cistoadenocarcinoma mucinoso 0.60 IC 95% 2.02 - 0.81 germinal mixto 0.15 IC 95% 0.30 - 0.10, poco diferenciado 0.58 IC 95% 1.06 - 0.11, seroso papilar 0.30 IC 95% 0.37 - 0.23. Tabla 3 , Grafica 9.

SUBTIPO HISTOLÓGICO	ÍNDICE DE RESISTENCIA VASCULAR	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	P
Adenocarcinoma endometrioide	0.26	0.38 - 0.14	0.004 *
Adenocarcinoma mucinoso	0.39	0.31 - 0.09	0.30
Adenocarcinoma tipo células claras	0.14	0.09 - 0.20	0.025*
Células de la granulosa	0.37	0.50 - 0.36	0.008*
Células transicionales	0.67	1.83 - 0.49	1.00
Cistoadenocarcinoma mucinoso	0.60	2.02 - 0.81	1.12
Germinal mixto	0.15	0.30 - 0.10	0.022
Poco diferenciado	0.58	1.06 - 0.11	0.031
Seroso papilar	0.30	0.37 - 0.23	0.0121

Tabla 3. Índice de resistencia vascular según subtipo histológico.

SUBTIPO HISTOLÓGICO	ODDS RATIO	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	P
Adenocarcinoma endometrioide	31.08	8.51- 112.34	<0.0001*
Adenocarcinoma mucinoso	4.40	0.25-73.45	0.295
Adenocarcinoma tipo células claras	100.56	5.73-1763.78	0.0001*
Células de la granulosa	6.60	1.05-41.98	0.043*
Células transicionales	4.42	0.59-33.05	0.145
Cistoadenocarcinoma mucinoso	0.48	0.42-5.56	0.562
Germinal mixto	13.32	13.295-133.44	0.0276*
Poco diferenciado	6.69	1.74-25.37	0.0055*
Seroso papilar	1763	11.45-64.53	<0.0001*

Tabla 4. Riesgo del índice de resistencia vascular para malignidad



Gráfica 9. Índice de resistencia vascular según subtipo histológico.

Se adquirió el índice de resistencia vascular según el subtipo histopatológico en los tumores benignos obtuvimos los siguientes resultados cistoadenofibroma 1.10 con IC 95% 1.25 - 0.95, cistoadenoma 0.73 con IC 95% 1.05-0.41, endometrioma 0.92 con IC de 95% 1.11-0.73, enfermedad pélvica inflamatoria 0.98 con IC 95% 1.11-0.85, quistes foliculares 1.03 con IC 95% 1.2-0.82, teratoma maduro 0.93 con IC 1.13-0.73. tabla 5

SUBTIPO HISTOLOGICO	ÍNDICE DE RESISTENCIA VASCULAR	INTERVALO DE CONFIANZA 95%
Cistoadenofibroma	1.10	1.25 - 0.95
Cistoadenoma	0.73	1.05-0.41
Endometrioma	0.92	1.11-0.73
Enfermedad pélvica inflamatoria	0.98	1.11-0.85
Quistes foliculares	1.03	1.2-0.82
Teratoma maduro	0.93	1.13-0.73

Tabla 5. Índice de resistencia vascular de tumores benignos.

Por lo que el índice de resistencia vascular  $\leq 0.5$  considerándolo positivo para malignidad, calculamos sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, consiguiendo los siguientes resultados: tabla 6

ÍNDICE DE RESISTENCIA VASCULAR EN TUMORES ANEXIALES	
<b>Sensibilidad</b>	76 %
<b>Especificidad</b>	81 %
<b>Valor predictivo positivo</b>	78 %
<b>Valor predictivo negativo</b>	80 %

Tabla 6. Índice de resistencia vascular como prueba diagnóstica de malignidad

Calculando el riesgo en general para el índice de resistencia vascular  $\leq 0.5$  con resultado de OR = 14.80 IC 95% 8.03 - 27.26  $p < 0.0001$ , estadísticamente significativo.

Encontrando una asociación positiva entre el índice de resistencia vascular 0.49  $p < 0.0001$  y el reporte histopatológico positivo a malignidad. Obteniendo por medio de la correlación de Pearson.

## DISCUSIÓN

El Hospital Juárez de México es hospital de tercer nivel, considerándose un nosocomio de referencia a nivel nacional, por lo que es probable que el diagnóstico de tumores anexiales malignos sea algo con el que se convive día a día. El cáncer de ovario es la sexta causa dentro de los cánceres de la mujer sin embargo es el más letal, por lo que nuestra lucha por el optimizar el diagnóstico preoperatorio de un tumor anexial es constante.

La población estudiada identificamos una distribución por edades normal teniendo como promedio, 47.5 años de manera general, en pacientes con tumores anexiales benignos 46 años en promedio de edad, y en pacientes con patología maligna encontramos una distribución normal con una mediana de 47 años, difiriendo con lo mencionado en el GICOM en donde el cáncer de ovario se encuentra en pacientes entre 50 - 70 años dentro de las características de nuestro pacientes este grupo de pacientes se presentaron únicamente el 44 %. Sabemos que la incidencia aumenta con la edad. En el National Health System se identificó un incremento del riesgo al cáncer epitelial de ovario del 2% por cada año adicional en mujeres < 50 años y del 11% en mujeres  $\geq$  50 años. El 80% de los casos de cáncer epitelial de ovario ocurre en mujeres perimenopausicas y posmenopausicas<sup>30</sup>. Con excepción de las formas hereditarias, es poco común antes de los 40 años. Coincidiendo con nuestros hallazgos.

En la categorización de las pacientes según GIRADS encontramos que en nuestro servicio se intervienen la mayoría en el 80% se encuentran con hallazgos sugestivos de malignidad por lo que el estudio original estima que podría encontrarse hasta un 20 % de malignidad<sup>14</sup>. Por lo que es recomendado la valoración por un oncólogo.

En este estudio se operaron 206 pacientes en esta categoría en donde el 59% de las pacientes reportaron una patología maligna por lo que es un método ambiguo para la identificación adecuada de los tumores anexiales, no coincidiendo con Migda et al, en donde la mayoría de sus pacientes se categorizaron en GIRADS 3

y GIRADS 4<sup>9</sup>, al ser un servicio de oncología es comprensible que se valoren pacientes GIRADS 4 así como GIRADS 5. Por lo que este hallazgo es esperado.

Al presentar esta ambigüedad con este sistema, tomamos en cuenta el índice de resistencias vasculares como punto de corte se tomo como indica el protocolo de GIRADS  $\leq 0.5$  , obteniendo una asociación favorable con tumores malignos en donde OR = 14.80 IC 95% 8.03 - 27.26 p < 0.0001, estadísticamente significativo. Coincidiendo con Amor et al, al describir el índice de resistencia vascular como un punto a considerar dentro de la categorización de tumores anexiales, por lo que su medición única es un método no invasivo adecuado para una mejor orientación diagnóstica preoperatoria de esta patología, y podríamos considerarlo un factor predictor de malignidad. Haciendo una mejor referencia para las pacientes, al ser evaluadas por personal capacitado para estos tumores ya sea un ginecólogo o un oncólogo.

Alcanzando una sensibilidad de 76%, especificidad de 81% valor predictivo positivo 78%, valor predictivo positivo de 80%. Los cuales podríamos mejorar con todo el conocimiento obtenido hasta el momento, correlacionándolo con otras variables como el marcador tumoral Ca 125 en pacientes mayores de 35 años como marca las guías internacionales <sup>7,10, 11</sup>. Migda et al hace la correlación incrementando la sensibilidad y especificidad hasta un 94%. Por lo que esto podría ser un estudio futuro.

La patología en pacientes menores de 35 años es baja su incidencia en nuestro estudio fue del 16% (42 pacientes), en donde encontramos patología maligna en 17 pacientes correspondiendo al 7% de nuestra población en estudio concordando con la literatura nacional e internacional en donde se refiere Los malignos en esta etapa de la vida, en la premenopausia son raros, y corresponden a su mayoría al cáncer de ovario germinal que representan menos del 5% de todos los tumores de ovario, tienen un alto potencial de curación, son 40 veces menos frecuentes que los tumores epiteliales de ovario.<sup>30</sup>

Dentro de los resultados histopatológicos mas frecuentes que observamos fue en patología maligna el carcinoma seroso papilar, concordando con la literatura

internacional, así como en patología benigna el endometrioma y el teratoma maduro fueron los tipos histológicos que predominaron. Al ser un servicio de oncología es de vital importancia el diagnóstico preoperatorio, por lo que somos una subespecialidad de referencia para la patología anexial con datos sospechosos de malignidad, en cuanto a estas dos entidades frecuentes a las que nos enfrentamos son grandes simuladoras de cáncer, sin embargo al comparar los índices de resistencias vasculares resulta sorprendente que en el caso de endometrioma se encuentra incrementado  $> 0.5$  encontrado una media de 0.92 IC 1.11-0.73 p 0.0001, estadísticamente significativa. Coincidiendo en el resultado con el resto de la patología benigna estos hallazgos. Por lo que corroboramos que el índice de resistencia vascular elevado mayor de 0.5 se asocia con patología benigna.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio se analizaron las medias del índice de resistencia vascular en tumores anexiales correlacionándolas con el estudio histopatológico, obteniendo una asociación positiva, al conferir mayor riesgo para patología maligna de ovario en pacientes que presenten índices de resistencia vascular bajos  $\leq 0.5$ .

En nuestro estudio en el grupo de las pacientes con índices de resistencia altos  $> 0.5$  tuvieron una asociación positiva con tumores anexiales benignos.

Calculando el riesgo en general para el índice de resistencia vascular  $\leq 0.5$  con resultado de OR = 14.80 IC 95% 8.03 - 27.26  $p < 0.0001$ , estadísticamente significativo. Así como se calculó para cada tumor maligno en el cual en los subtipos adenocarcinoma Adenocarcinoma endometriode OR = 31.08 Adenocarcinoma tipo células claras OR= 100.56 Poco diferenciado OR = 6.69 Seroso papilar OR= 27.19 todos coincidiendo con el IC 95% 1-74 – 1763 con  $p > 0.005$ .

Por lo que podemos concluir que el índice de resistencia vascular bajos  $\leq 0.5$ . es un factor predictivo de malignidad. Útil por ser accesible, y considerarse un método no invasivo para el diagnóstico preoperatorio de la patología anexial.

Se sugiere la medición del índice de resistencias vasculares como parte del protocolo de estudio del tumor anexial, y en caso de encontrar este por debajo de 0.5 realizar referencia oportuna del paciente para el manejo por un oncólogo.

## REFERENCIAS

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 Ginecol Obstet*. 2018;45(1):24-31. doi:10.1016/j.gine.2017.03.005
2. Vaccaro H, Le M, Iturra ENA. sistema de información para la evaluación ecográfica de masas anexiales en la práctica clínica GI-RADS : un estudio prospectivo , multicéntrico ,. 2011:450-455.
3. Basha MAA, Refaat R, Ibrahim SA, et al. Gynecology Imaging Reporting and Data System (GI-RADS): diagnostic performance and inter-reviewer agreement. *Eur Radiol*. 2019. doi:10.1007/s00330-019-06181-0
4. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: A multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8794-8801. doi:10.1200/JCO.2005.01.7632
5. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: Prospective validation by IOTA group. *Bmj*. 2011;342(7788):94. doi:10.1136/bmj.c6839
6. Koneczny J, Czekierdowski A, Florczak M, Poziemski P, Stachowicz N, Borowski D. The use of sonographic subjective tumor assessment, IOTA logistic regression model 1, IOTA Simple Rules and GI-RADS system in the preoperative prediction of malignancy in women with adnexal masses. *Ginekol Pol*. 2017;88(12):647-653. doi:10.5603/GP.a2017.0116
7. Randall-whitis L. PRACTICE BULLETIN Management of Adnexal. *Ultrasound*. 2007;110(1):201-214.
8. Pitta D da R, Sarian LO, Barreta A, et al. Symptoms, CA125 and HE4 for the preoperative prediction of ovarian malignancy in Brazilian women with ovarian masses. *BMC Cancer*. 2013;13:1-11. doi:10.1186/1471-2407-13-423
9. Migda M, Bartosz M, Migda MS, Kierszk M, Katarzyna G, Maleńczyk M. Diagnostic value of the gynecology imaging reporting and data system (GI-RADS) with the ovarian malignancy marker CA-125 in preoperative adnexal tumor assessment. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):1-6. doi:10.1186/s13048-018-0465-1

10. HUNN J, RODRIGUEZ GC. Ovarian Cancer. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol*. 2019;55(1):3-23. doi:10.1097/GRF.0b013e31824b4611
11. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(suppl 6):vi24-vi32. doi:10.1093/annonc/mdt333
12. Amor F, Alcázar JL, Vaccaro H, León M, Iturra A. GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: A prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(4):450-455. doi:10.1002/uog.9012
13. Khangar B, Mallya V, Khurana N, Sachdeva P, Kashyap S. Efficacy of Color Doppler Ultrasonography in Differentiation of Ovarian Masses. *J Midlife Health*. 2018;9:185-190. doi:10.4103/jmh.JMH
14. Fernando Amor, MD, Humberto Vaccaro, MD, Juan Luis Alcázar, MD, Mauricio León, MD, José Manuel Craig, MD, Jaime Martinez M, Objective. Gynecologic Imaging Reporting and Data System A New Proposal for Classifying Adnexal Masses on the Basis of Sonographic Findings Fernando. *J Ultrasound Med*. 2009;28:285-291.
15. Castellanos SH, Chapa M, Vazquez SE, Lamadrid JV. BI-RADS, C-RADS, GI-RADS, LI-RADS, Lu-RADS, TI-RADS, PI-RADS. The long and winding road of standardization. *Eur Radiol*. 2014;c-1928:1-19.
16. Cellerino A, Feiguelman L, Gómez M, Dulitzky N, Zimmerman A, Sáez D. Análisis ecográfico de las masas ováricas. 2008;(may 2007).
17. Auekitrungrueng R, Tinnangwattana D, Tantipalakorn C, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of International Ovarian Tumor Analysis simple rules and the risk of malignancy index to discriminate between benign and malignant adnexal masses. *Int J Gynecol Obstet*. 2019. doi:10.1002/ijgo.12891
18. OliveRA NikOlic, MARijANA BASTA NikOlic, AlekSANDAR SpASic MMO and, StOjANOVic San. Systematic radiological approach to utero- ovarian pathologies. 2019;(December 2018):1-15.
19. Abdullah E, Idris A, Saparon A. Diagnostic performance of the Gynecology Imaging Reporting and Data System for malignant adnexal masses. *ARPN J Eng Appl Sci*. 2017;12(10):3218-3221. doi:10.1111/ijlh.12426

20. Alcázar JL, Galán MJ, Mínguez JA, Pombo I, Castillo G. Nuevo sistema de puntuación ecográfico para el diagnóstico diferencial de las tumoraciones anexiales New ultrasonographic score for. *Progresos Obstet y Ginecol.* 2002;45(8):319-326. doi:10.1016/S0304-5013(02)75794-4
21. Yakasai I, Bappa L. Diagnosis and Management of Adnexal Masses in Pregnancy. *J Surg Tech Case Rep.* 2012;4(2):79. doi:10.4103/2006-8808.110249
22. Calderón KR. GI-RADS CLASSIFICATION AND IOTA CLASSIFICATION : COMPLEMENTARY TO ADNEXAL MASS DIAGNOSES ? 2014.
23. Jerónimo A, Rodrigues G, Vilas-Boas F, Martins GG, Bagulho A, Real C. Hydrogen peroxide regulates angiogenesis-related factors in tumor cells. *Biochem Cell Biol.* 2017;95(6):679-685. doi:10.1139/bcb-2017-0083
24. Folkman J. Tumor angiogenesis Therapeutic implications. *new Engl J off Med.* 1971;18:1182. <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.57.121304.131306>.
25. Martínez, J. D.; Herrera LA. ANGIOGÉNESIS: VEGF/VEGFRs como Blancos Terapéuticos en el Tratamiento Contra el Cáncer. *Cancerología.* 2006;1:83-96.
26. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000;407:249-257.
27. Gargi Maity, Jinia Chakraborty, Arnab Ghosh, Inamul Haque SB, Banerjee SK. Aspirin suppresses tumor cell-induced angiogenesis and their incongruity. *J Cell Commun Signal.* 2019;22. doi:10.1007/s12079-018-00499-y
28. Gregg L. Semenza. ANGIOGENESIS IN ISCHEMIC AND NEOPLASTIC DISORDERS. *Annu Rev Med.* 2003;54:17-28. doi:10.1146/annurev.med.54.101601.152418
29. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature.* 2005;438(December):967-974. doi:10.1038/nature04483
30. Gallardo-Rincón D, Ruvalcaba-Limón E, Silva-García A, et al. *Cuarto Consenso Nacional de Cáncer de Ovario.* Vol 17.; 2018. doi:10.24875/j.gamo.m18000155