



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

**CORRELACIÓN DEL ÍNDICE DE RIESGO DE MALIGNIDAD II Y EL ESTUDIO
HISTOPATOLÓGICO EN LA EVALUACIÓN PREOPERATORIA DE TUMORES
DE OVARIO .**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

PAULINA CORREA GARCIA

ASESORES

M.C. CELSO DIOGENES RAMIREZ PALACIOS

M.C. JAVIER MANCILLAS RAMIREZ

CIUDAD DE MEXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACIONES

DRA MARIA DE LOURDES CONCEPCIÓN MARTÍNEZ ZUÑIGA

Directora del Hospital de la Mujer

DRA. DENISSE ARIADNA ORTEGA GARCÍA

Jefa de la División de Enseñanza e Investigación

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS

Profesor Titular del Curso de Postgrado en Ginecología y Obstetricia

M.C. CELSO DIOGENES RAMIREZ PALACIOS

Asesor

M.C. JAVIER MANCILLAS RAMIREZ

Asesor Metodológico

DEDICATORIAS

A Dios por reinar en mi corazón y hacer de mis manos tus instrumentos.

A mis padres por hacer posible mi existencia en este universo, por su incondicional apoyo y amor; quienes formaron en mí una persona con carácter e integridad; a ti demon mayor y a ti dady, los amo .

A mis hermanas por ser la de en medio, los hijos mayores ni los menores son tan inteligentes como el de en medio gracias nana y caro .

A ti Dra. juju por ser mi más grande inspiración, Te quiero, Gracias .

A ti tía cora gracias por tanto, te quiero.

A ti cielo por estar estos 2 años entre guardias y desvelos, te amo.

A mis maestros del Hospital de la Mujer y, a todos los R más, gracias por haberme brindado minutos de su valioso tiempo para enseñarme .

A Coco por ser el mas fiel compañero y esperarme .

A mi comadre chuky -luisa lane- por todos los perritos de la resi, te quiero; a mis demás bbs Dany, Mari, Liz, Blanquita y Reyes, Gracias, a ti Argueta por solaparme y nuestras idas al cine de gordas el shopping de r 1 .

A las civiles Mava y Ana; a los perdularios, a mis hermanas Kati, Ana , Tefy por todas la risas que me sacaron en este tiempo, los quiero.

ÍNDICE

Resumen	7
Abstract	8
1. Marco teórico	9
1.1. Introducción	9
1.2. Definición	10
1.3. Patogénesis	10
1.4 . Factores asociados	14
1.5. Diagnóstico	15
1.6. Anatomía patológica	18
1.7. Diagnostico preoperatorio	18
1.8. Datos ultrasonográficos	19
1.9. Marcadores tumorales	19
1.10 Índice Riesgo Malignidad	20
2. Justificación	23
3. Hipótesis	24
4. Objetivos	25
5. Materiales y métodos	26
6. Resultados	32
7. Discusión	41
8. Conclusión	42

9 Bibliografía43

RESUMEN

Marco teorico Actualmente el cáncer de ovario ocupa el octavo lugar en incidencia y el séptimo como causa de muerte en mujeres a nivel mundial¹. Según el SEER² en los Estados Unidos de Norteamérica la tasa de incidencia es de 11.7/100,000, con una edad media de aparición de 63 años. 61% de las pacientes tiene enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. En el reporte del INEGI 2009⁴, se registraron 1,691 defunciones por cáncer de ovario (2.4% del total de muertes por cáncer). El GLOBOCAN-2012¹ reporta en México una incidencia de 3,277 casos y una mortalidad 2,105 casos, La importancia de una identificación oportuna y establecimiento de un tratamiento adecuado, genera la necesidad de usar estudios así como el índice de riesgo de malignidad para un diagnóstico adecuado y temprano teniendo como **Objetivo** Evaluar la correlación del Índice de Riesgo de Malignidad II con el estudio histopatológico en pacientes con diagnóstico de tumor anexial. **Materiales y métodos.** Se obtuvieron datos de los expedientes clínicos de pacientes operadas mediante laparotomía exploradora y con estudio histopatológico definitivo de tumor de ovario en el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud en el periodo comprendido entre el primero de septiembre de 2016 y el 30 de abril de 2017. Se hizo un análisis de correlación del índice de riesgo de malignidad 2 y el estudio histopatológico, en la que incluimos variables demográficas (edad, antecedentes heredo-familiares, antecedentes patológicos, nuligestas, tabaquismo), valores de Ca125, Ca19-9, hallazgos ultrasonográficos y el resultado histopatológico final **resultados** Se incluyeron un total de 109 pacientes que contaban con los criterios establecidos. El promedio de edad de las pacientes fue de 36.6 años \pm 12 años, con un mínimo de edad de 17 años y un máximo de 73 años. En cuanto al poder discriminatorio del Índice de Riesgo de Malignidad 2 para determinar una neoplasia maligna, se construyó una curva ROC la cual demostró un buen poder discriminatorio con un área bajo la curva de 0.9245 ($p < 0.0001$; IC95%:0.85-0.98) El mejor punto de corte para el IRM 2 fue 196.8 con una Sensibilidad del 100% y una Especificidad del 83.49%. Con un Valor Predictivo Positivo (VPP): 35% y un Valor Predictivo Negativo (VPN): 100% .

Palabras clave: índice de riesgo de malignidad II, cáncer de ovario, post menopáusicas .

Abstract.

Introduction: Currently, ovarian cancer is the eighth place in incidence and the seventh is the leading cause of death in women worldwide. According to SEER2 in the United States, the incidence rate is 11.7 / 100,000, with a mean age Of appearance of 63 years. 61% of patients have metastatic disease at the time of diagnosis In the INEGI 2009 4 report, there were 1,691 deaths from ovarian cancer (2.4% of all cancer deaths). GLOBOCAN-2012 reports an incidence of 3,277 cases and a mortality of 2,105 cases. The importance of a timely identification and establishment of an adequate treatment, generates the need to use studies as well as the risk index of malignancy for an adequate and early diagnosis. As **objective** to evaluate the correlation of the Risk Index of Malignancy II with the histopathological study in patients with diagnosis of adnexal tumor. **Materials and methods** Data were obtained from the clinical records of patients operated by exploratory laparotomy and with a definitive histopathological study of ovarian tumor in The Women's Hospital in the period between September 1, 2016 and April 30, 2017. A correlation analysis of the risk index of malignancy 2 and the histopathological study were done, in which We included demographic variables (age, heredo-famili Ares, pathologic history, nulligests, smoking), Ca125, Ca19-9, ultrasonographic findings and the final histopathological result. **Results and conclusions:** A total of 109 patients with established criteria were included. The mean age of the patients was 36.6 years \pm 12 years, with a minimum age of 17 years and a maximum of 73 years. Regarding the discriminatory power of the Malignancy Risk Index 2 to determine a malignant neoplasm, a ROC curve was constructed which demonstrated good discriminatory power with an area under the curve of 0.9245 (p <0.0001; 95% CI: 0.85-0.98) The best cutoff for IRM 2 was 196.8 with a 100% Sensitivity and a Specificity of 83.49%. With a Positive Predictive Value (VPP): 35% and a Negative Predictive Value (NPV): 100%. .

Key words: Risk Index of Malignancy II, a malignant neoplasm, postmenopause.

I.- MARCO TEORICO

1.1 Introducción

El cáncer de ovario ocupa el octavo lugar en incidencia y el séptimo como causa de muerte en mujeres a nivel mundial¹. Según el SEER² en los Estados Unidos de Norteamérica la tasa de incidencia es de 11.7/100,000, con una edad media de inicio de 63 años. 61% de las pacientes tiene enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

En México en el reporte del INEGI 2009⁴, se registraron 1,691 defunciones por cáncer de ovario (2.4% del total de muertes por cáncer). El GLOBOCAN-2012¹ reporta en México una incidencia de 3,277 casos y mortalidad 2105 casos.

La incidencia del cáncer de ovario a nivel mundial muestra una importante variación geográfica. Los países en desarrollo presentan el menor índice de incidencia. En la Unión Europea se estima que en el año 2008 se diagnosticó cáncer de ovario a un total de 45300 mujeres. La probabilidad general de una mujer de la Unión Europea de desarrollar cáncer de ovario en algún momento de su vida oscila entre 0.64% y 1.6%. Aproximadamente la mitad de las mujeres a las que se les diagnostica cáncer de ovario tienen 60 años o más de edad. Los dos subtipos principales de cáncer de ovario no epitelial menos comunes se producen en mujeres más jóvenes. Los tumores de las células germinales se diagnostican principalmente durante las dos primeras décadas de vida, mientras que los tumores de los cordones sexuales son más comunes entre mujeres adultas. Los tumores de la granulosa de tipo adulto se diagnostican a una edad media de 50 años y el 90% de los casos del tipo juvenil se produce antes de la pubertad; los tumores de las células de Sertoli-Leydig se detectan principalmente en mujeres de menos de 40 años¹⁰.

1.2 Definición

El cáncer de ovario se forma en los tejidos de los ovarios, que son los órganos reproductivos femeninos donde se forman los óvulos y se producen las hormonas femeninas. Los cánceres de ovario que se originan en las células de la superficie del epitelio del ovario se denominan cáncer epitelial de ovario (CEO) o carcinomas del ovario; los que se originan en otros tejidos dentro del ovario se conocen como cáncer de ovario no epitelial. Ambos términos hacen referencia a un grupo muy diverso de distintos subtipos de cáncer de ovario.

El tipo más frecuente de cáncer de ovario es el epitelial, que representa aproximadamente un 90% de los tumores primarios de ovario. En el grupo de los cánceres no epiteliales menos comunes destacan dos subtipos: los tumores malignos de células germinales y los tumores de los cordones sexuales¹⁰.

1.3 Patogénesis

Ha sido aceptado clásicamente que el origen del carcinoma ovárico se encuentra en la transformación maligna del epitelio que recubre los quistes de inclusión derivados de la ovulación existen datos estadísticos que han confirmado que por cada año de ovulación aumenta 6% el riesgo de padecer CEO. Por otro lado, se ha observado que el uso de anticonceptivos orales confiere un efecto protector.^{5,4,6}

En la actualidad se pretende clasificar al CEO de acuerdo a su estructura morfológica y molecular, resultando así las diferentes variedades histológicas (seroso, mucinoso, endometriode, células claras) y las diferentes mutaciones y los patrones moleculares más

frecuentes (p53, Kras). De esta manera se han agrupado en el grupo I que comprende a los tumores de bajo riesgo y el grupo II de los tumores de alto riesgo.^{5,6}

Los tumores del grupo I representan el 25% de los CEO e incluyen a los tumores serosos papilares de bajo grado, los endometrioides de grado 1 y 2 a los mucinosos. Son tumores genéticamente estables que comparten la mutación Kras en el 60-70%, tienen una edad de presentación temprana y respuesta baja al tratamiento con platino.^{5,6}

Los tumores del grupo II representan el 75% de los CEO e incluye a los tumores de alto grado o indiferenciados. Son tumores genéticamente inestables con más del 80% de mutaciones para p53, que les confiere un perfil agresivo, con edad de presentación tardía, debut clínico en etapas avanzadas y sensibles al tratamiento con platino^{5,6}.

Hasta hoy se desconocen las causas del cáncer de ovario. El término cáncer de ovario hace referencia a un grupo muy diverso de tumores malignos del ovario, y la causa de estos distintos tipos de tumores puede variar.

Se han identificado algunos factores de riesgo y algunos de estos factores son específicos de determinados subtipos de cáncer de ovario.

Sin embargo, en muchos casos no se detecta ningún factor de riesgo en pacientes que presentan la enfermedad. Un factor de riesgo aumenta el riesgo de aparición de cáncer, pero no es necesario ni suficiente para que aparezca la enfermedad, por lo que no se considera una causa directa.¹⁰

Algunas mujeres con uno o más de estos factores de riesgo nunca desarrollarán cáncer de ovario, mientras que otras mujeres sin ninguno de estos factores de riesgo sí lo padecerán.¹⁰

Hasta un 90% de los casos de cáncer de ovario se consideran cáncer de ovario novo, es decir, que no están relacionados con mutaciones genéticas hereditarias.¹⁰

El riesgo de desarrollar una forma esporádica de cáncer de ovario depende principalmente del total de ciclos de ovulación que hayan tenido lugar en los ovarios durante la edad reproductiva de una mujer. Un ciclo de ovulación es el resultado de la estimulación mensual del ovario por las hormonas hipofisarias, que conduce a la producción de un óvulo (ovulación).¹⁰

El total de ciclos de ovulación que se produce en los ovarios de una mujer entre la menarquía y la menopausia (los años reproductivos) equivale al número de ciclos de ovulación durante la vida. Se cree que la estimulación repetitiva de los tejidos del ovario durante los ciclos de ovulación aumenta el riesgo de daño del ADN de las células, que puede causar el cáncer.¹⁰

Según esta teoría, los factores de riesgo de este tipo de cáncer de ovario son:

- La edad. Se piensa que con la edad los cambios en el ADN de los tejidos de los ovarios se acumulan y, por lo tanto, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de ovario. En general, la incidencia de cáncer de ovario aumenta con cada década de vida. La edad media de las mujeres a las que se les diagnostica cáncer de ovario es de unos 60 años. La incidencia disminuye ligeramente después de los 80 años.¹⁰
- Los antecedentes familiares de cáncer de ovario o de mama son otro factor de riesgo importante para desarrollar cáncer de ovario. Esto se explica porque hasta un 10% de las pacientes con cáncer de ovario han heredado una mutación genética que puede ser la causa del cáncer en los ovarios. Una mutación genética es una variación de la estructura normal del ADN de un gen.¹⁰
- Algunas mutaciones producen un gen defectuoso que puede causar cáncer. Las mutaciones en las células destinadas a convertirse en óvulos o en esperma (las llamadas células germinales) se transmiten de padres a hijos. En el caso del cáncer de ovario epitelial, determinados subtipos se relacionan con mutaciones bien estudiadas, como las mutaciones BRCA1 y BRCA2.¹⁰

En general, se cree que el riesgo de una mujer de padecer cáncer de ovario se multiplica por tres si tiene un pariente de primer grado (madre, hija o hermana) que haya desarrollado este tipo de cáncer. El riesgo es aún más alto si la persona tiene más de un pariente de primer grado con antecedentes de cáncer de ovario.¹⁰

Las mujeres judías de origen ashkenazi tienen un riesgo especialmente alto de heredar una mutación que les predisponga a desarrollar cáncer de ovario: de entre todas las pacientes con cáncer de ovario, hasta 40% de las mujeres judías ashkenazíes desarrollan la mutación BRCA1 o BRCA2, mientras que en otras mujeres con cáncer de ovario el porcentaje es de 10%.¹⁰

Estas mutaciones también están asociadas a un riesgo mayor de cáncer de mama. En general, entre las mujeres con la mutación BRCA1, el riesgo estimado de desarrollar cáncer de ovario en algún momento de su vida oscila entre un 26% y un 54%, mientras que para las mujeres con la mutación BRCA2 este riesgo desciende a un 10%-23%.¹⁰

- Los antecedentes personales de cáncer de mama antes de los 50 años de edad o un antecedente familiar (más allá de los parientes de primer grado) de cáncer de ovario, de mama, de endometrio o de colon también están relacionados con un riesgo más alto de desarrollar cáncer de ovario.¹⁰
- Maternidad. El número de hijos que ha tenido una mujer es un marcador importante de riesgo para cáncer de ovario. Las mujeres que no tienen hijos tienen un riesgo dos veces superior a desarrollar cáncer de ovario que las mujeres con hijos. El riesgo de padecer cáncer de ovario disminuye con cada embarazo, aunque deja de disminuir a partir del quinto.
Durante el embarazo, la ovulación se detiene temporalmente. Se cree que la reducción del número de ciclos de ovulación durante la vida reduce el riesgo de

desarrollar cáncer de ovario. Además, también se cree que el embarazo puede ayudar a los ovarios a liberar células premalignas.¹⁰

- Raza. Las mujeres de raza blanca tienen entre 30% y 40% más riesgo de desarrollar cáncer de ovario que las mujeres de raza negra o hispánica. Esta diferencia racial todavía no se ha podido explicar. Se cree que las diferencias en el número de hijos y la frecuencia de las intervenciones quirúrgicas ginecológicas entre las diferentes razas podrían influir.¹⁰

1.4 Otros factores asociados con menor riesgo de padecer cáncer

- Antecedentes reproductivos fuertes. Como se explica más arriba, el riesgo de desarrollar cáncer de ovario disminuye con cada parto, hasta un máximo de cinco. La reducción del total de ciclos de ovulación y la mayor liberación de células premalignas podrían explicar este efecto protector.¹⁰
- La lactancia tiene un efecto protector contra el desarrollo de cáncer de ovario, seguramente relacionado con el hecho de que la lactancia detiene la ovulación y por ende reduce el número de ciclos de ovulación durante la vida de una mujer.¹⁰
- La píldora anticonceptiva elimina la ovulación y, por tanto, también ejerce un efecto protector. El consumo a largo plazo de este tipo de anticonceptivo puede reducir el riesgo de cáncer de ovario hasta un 50%. Además, la protección se prolonga durante más de 30 años desde la última ingesta del anticonceptivo.¹⁰

- Cirugía ginecológica. Tanto la ligadura de las trompas uterinas como la histerectomía están relacionadas con una reducción significativa del riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Todavía no se conoce el motivo, pero se cree que estos procedimientos quirúrgicos disminuyen el suministro de sangre a los ovarios y su función ovulatoria, reduciendo el total de ciclos de ovulación durante la vida, y con ello el riesgo de desarrollar cáncer de ovario.¹⁰
- Ooforectomía. La extirpación de los ovarios reduce significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de ovario.¹⁰

Se sospecha que hay otros factores que están asociados con un mayor riesgo de cáncer de ovario, pero no hay suficiente evidencia de ello:

- Se cree que determinados fármacos para la fertilidad pueden influir en el desarrollo del cáncer de ovario, aunque la evidencia no es concluyente.¹⁰
- Algunos estudios sugieren que la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos entre las mujeres posmenopáusicas, cuando se administra durante periodos superiores a 10 años, puede estar relacionada con un aumento del riesgo de padecer cáncer de ovario. Sin embargo, esta conclusión todavía no ha sido confirmada. Se cree que el aumento del riesgo puede disminuir en cuanto se interrumpe el tratamiento.¹⁰
- También se cree que el uso de talco en la zona genital puede influir en el riesgo a desarrollar cáncer de ovario. El talco puede llegar a los ovarios a través del tracto reproductivo e irritar el epitelio del ovario. Sin embargo, las evidencias sobre la relación entre el uso de polvos de talco y cáncer de ovario no son definitivas¹

- 1.5 *Diagnostico*

En toda paciente con una lesión anexial palpable a la exploración física, lesión anexial compleja como hallazgo por imagen o síntomas y signos como distensión abdominal, ascitis, plenitud prdial temprana o síntomas urinarios deberá realizarse una historia clínica detallada en búsqueda de historia familiar de carcinoma mamario y/o ovárico, exploración física completa, exámenes de rutina, telerradiografía de tórax, US/CT abomino-pélvico según sea la indicación y determinación de Ca125/ y Ca19.9⁶.

La cirugía etapificadora de ovario (rutina de ovario) es el estándar de oro para el diagnóstico definitivo, etapificación y tratamiento de las etapas tempranas del CEO. En el caso de enfermedad diseminada a la cavidad abdominal el término será cirugía citorreductora.

La rutina de ovario incluye muestreo de ascitis o lavado peritoneal, exploración sistemática de la cavidad abdominal, histerectomía total y salpingooforectomía bilateral, muestreo peritoneal y linfadenectomía pélvica sistemática con muestreo paraaórtico⁵. Se realizará apendicectomía en tumores de estirpe mucinosa, de alto grado o aquellos que infiltran directamente el apéndice.^{6,7}

La cirugía preservadora de fertilidad será realizada sólo en pacientes jóvenes con deseos de paridad, estadio IAG1 c histología no epitelial.

Los criterios de reseabilidad preoperatorios más usados para una citorreducción en etapas avanzadas son los publicados por Nelson en 1993: engrosamiento del epiplón mayor con involucro del bazo, enfermedad >2cm en el mesenterio, superficie hepática, diafragma y transcavidad de los epiplones, afectación ganglionar paraaórtica, implantes pericárdicos o pleurales, ascitis masiva y valores de Ca125 >1000 U/mL.^{6,7}

Los criterios transquirúrgicos asociados a citorreducción subóptima son: infiltración de vasos mesentéricos, trígono vesical y linfadenopatía con infiltración mural de los vasos pélvicos o retroperitoneales.^{6,7}

Posterior a la rutina de ovario se establece la estadificación de del cáncer de ovario, como lo ha establecido la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)

Estadio I limitado a ovario	Estadificación anatomopatológica final FIGO
1 ^a	Tumor limitado a un ovario capsula intacta ausencia de tumor en la superficie ovárica ausencia de células malignas en la ascitis o en lavado peritoneal
1b	Tumor limitado a ambos ovarios capsulas intactas ausencia de tumor en la superficie ovárica ausencia de células malignas en la ascitis
1c	Tumor limitado a uno o ambos ovarios capsula rota tumor en superficie ovárica presencia de células malignas en la ascitis o lavados
Estadio II ambos ovarios con extensión pélvica	
IIa	Extensión o implantes en el útero o trompas de Falopio ausencia de células malignas en la ascitis o lavado peritoneal
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos ausencia de células malignas en la ascitis o en lavado peritoneal
IIC	Extensión pélvica y o implantes estadio

	IIA O B células malignas en ascitis o lavado peritoneales
Estadio III	Ambos ovarios fuera de la pelvis mets ganglionares regionales mets hepáticas

IIIA	Metastasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis tumor no macroscópico
IIIB	Metastasis macroscópica peritoneal fuera de pelvis igual a menor a 2 cm
IIIC	Metástasis macroscópica peritoneal mayor a 2 cm o en ganglios regionales
Estadio IV	Metástasis a distancia uno o ambos ovarios derrame pleural , metástasis a parenquima hepático

1.6 Anatomía patológica

El diagnóstico definitivo de cáncer de ovario lo establece el médico especialista en anatomía patológica tras analizar por el microscopio el tumor del ovario o un implante que le ha remitido el cirujano.

Más del 90% de los cánceres de ovario son de origen epitelial. Existen varios subtipos de cáncer epitelial de ovario que se denominan: serosos, endometrioides, de células claras, mucinosos, indiferenciados. Según el grado de diferenciación se clasifican en: bien diferenciados o grado 1, moderadamente diferenciados o grado 2 y pobremente diferenciados o grado 3. El grado de diferenciación se determina por la apariencia de las células pues aquellas con apariencia más madura con formación de estructuras

glandulares son bien diferenciadas, y las células de aspecto más agresivo y menos diferenciadas son de alto grado o grado 3.¹⁹

1.7 Diagnóstico preoperatorio

El primer abordaje quirúrgico es el momento en el cual se define la evolución y los resultados terapéuticos en una paciente portadora de cáncer de ovario. Diversos autores han señalado la importancia del abordaje por la vía adecuada y por parte del equipo mejor entrenado para este tipo de pacientes^{13,15}.

Por otro lado, la incidencia relativamente elevada de la masa anexial como indicación quirúrgica y la cada vez más frecuente disponibilidad de recursos para el abordaje laparoscópico de estas pacientes, generan la inquietud por encontrar elementos que permitan predecir adecuadamente el riesgo de hallazgo de patología maligna durante la intervención¹⁴.

1.8 Datos ultrasonográficos

Actualmente el ultrasonido (USG) es una técnica que proporciona información precisa, capaz de detectar tumores anexiales con una sensibilidad de 88-100% y una especificidad de 62-96% si se realiza por un experto en el área. La mayoría de masas ováricas en pacientes premenopáusicas son de origen benigno y pueden ser adecuadamente caracterizadas por USG. Observar una masa sólida es un dato de mayor peso para sospecha de malignidad; otros datos de sospecha de malignidad es la presencia de septos en mayor número y con engrosamiento irregular $\geq 2\text{mm}$, flujo elevado al aplicar la función Doppler, en el que se presentan índices de resistencia y pulsatilidad bajos con velocidades de flujos elevados, presencia de ascitis mayor a 15 mm y el aumento de tamaño en el seguimiento de masas anexiales por USG¹¹.

1.9 Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales no son nuevos en la práctica médica si se tiene en cuenta que su historia se remonta a mediados del siglo XIX, cuando Henry Bence-Jones informó la precipitación de una proteína en la orina acidificada de un paciente con mieloma múltiple^{8,12}, describiendo el primer marcador tumoral^{9,10,12} que se conoce con su nombre: proteína de Bence-Jones, aún vigente en la práctica clínica.

El marcador tumoral, también denominado marcador biológico o biomarcador, se define como una molécula, una sustancia o un proceso que se altera cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición precancerosa o un cáncer, detectable mediante una prueba de laboratorio en sangre, en líquidos orgánicos o en tejidos^{4,12}.

Los marcadores tumorales se producen por el tumor mismo como la gonadotropina coriónica en el coriocarcinoma o como respuesta a la lesión tumoral en el tejido circundante como el antígeno carcinoembrionario en el cáncer de mama^{4,12}. También se pueden considerar como marcadores tumorales las células malignas circulantes que pueden ser observadas en estudios de sangre periférica como fue descrito desde 1961¹².

En el cáncer de ovario se ha utilizado el CA-125 solo o combinado con otros marcadores tumorales como el CA-15.3 y el TAG-72.3) u otros procedimientos, como ultrasonido transvaginal, para aumentar la sensibilidad y la especificidad, con excelentes resultados¹².

En el diagnóstico diferencial de malignidad el CA-125 es particularmente útil en mujeres posmenopáusicas y se recomienda que las pacientes con un nivel por encima de 35U/L deben ser remitidas al cirujano para una laparotomía exploratoria que incluya muestras de ganglios, omentectomía y cirugía citoreductora¹².

En las mujeres premenopáusicas con masas pélvicas, el CA-125 es menos útil debido a que el marcador tumoral frecuentemente se eleva en estas pacientes en condiciones benignas tanto ginecológicas como no ginecológicas¹²

1.10 Índice de Riesgo de Malignidad

En el año 1990 Jacobs y colaboradores publican acerca de un Índice de riesgo de malignidad que incorpora características ultrasonográficas del tumor anexial, niveles séricos de Ca-125 y estado menopáusico de las pacientes al momento del diagnóstico con la finalidad de predecir con precisión la malignidad o benignidad del tumor¹⁶. Tingulstad et al.⁶ desarrollaron el índice de riesgo de malignidad II en 1996¹⁷.

En el año 1996 se publica el estudio Índice de riesgo de malignidad II (IRM II), como una modificación al Índice de riesgo de malignidad de Jacobs; el índice de riesgo de malignidad II fue más sensible que el índice de riesgo de malignidad I de Jacobs, con una sensibilidad del 78%, una especificidad de 92%¹⁸. Este IRMII se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{IRM II} = \text{U} \times \text{M} \times \text{Ca125}$$

En esta fórmula **U** representa el índice ultrasonográfico, donde las características de los tumores anexiales multiloculares, con presencia de áreas sólidas, lesiones bilaterales, presencia de ascitis o presencia de metástasis intraabdominales son categorizadas con un punto cada una, si presenta dicha característica. Dos o más características tendrán un valor de 4 y la ausencia de todos los hallazgos sugestivos de malignidad se tomará como 1. M representa el estado menopáusico, un punto para premenopáusicas y 4 puntos para posmenopáusicas, definiendo como postmenopáusicas a las pacientes en las que hubo transcurrido al menos un año desde la última menstruación o a las mayores de 50 años previamente hysterectomizadas. El valor de Ca-125 se aplica directamente a la ecuación.

Un valor de IRM II ≥ 200 indica alto riesgo de malignidad.

La finalidad en la evaluación diagnóstica de los tumores anexiales es excluir la posibilidad de que se trate de un proceso maligno. El índice de riesgo de malignidad II, identifica a pacientes con alto riesgo de presentar cáncer de ovario. Es de interés revisar críticamente los exámenes diagnósticos disponibles en la práctica clínica y quirúrgica en el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud en la atención de pacientes con tumores de ovario, evaluando la aplicabilidad del Índice de riesgo de malignidad en la evaluación preoperatoria de estas pacientes.

II.-Justificación

La sospecha de malignidad de un tumor anexial conduce a preparativos complejos que necesariamente elevarán el costo de la intervención y similar efecto tendrá la conversión por hallazgo inesperado de patología maligna en el curso de una cirugía inicialmente concebida de acceso mínimo aún con cirujanos entrenados en el manejo de la paciente oncoginecológica^{13,14}.

La sospecha injustificada de malignidad implicará a veces la innecesaria referencia de la paciente a centros hospitalarios de mayor complejidad, con las consecuencias económicas y psicológicas imaginables. Por otro lado, pueden ser devastadoras las consecuencias del abordaje quirúrgico efectuado por profesionales no entrenados adecuadamente para tratar una masa anexial maligna, pensado esto en términos no solo médicos sino también económicos y legales.

Como se ha comentado previamente el primer abordaje quirúrgico es el momento en el cual se define la evolución y los resultados terapéuticos en una paciente portadora de cáncer de ovario. Diversos autores han señalado la importancia del abordaje por la vía adecuada y por parte del equipo mejor entrenado para este tipo de pacientes^{13,15}. Estos hechos generan la inquietud por encontrar elementos que permitan predecir adecuadamente el riesgo de hallazgo de patología maligna durante la intervención quirúrgica que se realice.

III.- HIPOTESIS

Correlación del índice de riesgo de malignidad II y el estudio histopatológico en la evaluación preoperatoria de tumores de ovario y su aplicabilidad en el hospital de la mujer ss. CDMX.

IV .- OBJETIVOS

4.1.- *Objetivo general*

- Evaluar la correlación del Índice de Riesgo de Malignidad II con el estudio histopatológico en pacientes con diagnóstico de tumor anexial .

4.2.- *Objetivos específicos*

- Evaluar la disponibilidad de los estudios de ultrasonido con reporte de acuerdo a las características requeridas para usarse en el Índice de riesgo de malignidad II.
- Evaluar la aplicabilidad del Índice de riesgo de malignidad II para el diagnóstico preoperatorio del cáncer de ovario epitelial en el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud , dependiendo del resultado de correlación que se encuentre en el presente estudio .
- Proponer el uso rutinario del Índice de riesgo de malignidad II en el diagnóstico preoperatorio de sospecha de cáncer de ovario para decidir si la cirugía se realizará por Especialistas en Ginecología o Especialistas en Cirugía Oncológica.

V.- MATERIAL Y METODOS

5.1.-Tipo y diseño del estudio

Observacional, transversal, analítico de tipo prueba diagnóstica.

5.2.- Universo

Todas las pacientes operadas mediante laparotomía exploradora y con estudio histopatológico definitivo de tumor de ovario en el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud.

5.3.- Periodo de tiempo

1ero septiembre 2016 al 30 abril 2017 .

5.4.- Muestra

Por tratarse de un estudios en el cual se trata del total de pacientes en un periodo de estudio no se requiere cálculo de muestra.

5.5.- Criterios de inclusión

- Todas las pacientes operadas mediante laparotomía exploradora y con estudio histopatológico definitivo de tumor de ovario en el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud en el periodo comprendido entre el primero de septiembre de 2016 y el 30 de abril de 2017.
- Pacientes que cuenten con expediente en que exista la información requerida para implementar la fórmula del Índice de riesgo de malignidad II.
- Pacientes en cuyo expediente exista reporte del estudio histopatológico definitivo que confirme la presencia de tumor de ovario maligno o benigno.

5.6.-Criterios de exclusión

- Pacientes en cuyo expediente no exista la información requerida para desarrollar la fórmula del Índice de riesgo de malignidad II y el reporte del estudio histopatológico definitivo en relación a tumor de ovario maligno o benigno.

5.7.- Metodología

Se recolectarán en una base de datos las variantes del estudio en relación a las características ultrasonográficas del tumor de ovario, el estado menopáusico de las pacientes y los valores séricos de CA-125, y finalmente el resultado del estudio histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica.

Secundariamente se obtendrán datos relativos a antecedentes ginecológicos y reproductivos de las pacientes, uso de anticonceptivos hormonales orales, enfermedades

concomitantes como diabetes mellitus e hipertensión arterial y antecedentes heredofamiliares para cáncer de ovario.

Se desarrollará la fórmula de IRM II y se correlacionará con el resultado histopatológico

5.8.- Variables

Variable	Definición Operacional	Categoría	Unidades de Medición
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Cuantitativa discontinua	Años
Antecedente heredo familiar de cáncer	Antecedente de cáncer en familiares de primer grado	Cualitativa Nominal	La presencia de esta enfermedad en su familia o su ausencia
Estado menopáusico	El cese de estados hormonales en el ovario	Cualitativa Nominal	Premenopáusico Postmenopáusico
Antecedentes patológicos de cáncer	Antecedente de cáncer	Cualitativa Ordinal	Cáncer previo
Nuligesta	Ausencia Gestación	Cualitativa Ordinal	Si o no
IMC	Indice de masa corporal	Cualitativa Ordinal	1 por debajo de 18.5 2 de 18.5 a 24,9 3 25 a 29,9 4 30 a 34,9 5 de 35 a 39,9 6 más 40
DM2, HAS	Presencia de diabetes presencia de has	Cualitativa Ordinal	La presencia de este o su ausencia La presencia de este o su ausencia

Uso de hormonales	Uso de hormonales	Cualitativa nominal	El uso de homonales
Ca 125 , CA 19,9 AFP , ACE , hgc frac b , DHL	Marcadores tumorales replicados	Cuantitativa ordinal	
Quiste multilocular	Datos ultrasonográficos de malignidad	Cualitativa Nominal	La presencia de este o su ausencia
Areas solidas	Datos ultrasonográficos de malignidad	Cualitativa Nominal	La presencia de este o su ausencia
Metastasis	Datos ultrasonográficos de malignidad	Cualitativa Nominal	La presencia de este o su ausencia
Ascitis	Datos ultrasonográficos de malignidad	Cualitativa Nominal	La presencia de este o su ausencia
Lesion bilateral	Datos ultrasonográficos de malignidad	Cualitativa Nominal	La presencia de este o su ausencia
Pared	Datos ultrasonográficos de malignidad	Cuantitativa ordinal	Pared Delgada o gruesa
Septos	Datos ultrasonográficos de malignidad	Cualitativa Nominal	La presencia de este o su ausencia
IRM1	Indice de riesgo de malignidad 1	Cuantitativa ordinal	
IRM2	Indice de riesgo de malignidad 2	Cuantitativa ordinal	

GIRADS	Clasificación datos ultrasonográficos de malignidad GIRADS	Cuantitativa ordinal	<p>1 normal</p> <p>2 benigno</p> <p>3 sugerente de benignidad</p> <p>4 sospechoso de malignidad</p> <p>5 alta probabilidad de malignidad</p>
--------	--	----------------------	--

5.9.- *Análisis estadístico .*

Se obtuvieron datos de los expedientes clínicos de pacientes operadas mediante laparotomía exploradora y con estudio histopatológico definitivo de tumor de ovario en el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud en el periodo comprendido entre el primero de septiembre de 2016 y el 30 de abril de 2017.

Se hizo un análisis de correlación del índice de riesgo de malignidad 2 y el estudio histopatológico, en la que incluimos variables demográficas (edad, antecedentes heredo-familiares, antecedentes patológicos, nuligestas, tabaquismo), Ca125, Ca19-9, hallazgos ultrasonográficos y el resultado histopatológico final.

Se analizaron los parámetros según el tipo de variable, estudio de normalidad (prueba de Skewness/Kurtosis) y distribución paramétrica; con la prueba chi cuadrada, prueba exacta de Fisher o el test de Wilcoxon. Se calculó la sensibilidad y especificidad del IRM 2, asimismo se construyó una curva ROC (Curvas de Característica Operativa del Receptor) para determinar su validez.

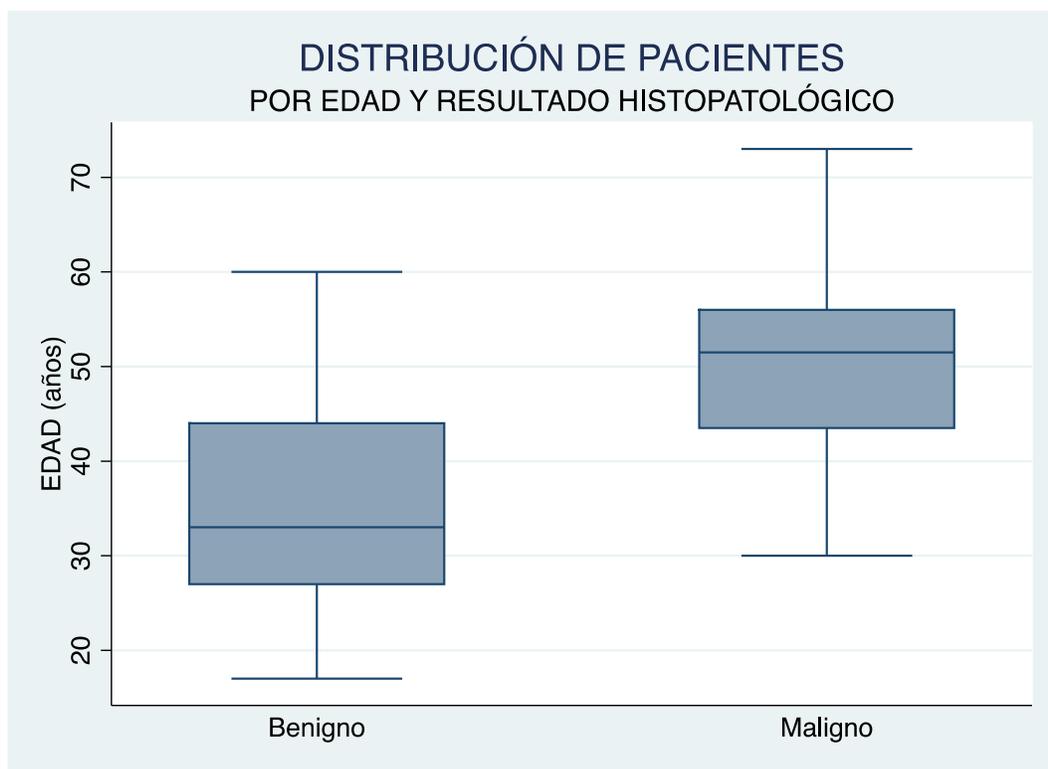
Los cálculos se realizaron con un nivel de confianza del 95%, se consideró como estadísticamente significativo $p < 0.05$. Se utilizó el programa estadístico Stata/IC 12.1 para MAC.

VI.- RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 109 pacientes que contaban con los criterios establecidos.

El promedio de edad de las pacientes fue de 36.6 años \pm 12 años, con un mínimo de edad de 17 años y un máximo de 73 años. En el grupo de los tumores benignos tuvieron una media de edad de 35 años y en el grupo de los tumores malignos una media de 50 años; con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.0005$). (ver figura 1).

FIGURA 1



Del total de pacientes estudiadas (n=109) el 93% de los tumores fueron benignos y el 7% fueron malignos. El cistoadenoma fue el tumor de mayor frecuencia (35%).

FIGURA 2

<u>1. Diagnósticos histopatológicos</u>		
	Frecuencia	Porcentaje
<u>Tumores Malignos</u>		
Carcinoma epitelial	8	7%
<u>Tumores benignos</u>		
Geminales	16	15%
Cistoadenoma	38	35%
Endometrioma	23	21%
Paratubárico	22	20%
Tuberculosis	1	1%
Mesenterio	1	1%

FIGURA 3

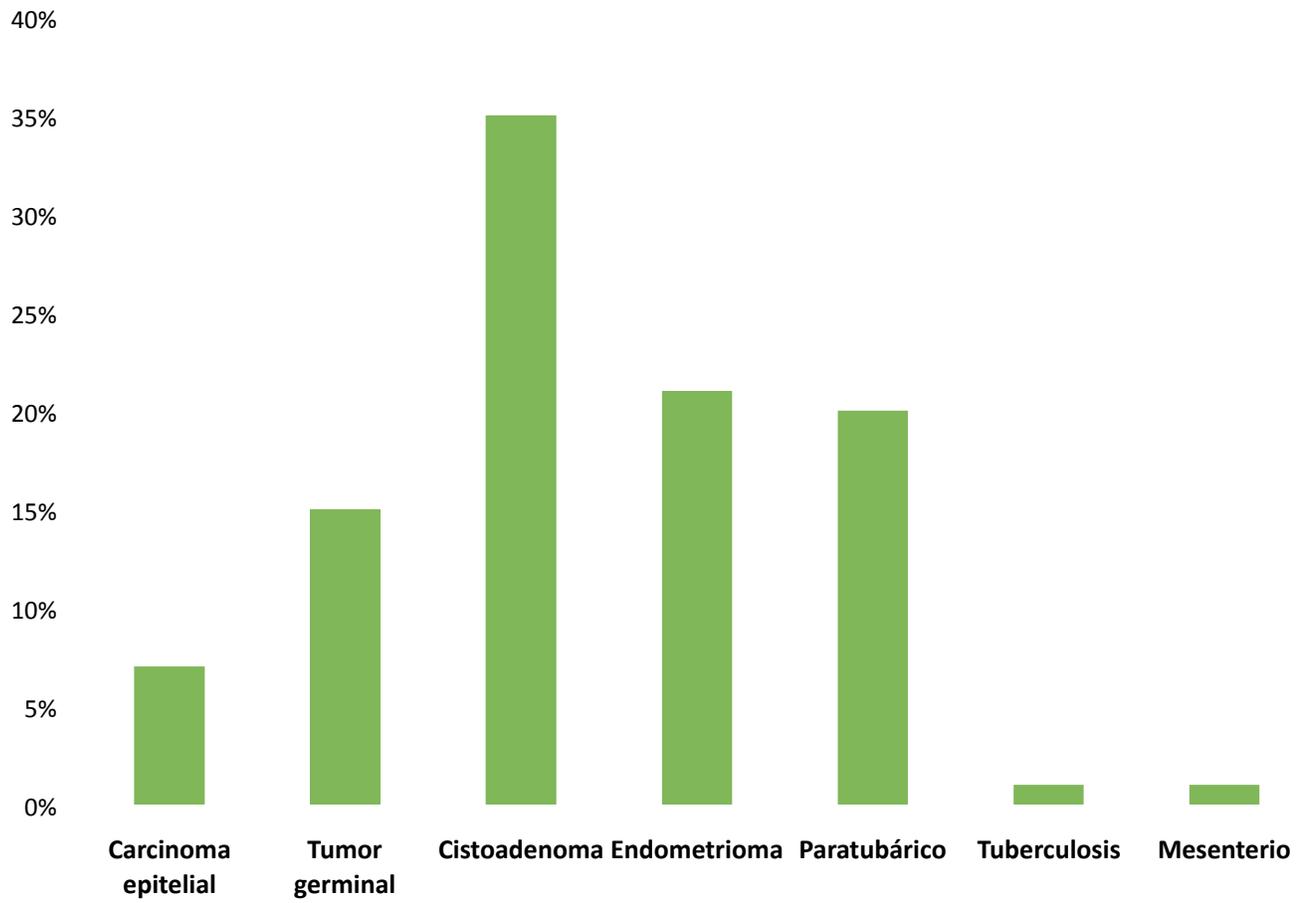


FIGURA 4

1. TABLA: CARACTERÍSTICAS GENERALES							
	TOTAL		TUMORES BENIGNOS		TUMORES MALIGNOS		<u>Valor de p</u>
N	n	%	n	%	n	%	
Edad (años-media)	36		35		50		0.0005
Antecedente Heredo-Familiares: Cáncer	37	34%	32	32%	5	62%	0.077
Antecedente patológico: Cáncer	1	1%	1	1%	0	0%	0.778
Nuligesta	36	33%	33	33%	3	37.5%	0.780
Tabaquismo	20	18%	19	19%	1	12.5%	0.658
Tratamiento hormonal	18	16.5%	17	17%	1	12.5%	0.751
Diabetes Mellitus 2	6	5.5%	4	4%	2	25%	0.012
Hipertensión arterial	7	6%	4	4%	3	37.5%	0.0002
Estado premenopáusico	88	81%	86	98%	2	2%	
Estado posmenopáusico	21	19%	15	71%	6	28.5%	<0.05

El estado posmenopáusico se presentó en el 19% de las pacientes. El 28.5% de las pacientes posmenopáusicas presentaron patología maligna versus las pacientes premenopáusicas que solo desarrollaron patología maligna en el 2%; con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (figura 4)

Los valores del Índice de Riesgo de Malignidad II fueron significativamente más altos en el grupo de tumores malignos que en benignos (419 vs 48; $p < 0.0001$); y los mayores valores correspondieron a las mujeres postmenopáusicas con neoplasia maligna. (Figura 5).

Figura 5 DISTRUBUCIÓN DE LAS PACIENTES POR EL RESULTADO DE ÍNDICE DE RIESGO DE MALIGNIDAD II

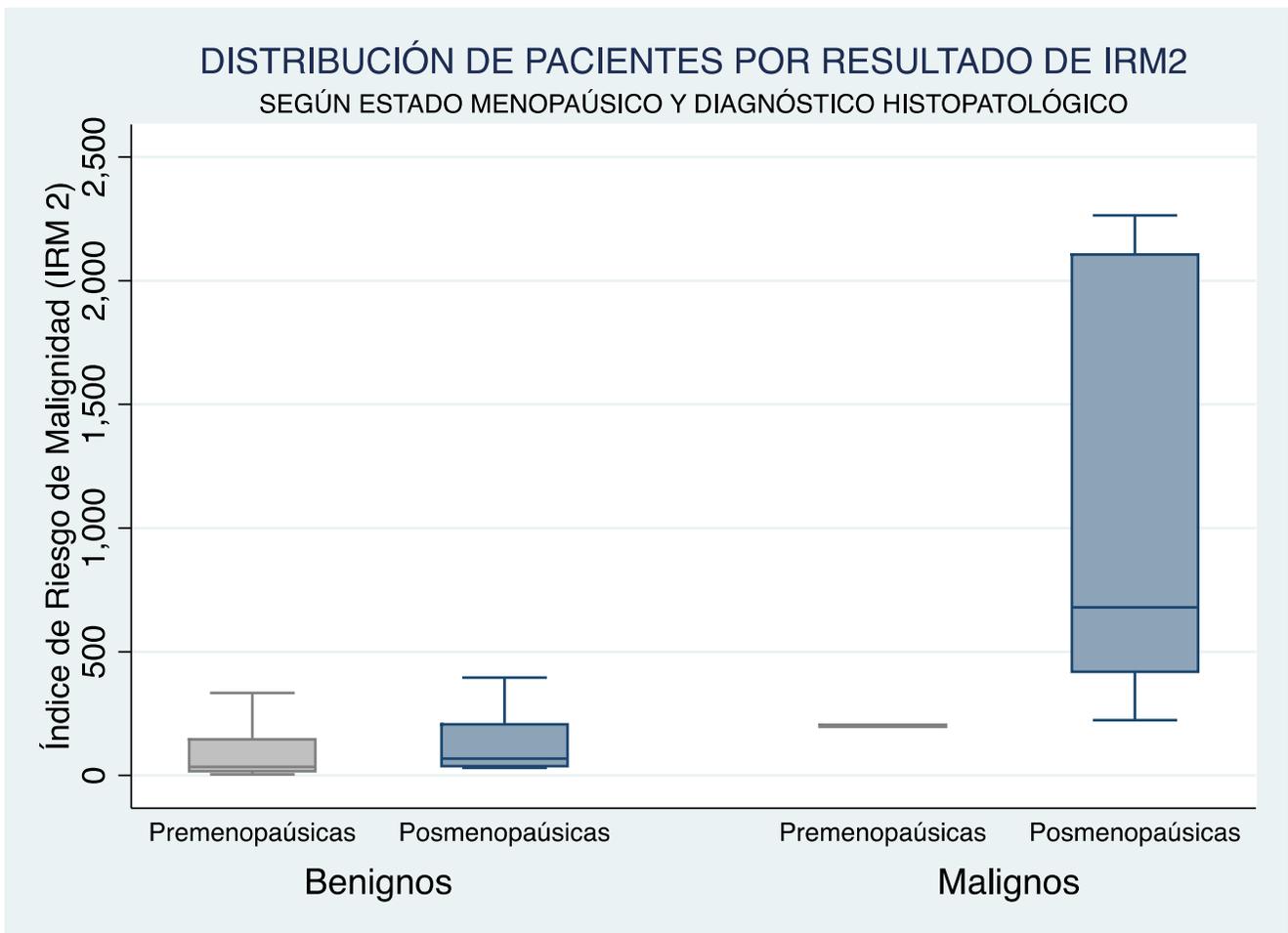


FIGURA 6

1. RESULTADO DE PREDICTORES DE MALIGNIDAD							
	TOTAL		TUMORES BENIGNOS		TUMORES MALIGNOS		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
N	109	100%	101	93%	8	7%	
Índice de Riesgo de Malignidad 2 (mediana)	54.6		48		419		0.0001
Ca 125 (mediana)	24.5		22		136.5		0.007
Ca 19-9 (mediana)	6.8		6.8		6.5		0.981
AFP (mediana)	2.3		2.3		3		0.203
DHL (mediana)	297		294		305		0.241
ACE (mediana)	1.1		1.1		3		0.044

En cuanto al poder discriminatorio del **Índice de Riesgo de Malignidad II** para determinar una neoplasia maligna, se construyó una curva ROC la cual demostró un buen poder discriminatorio con un área bajo la curva de 0.9245 ($p < 0.0001$; IC95%:0.85-0.98) (Figura 7).

El mejor punto de corte para el IRM II fue 196.8 con una Sensibilidad del 100% y una Especificidad del 83.49%. Con un Valor Predictivo Positivo (VPP): 35% y un Valor Predictivo Negativo (VPN): 100%. (Figura 8)

FIGURA 8

REPORTE DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD						
Cutpoint	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR +	LR -
(>= 196.8)	100.00%	82.18%	35%	100%	5.6111	<0.0001

Dentro del análisis de los hallazgos ultrasonográficos se encontró que la presencia de áreas sólidas y el grosor de la pared muestran una relación estadísticamente significativa con la patología de los tumores ($p=0.001$ y 0.017 respectivamente). Ningún paciente presentó evidencia de metástasis. (Figura 9)

FIGURA 9

1. HALLAZGOS ULTRASONOGRÁFICOS							
	<u>TOTAL</u>		<u>TUMORES BENIGNOS</u>		<u>TUMORES MALIGNOS</u>		<u>Valor de p</u>
	n	%	n	%	n	%	
N	109	100%	101	93%	8	7%	
Presencia de áreas sólidas	39	36%	32	32%	7	87.5%	0.001
Quiste Multilocular	61	56%	55	54%	6	75%	0.262
Septos	45	41%	40	40%	5	62.5%	0.225
Pared gruesa	23	21%	20	20%	3	37.5%	0.017
Ascitis	5	5%	4	4%	1	12.5%	0.268
Quistes Bilaterales	11	10%	10	10%	1	12.5%	0.815

VII.- DISCUSION:

El Índice de Riesgo de Malignidad II es un algoritmo fácil de aplicar en la práctica clínica ya que usa exámenes de laboratorio y gabinete económicamente accesibles y fácilmente reproducibles.

El Índice de Riesgo de Malignidad fue originalmente desarrollado por Jacobs et al.¹⁶ en 1990. Subsecuentemente, Tingulstad et al.¹⁷ desarrollaron el Índice de Riesgo de Malignidad II en 1996.

El estudio Exactitud Diagnóstica del Índice de Riesgo de Malignidad II en Mujeres Posmenopáusicas con Tumor anexial¹⁸ en el cual se encuentra que se ha demostrado que el uso de un valor de corte de más de 200 (independientemente del sistema de puntuación) para una evaluación de índice de riesgo de malignidad, logra una sensibilidad que va desde 70 al 87%, y especificidad del 89 al 97%; así también Jacobs et al.¹⁶ reportaron una sensibilidad y especificidad del 85.4 y 96.9%, respectivamente usando el índice de riesgo de malignidad con valor de corte de 200.

De acuerdo a los resultados del presente estudio el estado posmenopáusico se presentó en el 19% de las pacientes. el 28.5% de las pacientes posmenopáusicas presentaron patología maligna versus las pacientes premenopáusicas que solo desarrollaron patología maligna en el 2%; con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), se encontró en cuanto al poder discriminatorio del Índice de Riesgo de Malignidad II para determinar una neoplasia maligna, se construyó una curva ROC la cual demostró un buen poder discriminatorio con un área bajo la curva de 0.9245 ($p < 0.0001$; IC95%:0.85-0.98) el mejor punto de corte para el IRM 2 fue 196.8 con una Sensibilidad del 100% y una Especificidad del 83.49%. Con un Valor Predictivo Positivo (VPP): 35% y un Valor Predictivo Negativo (VPN): 100%, Dentro del análisis de los hallazgos ultrasonográficos se encontró que la presencia de áreas sólidas y el grosor de la pared muestran una relación estadísticamente significativa con la patología de los tumores ($p = 0.001$ y 0.017 respectivamente). Ninguna paciente presentó evidencia de metástasis.

VIII.- CONCLUSIONES:

Actualmente el cáncer de ovario ocupa uno de los primeros lugar a nivel mundial de muerte en mujeres; lamentablemente es un cáncer que se detecta en estadios tardíos. Con este estudio comprobamos el Índice de Riesgo de malignidad II es fácil de aplicar, con estudios de gabinete que se pueden encontrar a la mano de todos; tiene un buen rendimiento en la adecuada clasificación de mujeres posmenopáusicas con tumor anexial, tanto benigno como maligno, con una exactitud de la prueba que tiene una sensibilidad 100 %, así como una especificidad de 83,4 %, con un valor predictivo positivo del 35 % y un valor predictivo negativo del 100 % en el cual nos podemos apoyar para el tratamiento oportuno y adecuado para cada paciente .

El Índice de Riesgo de Malignidad II es una prueba diagnóstica confiable para el tamizaje preoperatorio en mujeres posmenopáusicas con tumor anexial, con adecuados valores de razón de verosimilitud positiva, razón de verosimilitud negativa, sensibilidad y especificidad, así mismo se recomienda que sea calculado en todas las pacientes postmenopáusica .

Se recomienda que las pacientes post menopáusica con un índice de riesgo de malignidad II con un valor mayor a 200 sean referidas a un especialista en oncología para su tratamiento oportuno así como cirugía estadificadora adecuada .

Se recomienda también la aplicación del índice de Riesgo de Malignidad II en pacientes premenopáusicas como su apoyo en la evaluación temprana de esta patología.

IX. Bibliografía:

1. GLOBOCAN 2012: Cancer Incidence and Mortality Worldwide Organización Mundial de la Salud.

<http://www.infocancer.org.mx/mujeres-con778i0.html>

2. The annual SEER Cancer Statistics Review

1975-2012 <https://seer.cancer.gov/>

4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. México, 2016

http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/cancer2016_0.pdf

5. Gaducci A. New insights on the pathogenesis of ovarian carcinoma: molecular basis and clinical implications. *Gyn Endocr* 2012; 28(8): 582–586.

6. Morgan RJ Jr¹, Alvarez RD, Armstrong DK, Ovarian cancer, version 2.2013.

J Natl Compr Canc Netw. 2013 Oct 1;11(10):1199-209.

7. Pimentel A. Quimioterapia en cáncer de ovario. *Gaceta Mex Onc* 2010; 9(4):161–174.

8. Ignace Vergote, M.D., Ph.D., Claes G. Tropé, M.D., Ph.D., Frédéric Amant, M.D., Ph.D., Gunnar B. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV Ovarian Cancer. NEJM 2010; 363:943-53.

9. Hall M. Recurrent Ovarian Cancer: When and how to treat. Curr Oncol Rep (2011) 13:459–471.

10. ESMO Cáncer de ovario: guía para pacientes - basada en la Guía de Práctica Clínica de la ESMO - v.2014.1

<https://www.esmo.org/content/download/10100/201901/file/ES-Cancer-de-Ovario-Guia-para-Pacientes.pdf>

11. Juan manuel Zavaleta-Landa, Jessica Sanchez-Portillo Características ultrasonográficas benignas y malignas de masas anexiales Rev Invest Med Sur Mex, 2013;20(2):130-132

12. Germán Campuzano Maya Utilidad clínica de los marcadores tumorales Medicina & Laboratorio, Volumen 16, Números 9-10, 2010

13. Barakat RR, Gershenson DM, Hoskins W.J , Hand book of Gynecologic Oncology, Ed. Martín Dunitz: 257. 2002.

14. Sonderstron R. Operative Laparoscopy. Ed. Lippincott - Raven:113 -125. 1998.

15. Di Saia P.H., Creasman W., Clinical Gynecologic Oncology 6th ed. Mosby: 312 - 316, 2002

16. Jacobs I., Oram D. et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG*, 97:922-929, 1990.

17. 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(8):826-31.

18. Joaquin Dario Treviño-Baez^{JD}, Javier Alejandro Cantu-Cruz^{JA}, Javier Medina-Mercado^J y Alberto Abundis^A. Exactitud diagnóstica del índice de riesgo de malignidad II en mujeres posmenopáusicas con tumor anexial diciembre de 2015

19. SEGO, SEOM, SEAP Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario 2014