

Series de Especialidad Clínica

Manejo de la Masa Anexial

James H. Liu, MD, y Kristine M. Zanotti, MD

En la práctica ginecológica es común encontrar masas anexiales que a menudo presentan retos tanto de diagnóstico como de manejo. Esto se debe en parte al hecho de que la mayoría de las masas anexiales que se identifican representan entidades benignas que no necesariamente requieren de intervención activa; sin embargo, un pequeño subgrupo se presenta con procesos malignos que demandan intervenciones quirúrgicas tanto oportunas como apropiadas con el fin de obtener un resultado óptimo. Para determinar las mejores estrategias de manejo y diagnóstico en esta situación, los médicos deben hacer una priorización efectiva respecto al riesgo de malignidad, contando con un conocimiento a fondo de las entidades en el diagnóstico diferencial y tomando en cuenta cuidadosamente el contexto clínico para cada paciente individual. La selección e interpretación óptima de pruebas diagnósticas se mejoran tanto mediante una evaluación precisa del riesgo clínico, como por la comprensión de la precisión inherente a las pruebas diagnósticas consideradas en este caso. El propósito de este documento es proporcionar a los médicos clínicos una estrategia práctica para distinguir masas benignas y malignas en la mujer no embarazada. Nuestro planteamiento abarca los elementos críticos de la estratificación precisa de riesgo, revisa el papel de diferentes pruebas diagnósticas para identificar malignidad, y ofrece algoritmos de manejo basados en evidencia con el fin de optimizar los resultados para las mujeres con masas anexiales.

(Obstet Gynecol 2011;117:1413–28)

DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821c62b6

Del Departamento de Obstetricia y Ginecología, División de Oncología Ginecológica, UH MacDonald Womens' Hospital, Case Medical Center, Cleveland, Ohio.

Existe educación médica continua para este artículo, en <http://links.lww.com/AOG/A244>.

Autor a quien se puede remitir correspondencia: Kristine M. Zanotti, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, UH MacDonald Womens Hospital, 11100 Euclid Ave, Cleveland, OH 44106-5034; e-mail: Kristine.Zanotti@uhhospitals.org.

Declaración Financiera

Los autores no reportaron conflicto potencial de interés alguno.

© 2011 por The American College of Obstetricians and Gynecologists. Publicado por Lippincott Williams & Wilkins.

ISSN: 0029-7844/11

El cáncer ovárico es la más letal de las enfermedades ginecológicas malignas, con una tasa de supervivencia general a los 5 años de menos del 40%.¹ Esta alta tasa de mortalidad se ha atribuido a la inhabilidad para detectarlo durante sus etapas tempranas; sin embargo, esta tasa varía sustancialmente de acuerdo a las características histológicas del tumor. Estas sombrías estadísticas han conducido a esfuerzos para desarrollar propuestas de detección temprana de cáncer ovárico con la esperanza de reducir la morbilidad y mortalidad.²

Generalmente la cirugía está indicada si se considera que una masa anexial tiene un riesgo apreciable de representar malignidad. Sin embargo, las masas anexiales son un hallazgo común en las mujeres y a menudo presentan retos tanto diagnósticos como de manejo porque la mayoría son entidades benignas o no malignas que no necesariamente demandan una intervención quirúrgica activa. Para determinar el diagnóstico y estrategia de manejo más adecuados para la mujer en la que se identifica una masa anexial, los médicos deben hacer un triaje efectiva respecto a malignidad, considerando cuidadosamente el contexto clínico de cada paciente de manera individual.

En este momento, no existen pruebas efectivas de detección aceptadas para identificar a las mujeres con cáncer ovárico, en parte por la baja prevalencia de este cáncer en la población general,³ como por la biología inherente al mismo.^{4,5} No habiendo herramientas efectivas de detección, las masas anexiales pueden

descubrirse mediante la exploración pélvica anual, durante pruebas realizadas a la mujer que presenta sintomatología, o como un hallazgo incidental en imágenes obtenidas como parte de un estudio de diagnóstico intenso para una condición de salud no relacionada con dichas masas.

¿Por qué debemos hacer un esfuerzo importante para discriminar las masas benignas de las malignas? Para las mujeres con síntomas significativos en las cuales la cirugía puede ser apropiada, la razón principal es facilitar el referirlas a médicos especialistas particularmente capacitados en el manejo de cáncer ovárico. Para las mujeres asintomáticas o mínimamente sintomáticas, discriminar trastornos benignos de malignos permitirá un manejo adecuado y oportuno y evitará procedimientos de diagnóstico innecesarios.²

RELEVANCIA CLÍNICA

Las masas anexiales son un hallazgo común entre mujeres tanto premenopáusicas como postmenopáusicas, aunque no hay una definición aceptada de lo que constituye una masa anexial. Es en parte por esta razón que no existen estadísticas precisas disponibles sobre su incidencia; sin embargo, cerca de 10% de las mujeres en algún punto de su vida se someterán a evaluación quirúrgica por una masa anexial o una sospecha de neoplasma de ovario,^{6,7} lo cual da como resultado un estimado de 60,000 escisiones quirúrgicas por año en los Estados Unidos.⁶ La mayoría de masas anexiales prevalentes en la población son benignas, y sólo un pequeño porcentaje de pacientes alberga malignidad ovárica. Aunque uno de los principales objetivos de la evaluación diagnóstica inicial de masas anexiales es excluir malignidad, una meta estrechamente relacionada con esto es diferenciar las masas anexiales que requieren intervención quirúrgica activa de aquellas en las que el manejo médico o la observación son más adecuados.

CLASIFICACIÓN Y PERSPECTIVA CLÍNICA

El diagnóstico diferencial de la masa anexial incluye entidades tanto ginecológicas como no ginecológicas. Entre las fuentes ginecológicas, las entidades diagnósticas pueden separarse a su vez en tres amplios grupos: fisiológicas, inflamatorias, o neoplásicas (Cuadro 1).

Cuadro 1. Masa Anexial: Etiologías más Comunes

Funcional o Fisiológica

Folículos
 Hemorrágica
 Cuerpo lúteo

Inflamatoria

Enfermedad inflamatoria pélvica
 Endometrioma

Otras Benignas

Quistes paratubáricos
 Hidrosalpinx
 Embarazo ectópico
 Torsión ovárica

Neoplasmas Benignos

Células germinales
 Teratoma quístico maduro
 Estromal del cordón sexual
 Fibroma
 Epitelial
 Cistoadenoma seroso o mucinoso

Neoplasmas Malignos

Tumor de células germinales
 Disgerminoma
 Teratoma inmaduro
 Tumor estromal del cordón sexual
 Tumor de células granulosas
 Carcinoma ovárico epitelial
 Límitrofe o de bajo potencial de malignidad
 Epitelial invasivo
 Carcinoma de trompa de Falopio

Los quistes ováricos funcionales surgen de un folículo no roto o de la degeneración quística del cuerpo lúteo, que finalmente experimenta atresia o involución. Ocasionalmente se desarrolla un quiste hemorrágico y puede evolucionar lentamente hacia varios estadios de hemorragia aguda, formación de coágulos, y retracción de los mismos, dando en consecuencia cambios sonográficos de apariencia hasta que se resuelven por completo.⁸ Aunque el concepto de un quiste fisiológico en una mujer postmenopáusica es poco común, pueden surgir folículos ováricos en diferentes fases de madurez en la mujer amenorréica perimenopáusica.

La endometriosis es una entidad ginecológica relativamente común en pacientes en edad reproductiva y ocurre en 10–15% de mujeres menstruantes. Se caracteriza por proliferación de células glandulares y estromales del endometrio fuera del útero; la inflamación y distorsión anatómica asociada a esta condición puede dar lugar a que surjan problemas de dismenorrea, dispareunia, e infertilidad. Aunque la endometriosis puede manifestarse de muchas formas, la lesión más común detectada sonográficamente es el endometrioma ovárico, o quiste de chocolate. Al igual que el quiste hemorrágico funcional, la apariencia sonográfica de los endometriomas ováricos puede variar, mostrando a menudo ecos internos que son resultado de la desintegración de productos sanguíneos.

El hidrosálpinx es una dilatación quística de la trompa de Falopio que se puede presentar como consecuencia de un proceso patológico que conduce a la oclusión tubárica distal (ej., enfermedad inflamatoria pélvica previa, endometriosis, carcinoma de trompa de Falopio, o embarazo tubario). Es posible también que no haya factores precipitantes obvios. Las características sonográficas en ausencia de malignidad incluyen una forma tubular que menuda también muestra tabiques incompletos o proyecciones lineales cortas.

Dentro de cada tipo de neoplasma, los tumores pueden ser benignos o malignos según su capacidad inherente de invadir y de producir metástasis, y se clasifican además ampliamente de acuerdo al tipo de células de las que se originan.^{2,6,7} Los tumores epiteliales también incluyen una subclase de tumores "límitrofes" o de "bajo potencial maligno" que son únicos histológica y biológicamente. Existen importantes diferencias en las características clínicas de los neoplasmas ováricos (Tabla 1).

Tabla 1. Características de Neoplasmas Ováricos Comúnmente Encontrados

	Edad Media o Mediana de Presentación (años)	% de Todos los Neoplasmas Ováricos	Frecuencia Relativa (%)	% de Etapa I al momento de la Presentación	Supervivencia aproximada a los 5 años (%)
Epitelial		60			
Benigno	45		50-80		
Límitrofe	48		15-20	90	-95
Maligno	63		5-30		
Tipo I (grado bajo)	43		10	-90	-75
Tipo II (grado alto grado)	60		90	-25	-30
Células germinales		28			
Teratoma quístico maduro	30		98		
Maligno de células germinales	16-20		2	60-70	-90
Estromal del cordón sexual		10			
Fibroma o fibro-tecoma	46		78		
Malignidad de células granulosas	46		12	83-87	-90
Otros		2			

Datos de referencias 2, 9, 95, y 96.

Los neoplasmas benignos son los tumores ováricos más comunes dentro de cualquier subtipo histológico, con cistoadenomas serosos o mucinosos que surgen del epitelio ovárico, fibromas y fibro-tecomas provenientes del estroma ovárico, y teratomas quísticos maduros que se originan de las células germinales del ovario. Los tumores epiteliales son la forma más común, representando 60% de todos los neoplasmas ováricos y hasta 90% de los cánceres ováricos primarios. Los tumores estromales del cordón sexual constituyen 10–15% de todos los neoplasmas; y los tumores de células germinales integran el 25% de los neoplasmas ováricos, la mayoría de los cuales son benignos.^{2,6,7}

El comportamiento biológico de los padecimientos ováricos malignos difiere substancialmente. Los cánceres no epiteliales típicamente se presentan en una etapa temprana, a menudo con síntomas de volumen relacionado con masas extensas, y tasas asociadas de supervivencia altas a los 5 años (Tabla 1). En contraste, la mayoría de muertes por cáncer de ovario se atribuyen al carcinoma epitelial ovárico.^{5,6,9} Sin embargo, los estudios han mostrado que este cáncer no es una sola enfermedad sino que se compone de dos grupos biológicamente distintos de tumores que pueden clasificarse de acuerdo con sus características morfológicas y moleculares.^{10,11} Un grupo de tumores, a los que se designa como tipo I, son de bajo grado y se comportan de manera mucho más indolente, tendiendo a permanecer confinados en el ovario por largos periodos de tiempo a pesar de adquirir a menudo un gran tamaño. Son relativamente estables genéticamente, pero los análisis moleculares e histológicos sugieren una evolución mediante un proceso de mutación gradual a partir de neoplasmas epiteliales límitrofes. En contraste, los neoplasmas tipo II son altamente agresivos e incluyen el carcinoma seroso convencional de alto grado, el carcinoma indiferenciado, y tumores mesodérmicos mixtos malignos (carcinosarcoma). A diferencia del cáncer ovárico epitelial tipo I, estas lesiones parecen surgir como eventos iniciales, en lugar de provenir de lesiones precursoras, y a menudo se diseminan rápidamente. Típicamente, se presentan en una etapa avanzada y son responsables de la mayoría de muertes por cáncer ovárico.^{9,10} Necesariamente, toda estrategia efectiva diseñada para reducir la mortalidad general atribuible a cáncer de ovario debe enfocarse en identificar cáncer ovárico epitelial tipo II.

FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER OVÁRICO

Edad

La edad es el factor de riesgo independiente más importante para el cáncer ovárico epitelial. Este cáncer es poco frecuente en mujeres menores de 40 años. La incidencia y mortalidad aumentan pronunciadamente después de la menopausia, siendo la edad promedio al momento del diagnóstico de 60 años, con una tasa pico de 57 por 100,000 mujeres al iniciar la década de los 70 años^{12,13} (Tabla 2). En general, el cáncer ovárico epitelial tipo I es mucho más común en mujeres más jóvenes que el cáncer ovárico epitelial tipo II.^{6,7,12,13} Por ejemplo, los tumores estromales del cordón sexual y los tumores de células germinales son más frecuentes en mujeres más jóvenes que están en la premenopausia.^{2,6,7} Aunque el cáncer ovárico es relativamente poco común en mujeres durante la juventud, cuando llega a presentarse es más probable que se trate de un tipo I epitelial más indolente o un subtipo no epitelial (Tabla 1).

Tabla 2. Riesgo de Cáncer Ovárico Estratificado por Edad

Edad (años)	Riesgo
40	1 en 2,500
50	1 en 1,500
60	1 en 600
70	1 en 400

Datos tomados de la referencia 12.

Antecedentes Familiares

Hasta 10% de las mujeres con cáncer ovárico han heredado una mutación de línea germinal en un gen supresor de tumor, que las coloca en un riesgo mayor de padecer la enfermedad.¹⁴ De los cánceres ováricos heredados, más de 90% son resultado de mutaciones de línea germinal *BRCA1* ó *BRCA2*, y el 10% restante es consecuencia de mutaciones que están asociadas al síndrome de Lynch (síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis), o no tienen explicación. Estas mutaciones aumentan el riesgo de cáncer ovárico durante la vida de una mujer a aproximadamente 40–45% (*BRCA1*) y 10–20% (*BRCA2* y *HNPCC*).^{15–17} Aún entre las mujeres que albergan mutaciones genéticas *BRCA1* y *BRCA2*, el riesgo de malignidad sigue siendo altamente dependiente de la edad, con tasas de cáncer ovárico menores que 1% en portadoras por debajo de 40 años de edad (Tabla 3).

Tabla 3. Riesgo de Cáncer Ovárico en Portadoras *BRCA1* y *BRCA2* Estratificadas por Edad

Edad (años)	<i>BRCA1</i> (%)	<i>BRCA2</i> (%)
20	Aproximadamente 0	Aproximadamente 0
30	Menos de 1	Aproximadamente 0
40	0.87-1.49	Menos de 1
50	0.96-1.19	0.60-0.75
60	2.26-2.49	0.38-0.42

Datos tomados de la referencia 97.

Aunque no existan pruebas genéticas formales, los antecedentes familiares pueden permitir percepción respecto al riesgo. En comparación con el riesgo durante el tiempo de vida de 1.6% para la población en general, una mujer con un sólo miembro de la familia en primer grado afectada por cáncer ovárico tiene un riesgo durante su tiempo de vida de 4–5%.¹⁸ En casos en los cuales hay dos familiares en primer grado, el riesgo de la mujer aumenta a 7%, existiendo un subgrupo significativo de estas familias que muestra evidencia de un genotipo predisponente identificable, tal como la mutación *BRCA1* ó *BRCA2*.

La mayoría de los cánceres ováricos hereditarios proceden de mutaciones ya sea en genes *BRCA1* y *BRCA2*, o en los genes reparadores de discordancia, como en el síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis; ambos heredados de una manera autosómica-dominante y que se piensa funcionan como genes supresores de tumores. Debido a que los pacientes con predisposición genética hereditaria tienen características adicionales en sus antecedentes personales y familiares que los pueden identificar como portadores potenciales, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (el Colegio) ha sugerido que se refiera a los individuos en suficiente riesgo a una evaluación formal de riesgo genético.¹⁹ Las características que sugieren tales mutaciones en la familia de un individuo incluyen:

- Múltiples familiares con cáncer de mama, cáncer ovárico o ambos (como en el caso de *BRCA1/2*) o de colon y otras condiciones de malignidad gastrointestinal, endometrial, o pancreática (como es el caso del síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis), a menudo con predominancia de casos de aparición temprana.
- Mujeres con más de un cáncer primario, tal como cáncer de mama bilateral o cáncer de mama más ovárico.
- Cáncer diagnosticado en un miembro de la familia menor de 50 años de edad.
- Evidencia de transmisión vertical en dos o más generaciones (consistente con herencia autosómica-dominante).

Los médicos clínicos deben también considerar las muchas posibles limitaciones al indagar el riesgo genético mientras se obtiene una historia familiar, lo cual incluye:

- Conocimiento limitado de la paciente acerca de la historia clínica de su familia.
- Familias que no son altamente informativas por ser pequeñas o tener pocos miembros del sexo femenino.
- Penetración variable del fenotipo dentro de familias individuales que albergan mutaciones nocivas.

Síntomas

Varios estudios de control de casos han encontrado que las mujeres con cáncer ovárico comúnmente experimentan un patrón de síntomas que incluyen edema, dolor pélvico o abdominal, dificultad para comer o saciedad temprana, urgencia o frecuencia urinaria, o estreñimiento.²⁰⁻²⁴ Estos síntomas están asociados más frecuentemente a cáncer ovárico cuando se experimentan por primera vez y también si ocurren más de 12 veces por mes.²¹ Se ha promovido un sistema de puntuación basado en estos datos, al que se ha llamado índice de síntomas de cáncer ovárico, como una posible herramienta útil de detección,¹⁸ aunque con valores predictivos positivos menores de 2%.²⁵ A pesar que la evaluación de síntomas puede no ser una herramienta de detección eficiente para la población general, los síntomas persistentes tales como los descritos en una mujer a quien se ha identificado que tiene una masa anexial deben suscitar un nivel de sospecha de malignidad.

Otras Asociaciones Epidemiológicas

Los elementos de riesgo adicionales asociados a un mayor peligro de padecer cáncer ovárico incluyen factores reproductivos y hormonales tales como nuliparidad, menarca temprana, y menopausia tardía.²⁶⁻²⁸ Aunque la infertilidad se identifica con un incremento asociado de riesgo, la evidencia reciente sugiere que el uso de medicamentos para favorecer la fertilidad no es un factor de riesgo independiente para el cáncer ovárico.^{29,30}

COMPRESIÓN DE LOS ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO

Las probabilidades de malignidad varían entre las mujeres con una masa anexial de acuerdo a diferentes factores de riesgo clínico, genético, y epidemiológico. Esta probabilidad previa a los exámenes, a su vez, afecta el valor predictivo tanto positivo como negativo de cualquier prueba diagnóstica.^{31,32} Por tanto, la selección e interpretación de las pruebas de diagnóstico obtenidas se deben considerar dentro del contexto de la probabilidad previa a las pruebas en cada persona de albergar malignidad. La toma apropiada de decisiones clínicas se fortalece además mediante la comprensión de la precisión inherente a cada estudio de diagnóstico considerado. Desafortunadamente, los estudios publicados acerca de la precisión de las pruebas de diagnóstico disponibles en relación al cáncer ovárico reportan resultados con amplias variaciones y la interpretación de la literatura a este respecto puede ser compleja. Una gran proporción de las discrepancias reportadas en la realización de pruebas se relaciona con diferencias en la prevalencia de cáncer ovárico en la población incluida en estas investigaciones. Por ejemplo, los valores predictivos positivos que se reportan de los estudios de detección en la población general de mujeres diferirá substancialmente de aquellos observados en una población de mujeres postmenopáusicas seleccionadas, con masas anexiales conocidas, que se encuentran en espera de cirugía. Para fines de ésta revisión, se ha puesto cuidado en distinguir entre

reportes generados a partir de estudios de detección, que se presentan con fines ilustrativos, y estudios que se enfocan en las mujeres con masas anexiales conocidas.

Examen Pélvico

El examen pélvico tradicional tiene un papel deficiente como herramienta de detección.³³ Una masa anexial que se identifica en una mujer asintomática durante un examen pélvico anual de detección tiene probabilidades mucho mayores de representar un proceso benigno que uno maligno, con un valor predictivo positivo reportado de sólo 0.4%.² Este bajo valor predictivo positivo es principalmente atribuible a la baja prevalencia de cáncer ovárico en la población general; además, la predominancia de los padecimientos benignos identificados mediante el examen pélvico anual subraya la observación respecto a que los programas de detección están sesgados hacia descubrir lesiones prevalentes con biología indolente.^{34,35}

Las características del examen pélvico tales como nodularidad o contornos irregulares, consistencia sólida, y posición fija sugieren malignidad; sin embargo, los estudios que evalúan la habilidad para distinguir patología benigna de maligna mediante las características del examen pélvico de mujeres con masas anexiales conocidas, en espera de cirugía, también reportan resultados desalentadores.^{36,37} En la población de mujeres postmenopáusicas se observan valores predictivos positivos ligeramente mayores^{2,33} así como en mujeres con síntomas relevantes, según lo delineado por el índice de síntomas de cáncer ovárico.²¹

Estudios de Imagen: Ultrasonografía Bidimensional, Tridimensional, Doppler, y Sistemas de Puntuación

La ultrasonografía transvaginal convencional en escala de grises es la modalidad de estudios de imagen más común usada para evaluar las estructuras anexiales. Las sondas transvaginales de alta frecuencia permiten una vista morfológica detallada de la estructura de los anexos, mientras que las técnicas de Doppler con color hacen posible el análisis de las características del flujo vascular dentro de la masa. La ultrasonografía por lo general se considera una prueba altamente sensible para la identificación de una masa anexial, con una especificidad en cierta forma reducida respecto a distinción entre masas benignas y malignas (Tabla 4).

Tabla 4. Sensibilidad y Especificidad de Diferentes Enfoques de Diagnóstico de Detección de Masas Anexiales

Sistema de Puntuación de Ultrasonido	Sensibilidad Combinada (95% IC)	Especificidad Combinada (95% IC)
Sassone (1991)	0.86 (0.79–0.91)	0.77 (0.73–0.81)
Ultrasonido: Índice de resistencia Doppler	0.72 (0.61–0.82)	0.90 (0.84–0.94)
Ultrasonido: morfología más Doppler	0.86 (0.79–0.91)	0.91 (0.80–0.97)
IRM Pélvica: 15 estudios	0.91 (0.86–0.94)	0.87 (0.83–0.90)
CA 125 (umbral más de 35)	0.78 (0.75–0.81)	0.78 (0.71–0.82)

IC, intervalo de confianza; IRM, imagen por resonancia magnética. Modificado de la referencia 2.

Al usar la ultrasonografía en su propia práctica, los médicos clínicos deben también considerar que tanto la calidad de la imagen como la precisión de la ultrasonografía pélvica dependen del equipo y del operador.^{39,40} Los estudios prospectivos que informan acerca de la precisión de la ultrasonografía para discriminar masas anexiales benignas de malignas normalmente se llevan a cabo bajo condiciones óptimas, utilizando equipo contemporáneo de alta resolución, con un número limitado de expertos desempeñando e interpretando los estudios. En consecuencia, la precisión reportada de estos exámenes puede ser más alta que la observada fuera de este ambiente controlado.







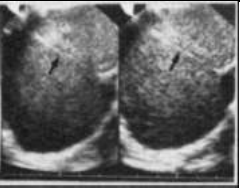

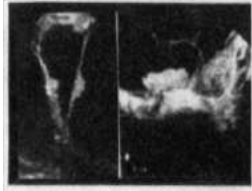

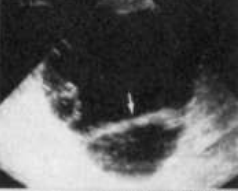
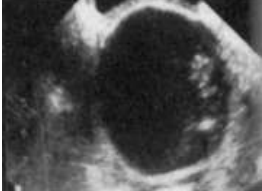

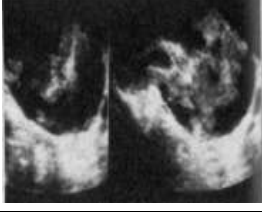

VALOR	V A R I A B L E S			
	ESTRUCTURA PARED INTERNA	GROSOR DE PARED (mm)	SEPTUM (mm)	ECOGENICIDAD
1	liso 	delgada ≤ 3mm 	sin septum 	sonolúcido 
	irregularidades ≤ 3 mm 	gruesa ≥ 3 mm 	delgado ≤ 3 mm 	baja ecogenidad 
3	papilaridades ≥ 3mm 	No aplicable, sobre todo sólida 	grueso > 3 mm 	Baja ecogenidad con centro ecogénico 
	no aplicable, principalmente sólida 			ecogenidad mixta 
5				alta ecogenidad 
Max	4	3	3	5

Fig. 1. Sistema de puntuación para la evaluación de ovarios anormales. Reimpreso de Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70–6.
Liu. Management of the Adnexal Mass. Obstet Gynecol 2011.

Para superar algunos de los elementos subjetivos de interpretación y mejorar la reproducibilidad, se ha desarrollado una variedad de sistemas de puntuación morfológica, y se han evaluado ya sea solos o en combinación con Doppler de flujo en color, o características de pacientes seleccionadas, o ambos.⁴¹⁻⁴⁶ Los hallazgos sonográficos se documentan y ponderan de acuerdo a la solidez de su relación con malignidad. Los detalles anatómicos relevantes de los sistemas de puntuación más extensamente caracterizados normalmente incluyen: estructura de la pared que va de lisa a proyecciones papilares de tamaño variable; presencia de septum que va de delgado a grueso; y ecogenicidad que varía de sonolúcido a altamente ecogénico. Se asignan valores de corte que categorizan a las masas como malignas o benignas y, en general, los umbrales que favorecen la sensibilidad comprometerán la especificidad.³¹ Se han validado sistemas de puntuación selectos mediante estudios prospectivos. El sistema de puntuación más extensamente evaluado es el de Sassone (Fig. 1). Un meta análisis exhaustivo preparado por la Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención a la Salud indica una sensibilidad combinada de 86% y una especificidad de 77% para distinguir una masa anexial benigna de una maligna utilizando ese sistema de puntuación.² A pesar de diferentes diseños, varios sistemas de puntuación puramente sonográficos jugaron un papel bastante similar al aplicarse simultáneamente a la misma población de estudio.^{2,47} En general, los valores predictivos positivos son más bajos, y los valores predictivos negativos más altos, cuando los criterios de puntuación se aplican en poblaciones de mujeres premenopáusicas.²

La ultrasonografía tridimensional se ha estudiado menos extensamente, pero los informes iniciales sugieren la posibilidad de mejores resultados en comparación con la ultrasonografía bidimensional.⁴⁸⁻⁵² La sensibilidad de la ultrasonografía tridimensional para identificar malignidad entre mujeres con una masa anexial fue de 78-100%. Las especificidades reportadas de 78-92% y los valores predictivos negativos de 95-99% en general son mejores al compararlos con los de la ultrasonografía bidimensional. Estos hallazgos sugieren que el ultrasonido tridimensional es más preciso y puede ser apropiado en el posterior triaje de la masa anexial de riesgo intermedio identificada mediante estudios de imagen bidimensional.

Las limitaciones inherentes a la especificidad de los estudios de imagen por ultrasonido se relacionan con el traslape de las características morfológicas de las masas benignas, limítrofes y malignas.⁵³ Los estudios de imagen de ultrasonido Doppler en color agregan otra dimensión de información, proporcionando una evaluación de la vascularidad del tumor. Los neoplasmas malignos reclutan vasos sanguíneos mediante angiogénesis, que son de más baja resistencia y mayor flujo que la vasculatura asociada a los ovarios normales o a los neoplasmas benignos. El índice de resistencia, el índice de pulsatilidad, y la velocidad sistólica máxima son parámetros que cuantifican objetivamente las características de flujo para distinguir entre vasos de alta y baja resistencia. Agregar la investigación de las masas anexiales mediante Doppler parece ofrecer mejor especificidad en comparación con la ultrasonografía bidimensional² (Tabla 4). Sin embargo, al igual que con la ultrasonografía bidimensional, existe un espectro de patrones vasculares y hay traslapes inherentes a las características de flujo que también se reportan en neoplasmas benignos, limítrofes, y malignos.⁴⁶ Las figuras 2A y 2B ilustran la aplicación de la tecnología ultrasonográfica bidimensional y tridimensional con estudios Doppler de flujo para la evaluación de una mujer menopáusica de 73 años de edad que presenta una extensa masa quística izquierda en los anexos. La indagación con Doppler demuestra vasos y flujo sanguíneo en el septum, que sugieren malignidad. La exploración quirúrgica y escisión reveló un cistoadenoma seroso.

Aunque los sistemas de puntuación mediante ultrasonido y los estudios con Doppler tienen el potencial de mejorar la precisión diagnóstica y reducir los elementos subjetivos de interpretación, en la práctica clínica no se usan de manera consistente entre los radiólogos y a menudo no se usan de ningún modo. En el presente, la mayor parte de los estudios de ultrasonido que reportan masas anexiales son puramente descriptivos. Por otro lado, el lenguaje descriptivo en los reportes de ultrasonido no está estandarizado. Los médicos clínicos que dependen únicamente de estos reportes descriptivos de ultrasonido pueden prejuzgar su toma de decisiones basándose puramente en el matiz del lenguaje. Por esta razón es la opinión de los autores que los médicos clínicos deben considerar adoptar la práctica de revisar personalmente de manera adicional las imágenes de ultrasonido en cuestión al hacer sus correlaciones clínicas.

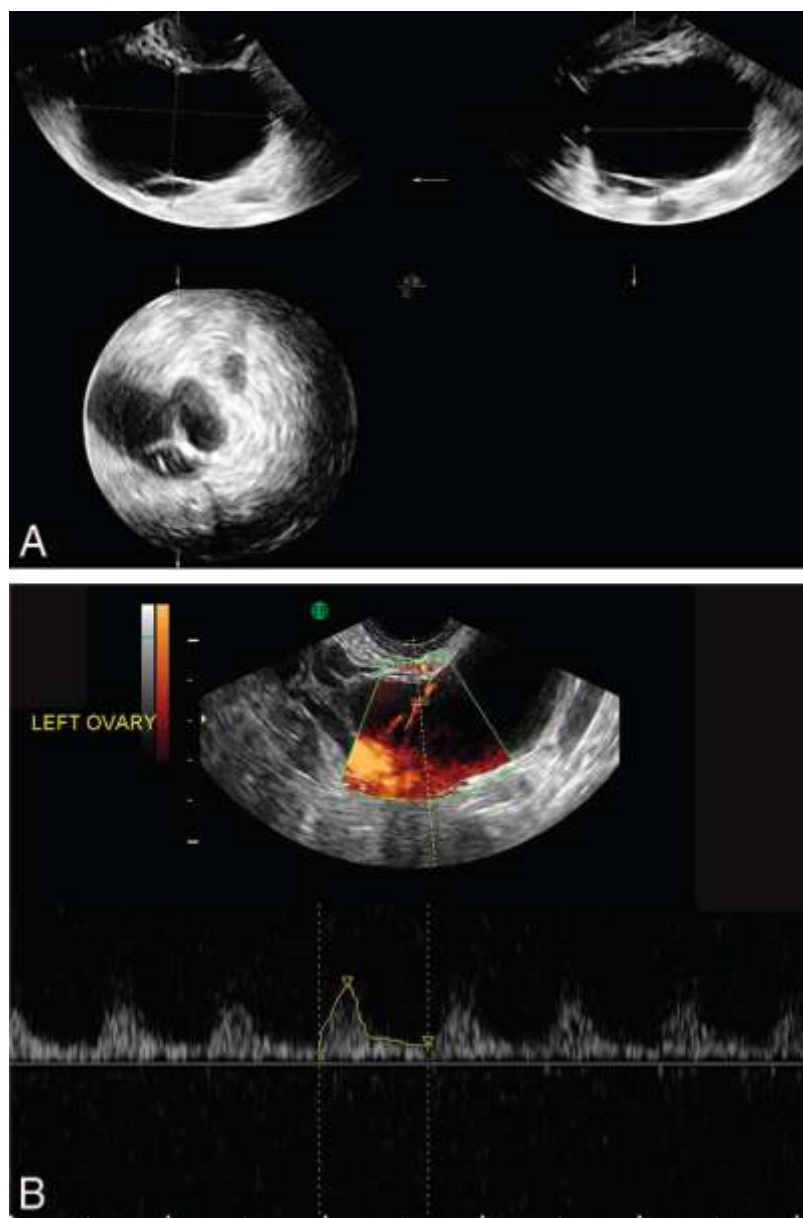


Fig. 2. A. Imágenes de ultrasonido bidimensional y tridimensional de una mujer menopáusica de 73 años de edad que presenta una masa quística septada de 6 cm en el ovario izquierdo. B. Exploración Doppler de la pared septal del quiste que mostró flujo sanguíneo dentro del septum, lo cual sugiere malignidad. El estudio histopatológico de la lesión reportó un cistoadenoma seroso. Imágenes cortesía de Noam Lazebnik, MD.

Liu. Management of the Adnexal Mass. Obstet Gynecol 2011.

Modalidades Adicionales de Imagen

Debido a su costo mucho mayor, otras modalidades de estudios de imagen como la resonancia magnética con medios de contraste (IRM), tomografía computarizada, y tomografía por emisión de positrones no se recomiendan para la evaluación inicial de masas anexiales. Sin embargo, estas modalidades pueden tener valor para ciertas indicaciones. La imagenología por resonancia magnética distingue señales de diferencias sutiles en el tejido y proporciona detalles anatómicos superiores a los de la ultrasonografía pélvica tradicional en escala de grises, además de que ofrece la habilidad de identificar patología pélvica no anexial. Los estudios

que evalúan su desempeño en la discriminación de masas anexiales son numerosos y sugieren una especificidad de alguna manera mejor que la de la ultrasonografía, con especificidad combinada reportada de 87%.² Por tanto, la IRM puede jugar un papel en la investigación adicional de las masas anexiales de riesgo intermedio identificadas por ultrasonografía bidimensional.

Aunque los estudios de imagen mediante tomografía computarizada permiten observar algunos detalles morfológicos, su aplicación más común consiste en la evaluación de la mujer con una masa anexial conocida en la cual se necesitan estudios adicionales de imagen de los órganos pélvicos y abdominales. Estos casos ocurren más comúnmente cuando se sospecha cáncer o patología no anexial.

Biomarcadores séricos: CA 125

El marcador sérico más extensamente investigado para cáncer ovárico es el CA 125. Los tejidos derivados del epitelio celómico producen el antígeno CA 125, por lo que los niveles séricos de este antígeno se elevan en 80% de las mujeres con cáncer ovárico epitelial.⁵⁴ El antígeno CA 125 es también expresado por varios otros tejidos tanto patológicos como normales de origen mülleriano, de manera que los valores séricos pueden estar elevados en varias condiciones ginecológicas y no ginecológicas no relacionadas, tales como la endometriosis, embarazo, y enfermedad inflamatoria pélvica. Por ende, tiene una baja especificidad, especialmente en mujeres premenopáusicas. Cuando estas mujeres presentan una masa pélvica, el valor predictivo positivo en umbrales de corte de más de 65 unidades/mL es de 49%, con especificidad y valores predictivos positivos significativamente más altos en puntos de corte más altos de CA 125 y en la población postmenopáusica.⁵⁵ La sensibilidad del CA 125 es también limitada ya que su nivel se eleva en sólo 50% de cánceres ováricos epiteliales de estadio I y no es tan común que aumente en los casos de cáncer ovárico no epitelial, tales como los tumores estromales y de células germinales, así como en subtipos epiteliales no serosos.^{2,55} Los estudios han demostrado que la sensibilidad para descubrir malignidad en los exámenes de detección mejora al analizar el cambio a intervalos, utilizando mediciones en serie de CA 125 comprados con los niveles de línea de base de CA 125 de una persona en particular.⁵⁶⁻⁵⁸

Otras Combinaciones de Biomarcadores y Proteomas

Se han identificado y tomado en cuenta diferentes proteínas séricas por su potencial para detectar el carcinoma de ovario, ya sea solas o en combinación con el CA 125. La tecnología proteómica también se ha investigado para determinar si los patrones de perfiles proteicos serológicos podrían usarse para distinguir las masas cancerosas de las benignas.

OVA1

En septiembre de 2009, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó un examen serológico llamado OVA1 (prueba de índice multivariado) "como complemento de la toma de decisiones clínicas para mujeres de 18 años y más, que estén planeando una cirugía por masa anexial".⁵⁹ La prueba combina los resultados de marcadores de cinco proteínas séricas separadas, así como la condición de la menopausia, en una sola puntuación numérica entre 0 y 10 para indicar la posibilidad de que la masa pélvica sea benigna o maligna. Para aprobarla, la Administración de Alimentos y Medicamentos revisó un estudio de 516 pacientes, incluyendo 269 evaluadas por oncólogos no especializados en ginecología, que compararon los resultados del estudio de índice multivariado con los resultados quirúrgicos.⁶⁰ Al combinarlos con la información pre quirúrgica, tal como radiografías y exámenes de laboratorio, los resultados de la prueba del estudio de índice multivariado identificaron a pacientes adicionales que podrían beneficiarse al ser referidas a oncología, y que no habían sido identificadas utilizando sólo la información pre quirúrgica. Es importante enfatizar que no está aprobada para detección de cáncer ovárico y que su objetivo no es reemplazar el juicio clínico como prueba única. En este momento se encuentran en curso los estudios de confirmación. El costo de la prueba de estudio de índice multivariado es de aproximadamente \$650 y debe también considerarse al decidir entre otras pruebas diagnósticas. Otros biomarcadores séricos, tales como la β -gonadotropina coriónica humana (hCG), el lactato de deshidrogenasa, y la α -fetoproteína pueden aumentar con ciertos neoplasmas de células germinales, mientras que la inhibina A y B pueden estar elevadas en el tumor de células granulosas del ovario.

CONSIDERACIONES GENERALES DE DIAGNÓSTICO

La determinación precisa de la probabilidad previa a los exámenes es esencial para un manejo posterior. Las consecuencias de no determinar con precisión la probabilidad previa a las pruebas incluyen una selección deficiente de exámenes, así como una insuficiente interpretación de resultados, y, finalmente, errores en el diagnóstico y manejo. La probabilidad de albergar malignidad se depura utilizando factores de riesgo clínicos, genéticos, y epidemiológicos, en conjunción con pruebas diagnósticas indexadas. Los casos en que se identifica un riesgo clínico muy bajo de albergar una masa anexial de complejidad moderada en estudios de imagen pueden no requerir más exámenes posteriores. Sin embargo, a los casos de riesgo clínico intermedio con los mismos hallazgos de estudios de imagen se les puede hacer un triaje para estudios posteriores con el fin de optimizar la sensibilidad diagnóstica o posiblemente incluso cirugía. A continuación, se presentan consideraciones diagnósticas adicionales en las pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto a quienes se identifica que albergan una masa anexial.

Masas Anexiales de Bajo Riesgo

Si tanto la evaluación de probabilidades previas a realizar exámenes como los estudios de imagen demuestran una masa anexial con baja probabilidad de malignidad, deben evitarse pruebas adicionales de baja especificidad. Tales pruebas se asocian a una alta tasa de resultados falsos positivos sin mejoras apreciables en sensibilidad. Así mismo, los resultados falso-positivos de exámenes a menudo obligan a los médicos clínicos a buscar pruebas de confirmación que son caras, además de estresantes para la paciente. Por tanto, aunque sean baratas y no invasivas, el uso innecesario de pruebas de baja especificidad tales como CA 125 en condiciones de bajo riesgo (por ejemplo, en mujeres premenopáusicas) puede ser a la larga costoso, sin agregar claridad.

Masas Anexiales de Riesgo Intermedio

Posiblemente el mayor reto desde el punto de vista de la toma de decisiones son los casos de riesgo intermedio de malignidad. Las entidades en el diagnóstico diferencial para masas de riesgo intermedio son más amplias. Aunque la mayoría de masas indeterminadas siguen siendo el resultado de condiciones benignas comunes, un subgrupo representará cáncer. Para lograr una óptima toma de decisiones clínicas en estas situaciones, es particularmente esencial tener una comprensión precisa de la probabilidad de hallazgos antes de la toma de pruebas y de la precisión inherente a la prueba diagnóstica.

Una gran proporción de masas anexiales de riesgo intermedio representan entidades benignas. Las pruebas con mayor especificidad permiten un triaje del punto de atención que puede obviar la necesidad de cirugía, que de otra forma se haría con fines puramente de diagnóstico; sin embargo, en caso de malignidad podrían ofrecer un diagnóstico más oportuno que la estrategia de “esperar y observar” con reexaminación mediante ultrasonido a intervalos. En pacientes seleccionadas, la ultrasonografía tridimensional o la IRM, respecto a las cuales se ha reportado mayor especificidad y valor predictivo negativo en comparación con la ultrasonografía bidimensional, pueden ser potencialmente útiles para un posterior triaje de la masa anexial de riesgo intermedio. Adicionalmente, los marcadores tumorales tales como CA 125 se pueden obtener de forma selectiva, particularmente en la población postmenopáusica en la cual la especificidad es más alta. De manera alternativa es posible considerar evaluación quirúrgica si el riesgo percibido de malignidad justifica esta intervención.

Masas Anexiales de Alto Riesgo

En situaciones de alto riesgo en las cuales es probable la intervención activa si se confirma una condición que se ha previsto, son preferibles los estudios diagnósticos que proporcionan altos valores predictivos negativos. Sin embargo, si el riesgo es lo suficientemente alto, es posible que no sean necesarios estudios diagnósticos adicionales y que los médicos clínicos pueden desear continuar con estudios más relevantes para planear la cirugía o referir a la paciente a oncología ginecológica.

ENFOQUE TERAPÉUTICO

Al considerar el manejo, es igualmente útil tomar en cuenta las categorías de bajo, intermedio y alto riesgo, basadas en evaluación clínica y estudios diagnósticos. Aunque no existen actualmente definiciones aceptadas de probabilidad baja, intermedia y alta de malignidad, los médicos deben ponderar cuidadosamente los

riesgos y beneficios percibidos al considerar los umbrales apropiados para la intervención quirúrgica en cualquier persona dada. Se enfatiza que los umbrales para intervención quirúrgica son relativos y el riesgo de una demora en el diagnóstico debe ponderarse en relación a los riesgos y costos personales y financieros de la sobre-examinación y la sobre-intervención en cualquier persona dada.

MASA ANEXIAL DE BAJO RIESGO (SIN INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA)

Las masas anexiales asintomáticas que tienen una baja probabilidad de presentar malignidad (menos de 1%) se pueden manejar sin intervención. En mujeres con sospecha de masas benignas, en las cuales se elige un manejo no operatorio, normalmente se recomiendan pruebas de seguimiento a intervalos. En general, el propósito de un protocolo de seguimiento es descubrir una patología prevalente que no haya sido detectada por pruebas diagnósticas con sensibilidad imperfecta, identificar lesiones benignas que progresen de manera biológicamente significativa (es decir, transición hacia cáncer), y ayudar a evitar un sobre-tratamiento de lesiones biológicamente insignificantes (como quistes ováricos asintomáticos, benignos, o inactivos). Existen datos comparativos limitados que evalúan específicamente el tiempo o el método de seguimiento en mujeres con masas anexiales que son manejadas sin una intervención quirúrgica activa. Al no haber evidencia para decidir entre las opciones de seguimiento, el propósito de un protocolo debe analizarse en el contexto de las entidades en el diagnóstico diferencial y los resultados previstos.

Los quistes ováricos simples tienen un bajo riesgo (menos de 1%) de albergar malignidad.^{2,61-65} Ya sea que los quistes ováricos simples representen neoplasmas benignos, quistes de inclusión, o quistes funcionales, el potencial biológico e historia natural de este tipo de quiste ovárico se han caracterizado a través de estudios de detección morfológicos, epidemiológicos moleculares, y observacionales prospectivos. Una cuestión central respecto al debate sobre el manejo no quirúrgico del quiste ovárico unilocular es si el cáncer ovárico epitelial surge como un evento inicial o si representa una forma de transición de un quiste epitelial benigno pre-existente. Si se pensara que los neoplasmas ováricos epiteliales benignos representarían lesiones precursoras o de alguna manera indicaran un aumento de riesgo de malignidad, el umbral para la intervención quirúrgica para una masa anexial quística simple dada estaría considerablemente influenciado por esta asociación.

Numerosos estudios han analizado cuidadosamente las características histológicas y genéticas de los neoplasmas ováricos epiteliales establecidos y los ovarios normales extirpados a mujeres en alto riesgo, con una historia de cáncer ovárico hereditario, para determinar si las características comunes tales como inclusiones serosas, pseudoestratificación epitelial, y metaplasias representan lesiones precursoras.^{10,66-68} Aunque el cáncer epitelial limítrofe con frecuencia representa un precursor del carcinoma epitelial tipo I, dichos estudios no han identificado convincentemente que los quistes ováricos epiteliales benignos aumenten el riesgo de malignidad ovárica.^{9,10,66-68}

Grandes estudios observacionales prospectivos y de cohorte han dado adicional respaldo a esta teoría, indicando que la remoción de quistes ováricos simples persistentes no está asociada a una disminución en la proporción de muertes esperadas por cáncer ovárico en comparación con otros tipos de cáncer,⁶⁹ y que el monitoreo de pacientes con quistes ováricos uniloculares menores de 10 cm sin intervención no está asociado a evidencia de transformación maligna durante el curso de una observación prolongada.⁶¹⁻⁶⁵

Por tanto, la presente literatura indica que no siempre es necesario retirar quirúrgicamente los quistes ováricos uniloculares asintomáticos que se piensa que representan entidades benignas. También implica que el propósito de un protocolo de seguimiento en esta situación es descubrir un cáncer ovárico prevalente que pudo haber pasado inadvertido por estudios diagnósticos de imagen de sensibilidad imperfecta, más que monitorear procesos benignos que se puedan transformar en malignos. Aunque los estudios pueden variar en extensión de seguimiento, método de seguimiento, y umbral de intervención, la mayoría de aquellos que reportan seguimiento en mujeres con quistes ováricos uniloculares utilizan ultrasonografía a intervalos de 3 a 6 meses, a menudo en conjunto con repetición de pruebas de CA 125.⁶¹⁻⁶⁵ Los protocolos que usan exámenes de ultrasonido repetitivos a intervalos de examen de 3 a 6 meses parecen ser bastante seguros² y los cánceres identificados durante el seguimiento son poco comunes (menos de 1%).

Aunque está implícito que los estudios de imagen de ultrasonido a intervalos pueden ser discontinuados después de la resolución documentada de un quiste ovárico, no existen lineamientos

establecidos respecto a cuándo discontinuar las evaluaciones mediante imagenología en quistes ováricos uniloculares que han demostrado estar estables respecto a tamaño y características morfológicas durante evaluaciones a intervalos repetidos. Sin embargo, si el propósito de este seguimiento es descubrir una patología prevalente (cáncer ovárico) que no fue detectada por una prueba con índice imperfecto de sensibilidad, en lugar de monitorear posible progresión de una lesión benigna hacia un neoplasma maligno, una serie limitada de pruebas diagnósticas repetidas debe aumentar suficientemente la sensibilidad diagnóstica de ese examen para excluir con seguridad la malignidad con una confiabilidad aceptable.⁷⁰ Aunque no hay lineamientos establecidos a este respecto, es la opinión de los autores, basada en estos datos, que uno o dos exámenes de ultrasonido a intervalos de 3 ó 6 meses proporcionan suficiente sensibilidad diagnóstica para el seguimiento de un quiste ovárico unilocular simple que se encuentre estable o disminuyendo de tamaño. El CA 125 limitado en serie también se puede considerar si los indicadores clínicos sugieren un potencial incremento de riesgo. Las pacientes para quienes se da prioridad a esta estrategia pueden tener miedo e ideas erróneas y es imperativo que el médico les proporcione información consistente y clara, posiblemente reforzada mediante material informativo escrito, para darles confianza respecto a la biología de su quiste ovárico y la seguridad del plan clínico. En opinión de los autores, la educación efectiva a las pacientes en relación a las masas anexiales de bajo riesgo puede virtualmente eliminar la cirugía que únicamente se lleva a cabo para aliviar la ansiedad de la paciente o la familia.

En el caso de un cambio morfológico significativo durante el seguimiento, la intervención quirúrgica puede estar justificada. Desafortunadamente, los umbrales para definir un cambio morfológico significativo aún no se han definido. Al establecer expectativas para los estudios de seguimiento a intervalos y para su interpretación, es útil considerar la historia natural de los quistes ováricos uniloculares de acuerdo a lo definido por estudios longitudinales de ultrasonido tanto en las poblaciones premenopáusicas como postmenopáusicas.

Población Premenopáusica

Las masas anexiales que se piensa que representan quistes funcionales o fisiológicos en mujeres premenopáusicas involucionan en un periodo variable de tiempo, resolviéndose normalmente en menos de 3 meses.⁷¹ Aunque los anticonceptivos orales no aceleran la resolución de los quistes funcionales,⁷² pueden jugar un papel en reducir los posibles síntomas de dolor e irregularidades menstruales así como en acrecentar la capacidad de interpretación del seguimiento de los estudios de imagen mediante la supresión continua de la ovulación.⁷³

Población Postmenopáusica

En una cohorte de 15,735 mujeres sometidas a 4 años de estudios de detección con ultrasonido transvaginal del Estudio de Detección de Cáncer de Próstata, Pulmón, Colorrectal y Ovárico, 54% de los quistes identificados permanecieron sin cambios y 34% se resolvieron espontáneamente dentro de un año.⁶⁵ Aunque 12% de las mujeres tuvieron un cambio morfológico, no se identificó cáncer ovárico invasivo que pudiera atribuirse al quiste unilocular de índice identificado. Además, se documentó una incidencia de 8–12% anual de nuevos quistes simples entre mujeres postmenopáusicas, lo cual es consistente con otros datos publicados.⁷⁴ Esta información, en su conjunto, sugiere que un protocolo de seguimiento prolongado que use múltiples estudios de imagen a intervalos puede aumentar la probabilidad de una intervención invasiva sin necesariamente mejorar la habilidad diagnóstica relacionada con el punto final de interés: la detección del cáncer ovárico.

MASA ANEXIAL DE RIESGO INTERMEDIO (POSIBLE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA)

En las mujeres con masas anexiales de riesgo intermedio, que se fundamenta en una cuidadosa consideración del riesgo de línea de base y los resultados de pruebas diagnósticas, es necesario un mayor escrutinio de las ventajas a pesar del riesgo de intervención, en comparación con la no intervención. Existe un riesgo no despreciable de malignidad (más de 1%) que se puede estratificar en base a una concienzuda consideración de factores clínicos de línea de base y resultados de pruebas diagnósticas. La mayoría de masas anexiales de complejidad sonográfica intermedia son benignas y a menudo representan endometriomas, quistes hemorrágicos, hidrosálpinx y neoplasmas benignos. Sin embargo, una pequeña proporción representará malignidad. Este potencial de malignidad y las consecuencias de una demora en la intervención por patología

significativa, así como el costo y morbilidad potencial asociados con la cirugía, si se lleva a cabo, sólo con fines de diagnóstico, se deben tomar en cuenta.

Cuando se maneja una masa anexial de riesgo intermedio, el temor a un retraso en el diagnóstico de cáncer ovárico influencia fuertemente la toma de decisiones clínicas. Por tanto, es apropiado comprender las consecuencias potenciales de una demora en el diagnóstico. Las tasas de curación de cáncer ovárico son significativamente más altas cuando se detecta en etapas tempranas; un atraso en el diagnóstico de un posible cáncer ovárico en estadio I nunca es deseable, particularmente en el caso de cáncer ovárico epitelial.

Sin embargo, el cáncer ovárico epitelial estadio I es difícil de descubrir, como lo ilustra un reciente estudio de detección de más de 34,000 mujeres en las cuales 79% de los cánceres epiteliales ováricos invasivos detectados durante los exámenes anuales de detección ya se habían metastasizado.³⁵ En contraste, la mayoría de carcinomas ováricos limítrofes identificados en este estudio se encontraban en etapa temprana, enfatizando por lo tanto las diferencias en la biología de estas dos entidades y nuevamente subrayando la observación de que los programas de detección están sesgados hacia la identificación de masas con biología indolente que son relativamente estables. Adicionalmente, facilitando la comprensión de la dificultad para detectar cáncer ovárico epitelial invasivo tipo II confinado al ovario, se han realizado estudios de modelación que han intentado estimar la historia natural pre clínica del carcinoma ovárico seroso. El carcinoma epitelial ovárico tipo II parece surgir como un evento nuevo, más que como una transformación maligna de una lesión precursora benigna; además se estima que 90% de la duración de la enfermedad confinada al ovario (y por lo tanto la oportunidad de detección temprana) ocurre a un diámetro de lesión de menos de 0.9 cm.⁵ Si ya se encuentra con metástasis se asume que el diagnóstico de cáncer ovárico epitelial en un punto más temprano del tratamiento y con una menor carga tumoral mejorarían el éxito del tratamiento; sin embargo, la magnitud del efecto de supervivencia con detección más temprana de la enfermedad avanzada aún no se ha definido plenamente.³⁵

Para las mujeres con masas benignas también existen beneficios teóricos de la escisión quirúrgica, en ausencia de síntomas que pueden incluir la prevención de eventos agudos que requerirían cirugía de emergencia de los anexos. Una de estas condiciones es la torsión ovárica (comúnmente asociada a neoplasmas benignos, tales como cistoadenoma o teratoma). Otro puede ser la ruptura espontánea del quiste (como en el caso del teratoma quístico maduro y endometrioma). Las potenciales consecuencias de la torsión y ruptura de quiste, tales como hemorragia y peritonitis, se encuentran bien descritas. En el caso de teratoma quístico maduro, el paso de material sebáceo a la cavidad intraperitoneal puede dar como resultado una dramática peritonitis química.^{75,76} Aunque queda claro que estos eventos son poco comunes en la población de mujeres que albergan una masa anexial benigna, el riesgo verdadero de torsión y ruptura espontánea atribuible a una masa anexial es desconocido porque la verdadera prevalencia de masas anexiales en la población es igualmente desconocida. Sin embargo, en el caso del quiste dermoide ovárico, la tasa reportada de 15–28% de ruptura intraoperatoria iatrogénica y peritonitis potencial asociada a ésta reportada en la literatura, discutiblemente excede por mucho el riesgo de ruptura espontánea.⁷⁶

Aunque los neoplasmas epiteliales benignos parecen no aumentar el riesgo de carcinoma ovárico epitelial, el teratoma quístico maduro y la endometriosis son entidades benignas que están asociadas a un mayor riesgo de malignidad subsecuente. Se reporta malignidad en 0.17–1% de las pacientes que se someten a cirugía por estas condiciones^{77–79}; no obstante, el verdadero riesgo de transformación maligna en la población de mujeres con estas condiciones es desconocido, al igual que el impacto general de la escisión quirúrgica con fines preventivos en estos casos.

Morbilidad y Mortalidad Quirúrgica

Es fundamental para cualquier toma de decisión respecto a umbrales para cirugía de anexos llevada a cabo con estos fines, conocer los riesgos tanto de morbilidad como de mortalidad por la cirugía. Estos riesgos están influenciados por diferentes variables que incluyen: características de la paciente en cuanto a edad y comorbilidad; tipo de cirugía (laparoscopia en comparación con laparotomía); extensión de los procedimientos quirúrgicos llevados a cabo; y diagnóstico (cáncer comparado con patología benigna). El riesgo general de mortalidad para el manejo laparoscópico de masas anexiales, identificado mediante los datos de alta de la Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados, es bajo, yendo de 0.2% a 2.3%; mientras que las tasas para el riesgo de mortalidad son más altas en laparotomía, variando de 0.6% a 14%.² Aunque las tasas de mortalidad identificadas parecen ser bajas, las complicaciones operatorias, tales como hemorragia,

lesión de órganos, y conversión a laparotomía que se presentan son de 1.7–22% en mujeres que se someten a laparoscopia por masas anexiales.²

Alcance de la Cirugía

Si se emprende la cirugía, el enfoque y alcance del procedimiento deben también considerarse cuidadosamente para minimizar el riesgo de morbilidad.

Laparoscopia comparada con laparotomía

La laparotomía comúnmente se lleva a cabo para masas anexiales altamente sospechosas de cáncer, con el fin de facilitar la extracción intacta así como procedimientos previstos de estadiaje quirúrgico. Por otro lado, la laparoscopia se asocia a menos dolor quirúrgico, periodos más cortos de recuperación, y costos generales más bajos,⁸⁰ y es apropiada para masas anexiales de bajo riesgo. En el caso de una masa anexial de riesgo intermedio, la decisión respecto al enfoque quirúrgico también puede ser influenciada por factores técnicos que podrían obstaculizar la remoción intacta del espécimen, tales como tamaño o adherencias previstas.

Cistectomía comparada con ooforectomía

La opción entre cistectomía ovárica y ooforectomía está normalmente en función de varios factores, incluyendo diagnóstico preoperatorio, edad de la paciente, deseo de fertilidad futura, y presencia de síntomas. Para lesiones de bajo riesgo que se consideran consistentes con cistoadenoma benigno, teratoma maduro, o endometrioma, la preservación del ovario mediante cistectomía es razonable, particularmente en la mujer premenopáusica. Para masas anexiales de riesgo intermedio en las cuales sigue siendo necesario excluir el diagnóstico de malignidad, se debe comparar cuidadosamente el riesgo de ruptura de quiste y el posible avance subsecuente del estadio del tumor, con el beneficio potencial de conservar el ovario comprometido. En mujeres en etapa postreproductiva y postmenopáusica con una masa anexial de riesgo intermedio, la salpingooforectomía unilateral con corte de congelación es un abordaje inicial razonable. La intervención quirúrgica subsiguiente será influenciada por el diagnóstico de la sección congelada.

El ovario contralateral normal

En la mujer premenopáusica para la cual la extirpación de un ovario contralateral normal tiene un beneficio mínimo oncológico o de reducción de riesgo, existen varios argumentos clínicos de acuerdo con los cuales es deseable la preservación del ovario contralateral. Además de las implicaciones conocidas de una menopausia quirúrgica en la calidad de vida,⁸¹ el riesgo subsecuente general de mortalidad aumenta por una castración quirúrgica temprana, atribuible a incrementos asociados de mortalidad cardiovascular y fractura de cadera.⁸² Es por ello que la conservación del ovario contralateral es deseable en el caso de masas unilaterales benignas o procesos bilaterales benignos manejables con cistectomía. Además, parece no haber un beneficio oncológico apreciable respecto a remover un ovario contralateral normal en mujeres premenopáusicas con procesos malignos unilaterales selectos de células germinales estadio I, estromales, o epiteliales limítrofes.⁸³⁻⁵

Precisión de la Sección Congelada

La toma de decisiones operatorias a menudo depende de la consulta de la patología intraoperatoria. En muchas ocasiones las decisiones respecto a intervenciones quirúrgicas adicionales, tales como remoción del ovario contralateral, histerectomía, o la necesidad de estadiaje, se basarán en los resultados del análisis de la sección congelada. La precisión diagnóstica de la sección congelada ha sido ampliamente estudiada. En un meta análisis de 14 estudios con reportes de 3,659 mujeres, se documentaron sensibilidades aceptables y especificidad casi perfecta para lesiones benignas.⁸⁶ La distinción entre tumores benignos y limítrofes fue precisa 95% de las veces con diagnóstico final benigno, y la precisión de la sección congelada aumentó a 98% en distinguir un tumor maligno de uno benigno. Sin embargo, la precisión diagnóstica fue substancialmente menor para distinguir tumores limítrofes de malignos, pues en estos casos la sección congelada y el diagnóstico final concordaron en sólo 51% de los casos. Estos y otros análisis también identifican un grado más alto de imprecisión con tumores mucinosos así como con masas extensas.^{87,88} Esta incertidumbre debe tomarse en cuenta cuando las decisiones operatorias se basan en estos resultados. Se recomienda el diálogo personal con el patólogo en el momento de la consulta porque proporciona un intercambio mucho más detallado de información que puede ser útil para ambas partes involucradas.

LESIÓN DE ALTO RIESGO (INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA Y REFERENCIA DE LA PACIENTE)

Las masas anexiales sospechosas de cáncer de acuerdo a la evaluación clínica, ultrasonografía transvaginal, y marcadores tumorales séricos justifican la exploración quirúrgica. Los estudios han demostrado que la supervivencia es más alta en pacientes con cáncer ovárico cuyo tratamiento inicial fue dispensado por oncólogos ginecológicos más que por otros profesionales.⁸⁹⁻⁹¹ Adicionalmente, las segundas operaciones por un inadecuado estadiaje o citoreducción quirúrgica inicial tienen una sustancial morbilidad y costo agregados.

Para facilitar el triaje adecuado de la paciente, el Colegio y la Sociedad de Oncólogos Ginecológicos han publicado lineamientos de manera conjunta para referir a las mujeres con masas pélvicas que pueden representar cáncer ovárico. Los lineamientos publicados para consulta o referencia de mujeres con una masa pélvica sospechosa de neoplasma maligno de ovario, de acuerdo a lo que sugiere al menos uno de los siguientes indicadores^{92,93} en mujeres postmenopáusicas:

- Nivel elevado de CA 125
- Ascitis
- Una masa pélvica nodular o fija
- Evidencia de metástasis abdominal o distante
- Antecedentes de uno o más familiares en primer grado con cáncer de ovario o mama

y en mujeres premenopáusicas:

- Nivel muy elevado de CA 125 (ej., más de 200 unidades/mL)
- Ascitis
- Evidencia de metástasis abdominal o distante
- Antecedentes de uno o más familiares en primer grado con cáncer de ovario o mama

En estudios separados de validación, como se esperaba, los lineamientos del Colegio-Sociedad de Oncólogos Ginecológicos tuvieron un buen desempeño en la predicción de cáncer ovárico en etapa avanzada por la naturaleza de la enfermedad de estadio avanzado.⁹⁴ Sin embargo, los lineamientos no juegan un papel tan bueno en identificar la enfermedad en estadios tempranos, especialmente en mujeres premenopáusicas, y enfatizan la necesidad de una mayor estratificación de riesgo basada en todos los indicadores clínicos disponibles.

CONCLUSIONES

Hemos delineado nuestra propuesta conceptual para el manejo de masas anexiales. El desarrollo de una estrategia efectiva para la evaluación de cualquier condición clínica requiere buena evidencia de la prevalencia de la condición en el primer encuentro diagnóstico, conocimiento de la biología e historia natural de las entidades en el diagnóstico diferencial, y comprensión de la precisión de las pruebas diagnósticas a ser utilizadas. La mayoría de las masas anexiales son benignas, con sólo un subgrupo que representa procesos malignos. La intervención oportuna y adecuada para los procesos malignos debe compararse con el riesgo de la sobre-examinación y de la sobre-intervención.

La mayor parte de los neoplasmas malignos que se presentan en las poblaciones premenopáusicas de mujeres son cánceres epiteliales limítrofes, de células germinales, o estromales, con una gran proporción de pacientes que presentan una enfermedad temprana con abultamiento y a menudo sintomática. En contraste, la mayoría de muertes por cáncer ovárico son causadas por cáncer epitelial seroso tipo II, que tiene una historia natural pre-clínica substancialmente más limitada y que a menudo se disemina rápidamente antes de la detección clínica. La ultrasonografía transvaginal bidimensional es una herramienta diagnóstica sensible y de bajo costo en la evaluación inicial de la masa anexial; sin embargo, la especificidad y valores predictivos negativos de alguna manera mejorados que se han reportado con la ultrasonografía tridimensional y la IRM pélvica tienen utilidad en el posterior triaje de la masa anexial de riesgo intermedio. Los marcadores tumorales se pueden obtener selectivamente; sin embargo, las pruebas de CA 125 en situaciones de bajo

riesgo y en las mujeres premenopáusicas pueden reducir la especificidad en la evaluación diagnóstica general sin mejorar la sensibilidad.

Existe evidencia substancial de que los quistes simples uniloculares se pueden manejar sin intervención, usando una serie limitada de estudios de imagen repetidos a intervalos para evaluar la resolución o estabilidad en tamaño y características morfológicas. Las masas anexiales de riesgo intermedio representan los mayores retos para diagnóstico y manejo ya que las entidades en el diagnóstico diferencial son más extensas y el riesgo de malignidad aumenta. Para un triaje y manejo apropiados, es necesaria una consideración cuidadosa del riesgo clínico, interpretación precisa de pruebas diagnósticas, y mayor escrutinio de las ventajas en el riesgo de intervención, comparadas con la no intervención. Las masas anexiales de alto riesgo justifican la exploración quirúrgica, y a menudo referir a la paciente a un oncólogo ginecológico será apropiado para un estadiaje quirúrgico adecuado y posible reducción quirúrgica del tumor.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66.
2. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, et al. Management of adnexal mass. Evidence report/technology assessment No. 130. AHRQ Publication No. 06-E004. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2006.
3. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, Cohn DE, Kauff ND, Duska LR, et al. SGO White paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* 2010;119:7–17. 4. Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol* 2004;22:1315–27.
5. Brown PO, Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer; defining the target for early detection. *PLoS Med* 2009;6:e1000114.
6. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. 7th ed. St. Louis (MO): Mosby; 2007.
7. Hoskins WJ. *Principles and practice of gynecologic oncology*. 4th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1419.
8. Jain KA. Sonographic spectrum of hemorrhagic ovarian cysts. *J Ultrasound Med* 2002;21:879–86.
9. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95(Suppl 1):S161–92.
10. Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:151–60.
11. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433–43.
12. Surveillance epidemiology and end results. SEER incidence statistics: ovarian carcinoma. Available at: <http://seer.cancer.gov/statistics>. Accessed April 25, 2011.
13. Goodman MT, Howe HL, Tung KH, Hotes J, Miller BA, Coughlin SS, et al. Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States, 1992–1997. *Cancer* 2003;97: 519–23.
14. Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 1995;72:805–12.
15. Chen S, Iversen ES, Friebel T, Finkelstein D, Weber BL, Eisen A, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol* 2006;24:863–71.
16. Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1358–65.

17. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6: 105–10.
18. Schildkraut JM, Thompson WD. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128:456–66.
19. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 103. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;113:957–66.
20. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*. 2000;89:2068–75.
21. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221–7.
22. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG* 2005;112:857–65.
23. Lurie G, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Goodman MT. Prediagnostic symptoms of ovarian carcinoma: a casecontrol study. *Gynecol Oncol* 2009;114:231–6.
24. Lowe KA, Andersen MR, Urban N, Paley P, Drescher, CW, Goff BA. The temporal stability of the symptom index among women at high-risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 114:225–30.
25. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:222–9.
26. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2001;84:714–21.
27. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007;166:894–901.
28. Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006;98: 1397–405.
29. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006;85:819.
30. Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjaer S. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish population based cohort. *BMJ* 2009;338:249.
31. Black ER, Bordley DR, Tape TG, Panzer RJ, editors. Diagnostic strategies for common medical problems. 2nd ed. Philadelphia (PA): American College of Physicians; 1999.
32. Richardson WS. Five uneasy pieces about pre-test probability. *J Gen Intern Med*. 2002;17:891–2.
33. Grover SR, Quinn MA. Is there any value in bimanual pelvic examination as a screening test. *Med J Aust* 1995;162:408–10.
34. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009;15:1685–92.
35. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, Williams C, Xu JL, Church TR, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113: 775–82.
36. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Limitations of the pelvic examination for the evaluation of the female pelvic organs. *Int J Gynecol Obstet* 2005;88:84–8.

37. Ong S, Duffy T, Murphy J. Transabdominal ultrasound and its correlation with clinical findings in gynaecology. *Ir J Med Sci* 1996;165:268-70.
38. Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, Wojciechowski C, Knapp RC. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988;72:659-64.
39. Yamashita Y, Torashima M, Hatanaka Y, Harada M, Higashida Y, Takahashi M, et al. Adnexal masses: accuracy of characterization with transvaginal US and precontrast and postcontrast MR imaging. *Radiology* 1995;194:557-65.
40. Timmerman D, Schwab R, Collins WP, Claerhout F, Coenen M, Amant F, et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:11-6.
41. Granberg S, Norström A, Wikland M. Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal sonography. *Gynecol Oncol* 1990;37:224-9.
42. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97: 922-9.
43. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70.
44. DePriest PD, Shenson D, Fried A, Hunter JE, Andrews SJ, Gallion HH, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:7-11.
45. Ferrazzi E, Zanetta G, Dordoni D, Berlanda N, Mezzopane R, Lissoni AA, et al. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:192-7.
46. Alcazar JL, Jurado M. Using a logistic model to predict malignancy of adnexal masses based on menopausal status, ultrasound morphology, and color Doppler findings. *Gynecol Oncol* 1998;69:146-50.
47. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 1):384-94.
48. Kurjak A, Kupesic S. Three dimensional ultrasound and power doppler in assessment of uterine and ovarian angiogenesis: a prospective study. *Croat Med J* 1999;40:413-20.
49. Kurjak A, Kupesic S, Sparac V, Kosuta D. Three-dimensional ultrasonographic and power Doppler characterization of ovarian lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:365-71.
50. Geomini PM, Coppus SF, Kluivers KB, Bremer GL, Kruitwagen RF, Mol BW. Is three-dimensional ultrasonography of additional value in the assessment of adnexal masses? *Gynecol Oncol*. 2007;106:153-9.
51. Alcazar JL, Gala'n MJ, García-Manero M, Guerriero S. Threedimensional sonographic morphologic assessment in complex adnexal masses: preliminary experience. *J Ultrasound Med* 2003;22:249-54.
52. Alcazar JL, Castillo G. Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional power-Doppler imaging in complex adnexal masses for the prediction of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:807-12.
53. Valentin L, Ameye L, Jurkovic D, Metzger U, Le'curu F, Van Huffel S, Timmerman D. Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:438-44.
54. Bast RC Jr, Klug TL, St. John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-7.

55. Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT, Zurawski VR Jr, Podratz KC, Stanhope CR, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:341–6.
56. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, Rosenthal AN, Oram DH, Knapp RC, et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003;21(10 Suppl):206s–10s.
57. Menon U, Skates SJ, Lewis S, Rosenthal AN, Rufford B, Sibley K, et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 7919–26.
58. Lu KH, Skates SJ, Bevers TB, Newland W, Moore RG, Leeds L, et al. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):5003.
59. U.S. Food and Drug Administration. FDA news release: FDA clears a test for ovarian cancer. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm182057.htm>. Retrieved September 15, 2010.
60. Ueland F, DeSimone C, Seamon L, Ware R, Goodrich S, Podzielinski I, et al. The OVA1 test improves the preoperative assessment of ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2010;116:S23.
61. Bailey CL, Ueland FR, Land GL, DePriest PD, Gallion HH, Kryscio RJ, et al. The malignant potential of small cystic ovarian tumours in women over 50 years of age. *Gynecol Oncol* 1998;69:3–7.
62. Crayford TJ, Campbell S, Bourne TH, Rawson HJ, Collins WP. Benign ovarian cysts and ovarian cancer: a cohort study with implications for screening. *Lancet* 2000;355:1060–3.
63. Castillo G, Alcazar JL, Jurado M. Natural history of sonographically detected simple unilocular adnexal cysts in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 2004;92: 965–9.
64. Modesitt SC, Pavlik EJ, Ueland FR, DePriest PD, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. *Obstet Gynecol* 2003;102:594–9.
65. Greenlee RT, Kessel B, Williams CR, et al. Prevalence, incidence, and natural history of simple ovarian cysts among women 55 years old in a large cancer screening trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:373.e1–9.
66. Scully RE. Early de novo ovarian cancer and cancer developing in benign ovarian lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49(Suppl):S9–15.
67. Powell DE, Puls L, van Nagell J Jr. Current concepts in epithelial ovarian tumors: does benign to malignant transformation occur? *Hum Pathol* 1992;23:846–7.
68. Poels LE, Powell De, DePriest PD, Gallion HH, Hunter JE, Kryscio RJ, et al. Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;47:53–7.
69. Westhoff C, Clark CJ. Benign ovarian cysts in England and Wales and in the United States. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:329–32.
70. Glantz SA. *Primer of biostatistics*. 6th ed. New York (NY): McGraw-Hill Medical; 2005.
71. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25–40 years old. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:345–50.
72. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub3.
73. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Ricci E, Crosignani PG. Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions. A review. *Contraception* 1998;57:11–8.

74. van Nagell JR Jr, DePriest PD, Ueland FR, DeSimone CP, Cooper AL, McDonald JM, et al. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer* 2007;109:1887–96.
75. Templeman CL, Fallat ME, Lam AM, Perlman SE, Hertweck SP, O'Connor DM. Managing mature cystic teratomas of the ovary. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55:738–45.
76. Kondo W, Bourdel N, Cotte B, Tran X, Botchorishvili R, Jardon K, et al. Does prevention of intraperitoneal spillage when removing a dermoid cyst prevent granulomatous peritonitis? *BJOG* 2010;117:1027–30.
77. Commerci J, Licciardi F, Bergh PA, Gregori C, Breen JL. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994;84:22–8.
78. Singh P, Yordan E, Wilbanks G, Miller AW, Wee A, et al. Malignancy associated with benign cystic teratomas (dermoid cysts) of the ovary. *Singapore J Med* 1988;29:30–4.
79. Erzen M, Rakar S, Klančnik B, Syrjañen K, Syrjañen K, Klancar B. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol* 2001;83:100–8.
80. Medeiros LR, Fachel JM, Garry R, Stein AT, Furness S. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumours. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 20. Art. No.: CD004751. DOI: 10.1002/14651858.CD004751.pub3.
81. Teplin V, Vittinghoff E, Lin F, Learman LA, Richter HE, Kuppermann M. Oophorectomy in premenopausal women: health-related quality of life and sexual functioning. *Obstet Gynecol* 2007;109(2 Pt 1):347–54.
82. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:821–8.
83. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180–9.
84. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;55(3 Pt 2): S62–72.
85. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007;10:25:2928–37.
86. Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI, Stein AT, Bozzetti MC, Zelmanowicz A, et al. Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:192–202.
87. Geomini PM, Zuurendonk LD, Bremer GL, de Graaff J, Kruitwagen RF, Mol BW. The impact of size of the adnexal mass on the accuracy of frozen section diagnosis. *Gynecol Oncol* 2005;99:362–6.
88. Brun JL, Cortez A, Rouzier R, Callard P, Bazot M, Uzan S, et al. Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:244.e1–7.
89. Elit L, Bondy SJ, Paszat L, Przybysz R, Levine M. Outcomes in surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87:260–7.
90. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:589–98.
91. Carney ME, Lancaster JM, Ford C, Tsodikov A, Wiggins CL. A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? *Gynecol Oncol* 2002;84:36–42.
92. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. ACOG Committee Opinion No. 280. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;100:1413–6.
93. Society of Gynecologic Oncologists. Guidelines for referral to a gynecologic oncologist: rationale and benefits. *Gynecol Oncol* 2000;78:S1–13.

94. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME, Weaver AL, Sommerfield MK, Cliby WA. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007; 110:841–8.
95. Cronje HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Review of the granulosa-theca cell tumors from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:323–7.
96. Schmeier KM, Gershenson DM. Low-grade serous ovarian cancer: a unique disease. *Curr Oncol Rep* 2008;10:519–23.
97. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117–30.