

Correlación histopatológica con niveles de dímero D y Ca 125 en pacientes con tumores de ovario*

Drs. Manuel Escalante¹, Manuel Santos², María Noguera³

RESUMEN

Objetivo: Correlacionar los niveles de dímero D y CA 125 con los resultados histopatológicos en pacientes con tumores de ovario y evaluar la capacidad de predicción de malignidad de ambas pruebas.

Métodos: Estudio transversal prueba versus prueba en paralelo. Se realizó la curva de característica operativa del receptor (COR) para determinar la eficacia diagnóstica de malignidad en tumores de ovario del dímero D y CA 125; y establecer el punto de corte más adecuado para tal fin.

Resultados: Se estudiaron 39 pacientes, con edad media de $48,18 \pm 15,96$ años, la media para dímero D en tumores benignos y malignos fue de 0,17 mg/L y 0,68 mg/L ($p < 0,001$) respectivamente, mientras que para CA 125, fue de 34,05 IU/ml y 189,70 IU/ml ($p = 0,009$). Se estableció como punto de corte para dímero D un valor de 0,485 mg/L, obteniendo un valor de predicción positivo de 90 %, con valores de la prueba más elevados en tumores malignos.

Conclusiones: El dímero D podría ser una prueba útil en la evaluación preoperatoria de masas anexiales. En este estudio el dímero D parece ser mejor que el CA 125 para diferenciar preoperatoriamente entre tumores ováricos benignos y malignos, ya que el primero presentó una mayor capacidad diagnóstica discriminatoria.

Palabras clave: Tumores de ovario; Dímero D; Ca 125.

SUMMARY

Objective: Evaluate the predictive malignancy capacity of D-dimer on patients with ovarian tumors.

Methods: a cross-sectional study versus parallel design test was used to correlate the levels of D-dimer and CA 125 with the histopathological results of patients with ovarian tumors. The Receiver Operating Characteristic curve (ROC curve) was used to determine D-dimer and CA 125 cut-off point.

Results: Thirty-nine patients were studied, with a mean age of 48.18 ± 15.96 years, the average for D-dimer in benign and malignant tumors was 0.17 mg / L vs. 0.68 mg / L ($p < 0.001$) and CA 125, was 34.05 IU / ml vs. 189.70 IU / ml ($p = 0.009$). A value of 0.485 mg / L was established as a cut-off point for D-dimer, obtaining a positive prediction value of 90%, with higher test values in malignant tumors

Conclusions: D-dimer could be a useful test during the pre-operative evaluation of adnexal masses. In this study, D-dimer seems to be better than CA 125 to differentiate between benign and malignant ovarian tumors, with a greater discriminatory diagnostic capacity.

Key words: Ovarian tumors; D-dimer; CA 125.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es una patología que se presenta con frecuencia en países industrializados, anualmente a nivel mundial se diagnostican alrededor de 205 000 nuevas pacientes con esta patología, de las cuales mueren 125 000 (1).

Según el Anuario Epidemiológico de Venezuela, para el año 2012, el cáncer de ovario presentó una incidencia de 835 casos, con un mayor número de pacientes entre los 45 y 54 años, se diagnosticaron en este grupo etario,

¹ Especialista en Obstetricia y Ginecología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida. ² Especialista en Obstetricia y Ginecología. Doctor en Medicina y Cirugía. Profesor Asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Los Andes, Mérida. ³ Especialista en Obstetricia y Ginecología. Profesora Titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Los Andes, Mérida.

*Trabajo Especial de Grado realizado para optar al título de Especialista en Obstetricia y Ginecología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Servicio de Ginecología. Mérida-Venezuela.

CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA CON NIVELES DE DÍMERO D Y CA 125 EN PACIENTES CON TUMORES DE OVARIO

208 casos. Para el mismo año, se presentaron 481 muertes, el grupo de edad más afectado fue entre 55 y 64 años, con 127 casos, la tasa de mortalidad fue de 3,29 por 100 000 mujeres y la tasa de letalidad de 57 % (2).

En la población femenina venezolana, según el Anuario Epidemiológico de Venezuela (2012), el cáncer más frecuente fue el de glándula mamaria con 5063 casos y 2067 defunciones, con una tasa de mortalidad de 14,12 por 100 000 mujeres y una tasa de letalidad de 40 %, seguido por cáncer de cuello uterino que presentó 4076 casos y 1321 defunciones, la tasa de mortalidad para esta patología es de 11,13 por 100 000 mujeres, con una tasa de letalidad de 32,4 % (2).

Es importante resaltar que a pesar de que el cáncer de ovario tiene una tasa de mortalidad más baja (3,29/100 000 mujeres), comparado con las tasas de cáncer de mama (14,12/100.000 mujeres) y cuello uterino (11,13/100.000 mujeres), la patología maligna de ovario presenta una tasa de letalidad de 57 %, la cual es mucho mayor en comparación con los dos cánceres ginecológicos más frecuentes en Venezuela.

De todos los cánceres inherentes a la esfera ginecológica, el cáncer de ovario es el único que no permite al médico tratante obtener un diagnóstico histopatológico previo al acto quirúrgico, es por ello, que cada día se hace más importante y vital el contar con herramientas diagnósticas preoperatorias, que orienten a médicos generales y ginecólogos acerca de la naturaleza de la tumoración ovárica que están enfrentando.

El cáncer de ovario se ha asociado con la activación del sistema de coagulación, incrementando el riesgo de trombosis y embolias, por ello, se piensa que el dímero D (DD), siendo un producto final del fibrinógeno y la degradación de fibrina, sería de gran utilidad para diferenciar entre masas ováricas benignas y malignas, además, que niveles aumentados de este marcador, se pueden correlacionar con estadio o progresión de la enfermedad y la tasa de mortalidad que presenta la misma. Por otra parte, el DD muestra valor pronóstico muy similar o mejor que los marcadores tumorales clásicos ampliamente utilizados, por lo que, se sugiere usarlo como un marcador adicional.

En la investigación realizada por Gaducci y col.

en 1997, señalan que el dímero D es un producto de degradación de la fibrina y refleja la concentración de la misma. Varios estudios han reportado que los niveles de este marcador en plasma antes del tratamiento de pacientes con cáncer de ovario, se incrementan más y están relacionados con enfermedad avanzada, lo que sugiere que el DD pueda usarse como un marcador tumoral útil y un factor pronóstico del cáncer de ovario (3).

El antígeno carbohidrato 125 (CA 125) es una glicoproteína de alto peso molecular que se eleva en más de 80 % de los pacientes con cáncer epitelial de ovario y es el marcador tumoral mejor validado para esta patología. La producción y liberación de este marcador, parece estar relacionado con el crecimiento celular. Varios estudios clínicos han demostrado que el CA 125 se puede utilizar como una herramienta de diagnóstico para discriminar masas ováricas benignas de tumores ováricos malignos (4).

La evaluación preoperatoria de las pacientes con tumores ováricos es compleja, en parte debido a las deficiencias existentes con el marcador de uso común, CA 125 y otros marcadores tumorales, es por ello que se está en la constante búsqueda de nuevos marcadores que sean más confiables en predecir la malignidad de un tumor ovárico, surgiendo como alternativa el DD, el cual se denomina así debido a que consta de dos fragmentos reticulados D de fibrinógeno, pero actualmente existen muy pocos datos acerca de la importancia pronóstica de este marcador en el cáncer de ovario (5).

La investigación realizada por Gaducci y col. en 1996, determinó que niveles preoperatorios elevados de ambos antígenos (DD y CA 125) se asocian invariablemente con un diagnóstico postquirúrgico de cáncer epitelial de ovario (6).

Se busca que el dímero D sea uno de los instrumentos diagnósticos que al estar alterado permita al médico tratante orientar y dirigir a la paciente hacia el centro de salud que cuente con el equipo multidisciplinario y la infraestructura necesaria para tratar correctamente el cáncer de ovario, buscando mejores resultados a corto, mediano y largo plazo en la lucha contra el cáncer.

El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad predictiva de malignidad del dímero D en pacientes con tumores de ovario.

MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal prueba versus prueba en paralelo para correlacionar los niveles de dímero D y Ca 125 con los resultados histopatológicos en pacientes con tumores de ovario. Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico de tumor de ovario tratadas quirúrgicamente en el servicio de Ginecología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes durante el período de marzo de 2015 a junio de 2016. Se excluyeron pacientes con antecedente de procesos tromboembólicos, quienes hubieran recibido tratamiento antineoplásico, la que tuvieran antecedente de cualquier otro tipo de cáncer y aquellas cuyos hallazgos quirúrgicos indiquen que la tumoración no era de origen ovárico.

Se realizó revisión de las historias clínicas de las pacientes antes y después de la intervención quirúrgica; se tomó muestra sanguínea para determinar niveles de dímero D y Ca 125, en un lapso comprendido no mayor a 30 días antes de la intervención quirúrgica. Se registraron los hallazgos operatorios y los resultados de las biopsias intraoperatoria y definitiva. Toda la información obtenida, se registró en un formato de recolección de datos elaborado para tal fin.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 19.0. Para el análisis univariante, de las variables continuas, si cumplían criterios de normalidad (Kolmogorov – Smirnov) se aplicaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (rango y desviación estándar). De lo contrario, se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico. Las variables cualitativas se presentan en tablas mediante distribuciones de frecuencia con cifras absolutas y relativas, con gráficas de barras y sectores. Para el análisis bivalente, se utilizó el test U de Mann-Whitney, el coeficiente de correlación de rangos de Spearman, la curva de Característica Operativa del Receptor (curva ROC; siglas en inglés) y la regresión logística. Se empleó como criterio de significación estadística el valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La presente investigación estudió un total de 39

pacientes, las cuales presentaron diagnóstico preoperatorio de tumor de ovario, la media de edad fue $48,18 \pm 15,96$ años (rango 18 - 84 años), de estas, 30,8 % (12) eran pacientes menopáusicas. El 71,79 % (28/39) de los tumores fueron benignos y 28,2 % (11/39) correspondieron a patología maligna.

En cuanto a la descripción histológica definitiva, se observa en la tabla 1 que el tumor benigno más frecuente es el teratoma quístico maduro (20,5 %; $n= 8$), seguido por el endometrioma y el quiste simple con 15,4 % de los casos cada grupo, mientras que el cáncer de ovario más común en esta investigación fue el cistoadenocarcinoma seroso papilar (15,4 %; $n= 6$).

En la figura 1, se puede observar que los tumores provenientes del epitelio celómico fueron los más frecuentes con 35,90 % de los casos, seguidos de tumores derivados de células germinales en 20,51 %.

Tabla 1
Distribución de frecuencia de la descripción histológica de las tumoraciones.

Tipo histológico	Frecuencia	%
Cistoadenocarcinoma seroso papilar	6	15,4
Adenocarcinoma	2	5,1
Tumor de células de la granulosa	2	5,1
Carcinoma poco diferenciado infiltrante con cuerpos psamomatosos	1	2,6
Teratoma quístico maduro	8	20,5
Quiste simple	6	15,4
Endometrioma	6	15,4
Quiste funcional	3	7,6
Cistoadenoma mucinoso	2	5,1
Cistoadenoma seroso	2	2,6
Cistoadenofibroma	1	2,6

**CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA CON NIVELES DE
DÍMERO D Y CA 125 EN PACIENTES CON TUMORES DE OVARIO**

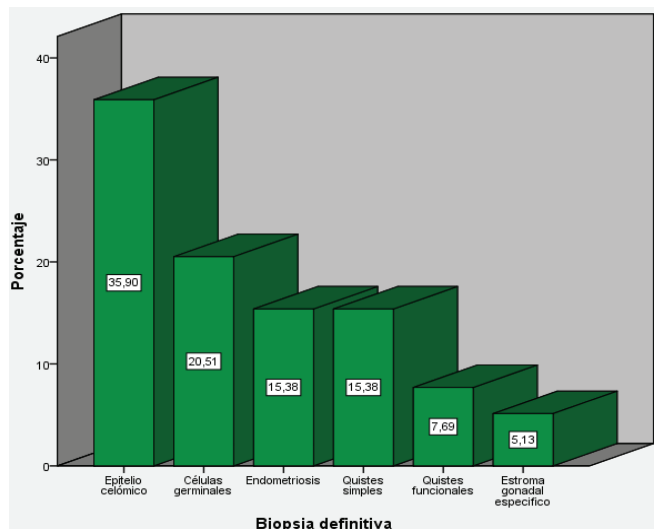


Figura 1.
Distribución porcentual de las tumoraciones de ovario de acuerdo a su origen.

La distribución por estadios en los casos de cáncer de ovario se puede observar en la tabla 2, con 81,81 % de tumores en estadios avanzados (III y IV).

En el estudio se determinó que las medias para el dímero D y el CA125 fueron de 0,18 mg/L (DE= 0,4 mg/L) y 19,3 IU/ml (DE= 33,4 IU/ml), respectivamente (tabla 3).

En la figura 2 se presenta la correlación entre los valores de dímero D y el resultado de la biopsia. Se evidencia una media de 0,17 mg/L en las mujeres que presentaron tumores benignos, mientras que las que tuvieron tumores malignos fue de 0,68 mg/L; dicha diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$; prueba de Kruskal-Wallis).

Para el CA 125, las mujeres con tumoraciones malignas tuvieron valores promedio mayores que las que presentaron tumoraciones benignas (189,70 IU/ml versus 34,05 IU/ml; $p = 0,009$), lo cual se puede evidenciar en la figura 3.

Para estimar la capacidad predictiva del dímero D en relación con la malignidad de los tumores de ovario estudiados, se realizó la curva de característica operativa del receptor (curva ROC), obteniendo un área bajo la curva (AUC) de 0,878 ($p < 0,001$) (figura 4), lo cual

Tabla 2
Distribución de frecuencia del estadio de cáncer de ovario.

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
Estadio I	1	9,09
Estadio II	1	9,09
Estadio III	7	63,64
Estadio IV	2	18,18

Tabla 3
Concentraciones medias de dímero D y CA 125.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
Dímero D (mg/L)	0,18	0,40	0,03	1,60
CA 125 (IU/ml)	19,3	33,4	1,0	576,0

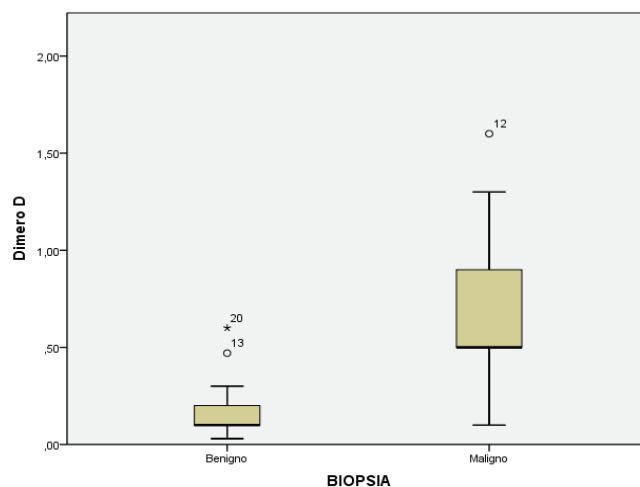


Figura 2.
Correlación de valores de dímero D con el resultado de la biopsia.

indica que el dímero D es una prueba buena al momento de clasificar correctamente a las pacientes de acuerdo a su condición de portar un tumor benigno o maligno de ovario, escogidas al azar. Según las coordenadas de la curva ROC se decidió tomar un valor de

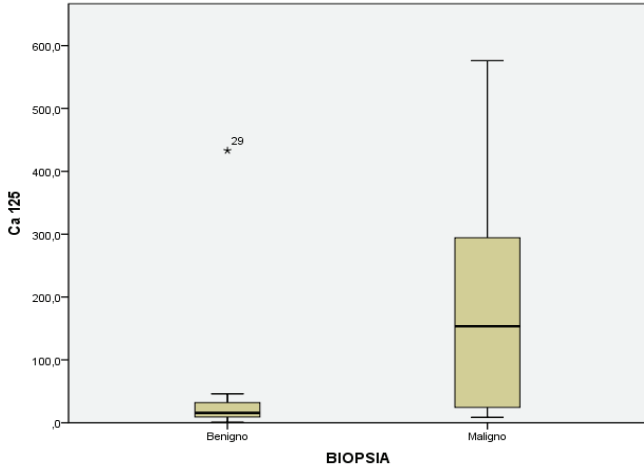


Figura 3.
Correlación de valores de Ca 125 con el resultado de la biopsia.

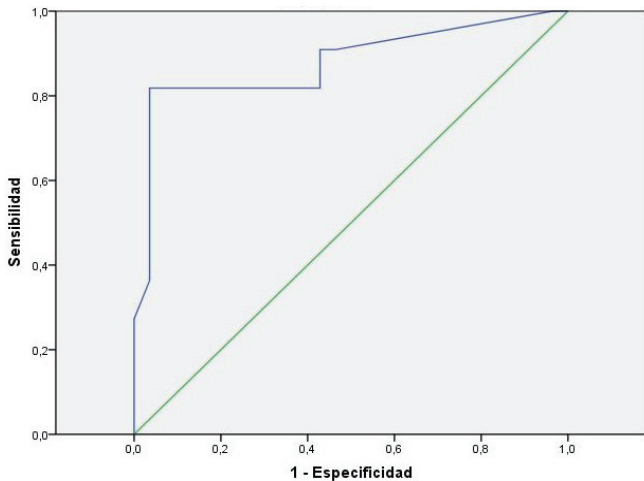


Figura 4.
Curva ROC del dímero D.

0,485 mg/L, para una sensibilidad del 81,8 % y especificidad del 96,4 %, con un valor predictivo positivo (VPP) del 90 % y un cociente de probabilidad positivo de 22,91.

Realizando la aproximación del punto de corte del dímero D a 0,5 mg/l para efectos prácticos y facilitar su aplicación clínica se obtiene la tabla 4 de distribución según el resultado de biopsia, en cuanto a tumores benignos y malignos.

En el caso del CA 125, como se puede apreciar en la figura 5, se encontró un AUC de 0,773 (p= 0,009), con la misma interpretación que se realizó para el dímero

Tabla 4.
Distribución de frecuencia en biopsia definitiva agrupada en benignidad o malignidad con punto de corte del dímero D.

Dímero D	BIOPSIA	
	Benigno	Maligno
Negativo n= 29	27 (96,42 %)	2 (18,18 %)
Positivo n = 10	1 (3,57 %)	9 (81,81 %)

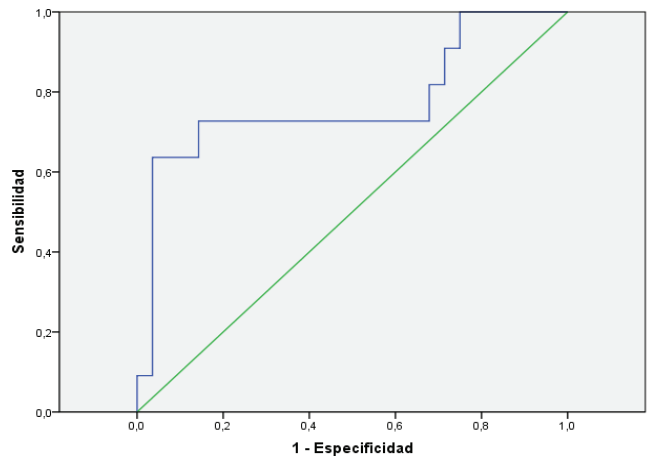


Figura 5.
Curva ROC de CA 125.

D, es decir, también es una prueba buena para clasificar correctamente a las pacientes con tumores ováricos, escogidas al azar. A partir de las coordenadas de la curva, siguiendo el criterio de seleccionar un punto de corte más favorable en relación con estudios previos, se decidió tomar un valor de 35,150 IU/ml, para una sensibilidad del 72,7 % y especificidad del 82,1 %.

La tabla 5 indica la distribución de pacientes de acuerdo al tipo de tumor y el valor positivo o negativo del CA 125, teniendo que, de 11 pacientes, 8 (72,72 %) con tumor maligno presentaron un CA 125 mayor a 35 IU/ml, mientras que 3 pacientes (27,27%) con la prueba negativa (CA 125 <35 IU/ml) también tenían patología tumoral maligna.

En la presente investigación no se pudo establecer una correlación entre los niveles de dímero D y el estadio de la enfermedad debido a la escasa cantidad de pacientes (5,2 %; n=2) que se encontraron en estadios precoces (Estadios I y II).

CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA CON NIVELES DE
DÍMERO D Y CA 125 EN PACIENTES CON TUMORES DE OVARIO

Tabla 5.
Distribución de frecuencia en biopsia definitiva
agrupada en benignidad o malignidad con punto
de corte del CA 125

CA 125	BIOPSIA	
	Benigno	Maligno
Negativo N=26	23 (82,14 %)	3 (27,27 %)
Positivo N= 13	5 (21,73 %)	8 (72,72 %)

DISCUSIÓN

El dímero D (DD) se considera como un marcador confiable para estudiar estados de coagulación y fibrinolíticos, siendo un producto de degradación de la fibrina reticulada, que ha atraído recientemente la atención de los investigadores en el área de procesos tumorales, en busca de establecer niveles preoperatorios predictores de malignidad, relacionarlo con estadio de la enfermedad, supervivencia y seguimiento oncológico del cáncer de ovario (7, 8).

La literatura reporta que el cáncer epitelial de ovario es la principal causa de muerte entre los tumores malignos ginecológicos, siendo el subtipo más frecuente el cáncer seroso de ovario, lo cual está acorde a lo estudiado en la actual investigación en donde el mayor porcentaje (35,9 %) de patología maligna corresponde a células de estirpe epitelial (7).

En esta investigación se determinó que once pacientes presentaron cáncer de ovario, de ellas el mayor porcentaje (81,82 %) se encontraba en estadios avanzados de la enfermedad (estadios III y IV). Aunque no se pudo establecer la correlación entre DD positivo (mayor al punto de corte 0,485 mg/L) y el estadio de la enfermedad, debido a la escasa cantidad de pacientes (n= 2) en estadios precoces (estadios I-II), los estudios de Liu y col. (7) y Claussen y col. (9), revelaron que niveles elevados de DD preoperatorios estaban relacionados con estadios avanzados y gran tamaño del tumor residual en pacientes con cáncer seroso de ovario.

En el presente estudio los niveles promedio de DD fueron más altos en pacientes con tumores malignos de ovario,

que los valores presentados por pacientes con tumoraciones benignas (0,68 mg/L Vs 0,17 mg/L respectivamente), con datos estadísticamente significativos ($p < 0,001$). Esto se corresponde con lo reportado en diversos artículos científicos, los cuales demostraron que el DD se encuentra más elevado en los casos de cáncer epitelial de ovario que en las tumoraciones benignas de ovario (6, 10 - 12).

Igualmente, para el CA 125, las mujeres con tumores malignos presentaron valores promedio mayores que las que portaban tumoraciones benignas (189,70 IU/ml versus 34,05 IU/ml; $p = 0,009$), esto se encuentra en relación con lo investigado por Amirkhosravi y col. (13), quienes establecen que pacientes con tumores malignos de ovario presentan valores promedios de CA 125, significativamente más elevados (253 IU/ml) que los casos de tumoraciones benignas con un valor de 13 IU/ml.

Se puede establecer a través de esta investigación, que el DD y el CA 125 son marcadores que se encuentran más elevados en patología maligna que en tumoraciones benignas de ovario, lo cual concuerda con lo estudiado por Vahid y col. (12), quienes establecen que el DD se eleva en patologías ginecológicas malignas y que tiene correlación con marcadores tumorales como el CA 125.

Ahora bien, para estimar la capacidad predictiva del DD en relación con la malignidad de los tumores de ovario estudiados, se obtuvo la curva ROC en donde se establece un AUC de 0,878 ($p < 0,001$), lo cual indica que el DD es una prueba buena, al momento de clasificar correctamente a las pacientes con tumores de ovario de acuerdo a su condición, de que la misma sea una tumoración benigna o maligna de ovario, escogidas al azar.

Mediante la curva ROC se obtuvo un punto de corte para el DD de 0,485 mg/L, teniendo así para la prueba una sensibilidad del 81,8 % y una especificidad del 96,4 %, lo cual se asemeja a lo estudiado por Claussen y col. (9) quienes establecieron para DD, un valor de 0,5 mg/L como punto de corte, con sensibilidad del 92,5 % y especificidad de 63,3 %.

Con la finalidad de mejorar la orientación y el

entendimiento clínico de la prueba objeto de estudio (dímero D), con respecto al tipo de tumoración (benigna o maligna) que se presente, se puede aproximar y utilizar un punto de corte, ya estudiado por Claussen y col. (9) para DD de 0,5 mg/L, teniendo entonces en la presente investigación una sensibilidad del 82 % y especificidad del 96 %, lo cual demuestra la validez de la molécula como prueba diagnóstica, para mejorar la capacidad de decisión clínica y de información que se le suministre a las pacientes con tumores de ovario sobre la base de la realización del DD; en este estudio se determinó para esta molécula un VPP del 90 %, lo que indica que de todas las pacientes con tumores de ovario que poseen valores de DD \geq 0,5 mg/L, el 90 % tendrán una tumoración que se corresponda con una patología ovárica maligna. Además, se obtuvo un cociente de probabilidad positivo de 22,91, el cual indica que pacientes con DD positivo (\geq 0,5 mg/L) tienen 22,91 veces más riesgo de presentar enfermedad ovárica maligna que las pacientes con prueba negativa (cociente probabilidad negativo 0,19).

En el caso de CA 125, se encontró un AUC de 0,773 ($p=0,009$), tomando como punto de corte el establecido internacionalmente para mujeres posmenopáusicas de 35 IU/ml, se obtuvo una sensibilidad del 72,7 % y especificidad del 82,1 %, lo cual se asemeja a lo estudiado por Biggs y col. (14) quienes establecieron una sensibilidad y especificidad de 78,7 % y 77,9 % respectivamente.

Comparando los resultados de AUC presentados en la actual investigación, se puede demostrar que, para las mujeres estudiadas, el DD presenta una mejor capacidad diagnóstica discriminatoria, en comparación con el CA 125, debido a que presenta mayor AUC (0,878 Vs 0,773 respectivamente), con valores estadísticamente significativos.

El DD puede establecerse como un marcador de asociación entre el cáncer y la activación de la hemostasia y fibrinólisis. Al tener niveles elevados, se podría pensar, en una biología del tumor más agresiva, por lo tanto, parece tener importancia en la predicción de patología tumoral maligna, en la selección de pacientes que deben ser tratadas en centros especializados en ginecología oncológica y en la vigilancia de la respuesta al tratamiento, pudiendo ser entonces un marcador tumoral novedoso en el futuro, por lo cual se plantea como un marcador en patología de ovario.

De lo descrito se puede concluir que:

- 1) Se establecieron niveles promedio de dímero D y CA 125 de 0,18 mg/L y 19,3 IU/ml respectivamente en muestras tomadas antes de la cirugía, en las pacientes con tumoraciones de ovario.
- 2) El DD puede ser usado como un factor predictor de malignidad, ya que se obtuvieron valores más elevados en tumores malignos que en benignas; la mayoría de las pacientes con tumoraciones malignas presentaban valores del marcador por encima del punto de corte para patología maligna que se estableció en este estudio.
- 3) Se puede usar el DD en conjunto con el CA 125, como predictor de malignidad, ya que, para este último también se obtuvieron valores más elevados en los casos de cáncer de ovario que en tumoraciones anexiales benignas.
- 4) La escasa cantidad de pacientes encontrados en estadios iniciales de cáncer de ovario, no permitió establecer una relación o asociación entre los valores de dímero D y el estadio de la enfermedad.
- 6) La importancia clínica y utilidad práctica de la presente investigación con respecto al DD positivo, está relacionada con la clasificación adecuada de las pacientes, para así determinar el lugar y el personal más idóneo para tratarlas, todo con la finalidad de que pacientes con patología maligna sean tratadas por especialistas en ginecología oncológica buscando así mejores resultados para ellas y una mejor calidad de vida.

Con la presente investigación se pretende realizar un aporte importante para médicos generales y especialistas en Ginecología, los cuales, al hacer uso del dímero D en casos de tumores de ovario, puedan predecir el resultado de la biopsia definitiva y así dar una mejor orientación a las pacientes acerca del tratamiento que recibirán debido a su patología y cuál debe ser el centro de salud más idóneo para que sea atendida. El DD debe empezar a tomarse en cuenta como marcador tumoral en patologías ginecológicas, ya que, además de alertar al médico tratante sobre procesos tromboembólicos frecuentes en pacientes oncológicas, es confiable para predecir malignidad.

CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA CON NIVELES DE
DÍMERO D Y CA 125 EN PACIENTES CON TUMORES DE OVARIO

REFERENCIAS

1. Gallardo D, Montalvo G, González A, Cantú D, Isla D, Muñoz D, et al. Oncoguía. Cáncer epitelial de ovario. *Cancerología*. 2011; 6: 53 – 60.
2. Capote L. Resumen de las estadísticas de cáncer en Venezuela en el año 2012. Sociedad Venezolana de Salud Pública Red Defendamos la Epidemiología Nacional. [En línea]. 2015 [Consultado febrero 2015]. Disponible en: <http://www.sogvzla.org/sogvzlaweb2014/saciverfotonoticia.php?id=0000000142>
3. Gadducci A, Marrai R, Baicchi U, Ferdeghini M, Fanucchi A, Weiss C, et al. Preoperative D-dimer plasma assay is not a predictor of clinical outcome for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1997; 66 (1): 85 - 88.
4. Gadducci A, Cosio S, Tana R, Genazzani AR. Serum and tissue biomarkers as predictive and prognostic variables in epithelial ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 69 (1): 12 – 27.
5. Nagy Z, Horváth O, Kádas J, Valtinyi D, László L, Kopper B, et al. D-dimer as a potential prognostic marker. *Pathol Oncol Res*. 2012; 18 (3): 669 – 674.
6. Gadducci A, Baicchi U, Marrai R, Ferdeghini M, Bianchi R, Facchini V. Preoperative evaluation of D-dimer and CA 125 levels in differentiating benign from malignant ovarian masses. *Gynecol Oncol*. 1996; 60 (2): 197 – 202.
7. Liu P, Wang Y, Tong L, Xu Y, Zhang W, Guo Z, Hong N. Elevated preoperative plasma D-dimer level is a useful predictor of chemoresistance and poor disease outcome for serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015; 76 (6): 1163 – 1171.
8. Man YN, Wang YN, Hao J, Liu X, Liu C, Zhu C, et al. Pretreatment plasma D-dimer, fibrinogen, and platelet levels significantly impact prognosis in patients with epithelial ovarian cancer independently of venous thromboembolism. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25 (1): 24 – 32.
9. Claussen C, Verena R A, Lezius S, Amirkhosravi A, Davila M, Francis J, et al. Microvesicle-associated tissue factor procoagulant activity for the preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Thrombosis Research*. 2016; 141: 39 – 48.
10. Satoh T, Oki A, Uno K, Sakurai M, Ochi H, Okada S, et al. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2007; 97 (8): 1053 – 1057.
11. Wu X, Xue X, Tang J, Cheng Xi, Tian W, Jian R, et al. Evaluation of Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chinese Women With Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23 (1): 65 - 72.
12. Vahid Dastjerdi M, Ahmari S, Alipour S, Tehranian A. The comparison of plasma D-dimer levels in benign and malignant tumors of cervix, ovary and uterus. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2015; 9 (3): 107 - 111.
13. Amirkhosravi A, Bigsby G, Desai H, Rivera M, Coll E, Robles L, et al. Blood clotting activation analysis for preoperative differentiation of benign versus malignant ovarian masses. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013; 24 (5): 510 - 517.
14. Biggs W, Tully M S. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. *Am Fam Physician*. 2016; 93 (8): 676 - 681.