



Validación externa y análisis de reproducibilidad de las denominadas “Simple Rules” propuestas por IOTA en la valoración ecográfica de los tumores de ovario

Beatriz Ruiz de Gauna Vives

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Memoria presentada por

DRA. BEATRIZ RUIZ DE GAUNA VIVES

con el título

**VALIDACIÓN EXTERNA Y ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DE LAS
DENOMINADAS “SIMPLE RULES” PROPUESTAS POR IOTA EN LA
VALORACIÓN ECOGRÁFICA DE LOS TUMORES DE OVARIO**

Dirigida por Dr. David Rodríguez Morante y Prof. Juan Luís Alcázar Zambrano

Para la obtención del título de Doctor por la Universidad de Barcelona



Departamento de Obstetricia y Ginecología, Radiología y de Anatomía Patológica

Bienio 2012-2014

NEVER STOP DREAMING; WHAT SEEMED IMPOSSIBLE

YESTERDAY CAN BECOME A REALITY TOMORROW

Charles L. Schepens

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los pacientes que de forma desinteresada hicieron factible el trabajo.

Al Dr. David R. Morante, director de tesis por haber creído en mi y haberme apoyado de manera totalmente incondicional desde el principio, por aceptar el reto de la idea, por sus horas de dedicación, por su disponibilidad, por hacer fácil lo difícil y por su espíritu crítico.

Al Prof. Juan Luís Alcázar, mi codirector de tesis, por su clarividencia, su constancia, por defender sin límites aquello en lo que cree y porque fue quien me dió la oportunidad de estar donde estoy: Gracias por tu honestidad y perseverancia, por ser en definitiva el motor de esta tesis, en todo sentido eres un ejemplo para mí.

Al Hospital HSJD y a la Clínica Universitaria de Navarra, al Prof Laila y Dra. Gómez Roig por haberme facilitado los medios para realizar el trabajo, a Jesús y Laura por su ayuda en la tesis, a Miriam por su valentía en el “ensayo-error”, Joan por sus retoques finales informáticos, a S. Cabré por enseñar a saber coger confianza con cada reto o aspiración que he tenido y demostrar que siempre está ahí, gracias también a los residentes que hicieron que tantas horas en el hospital fueran divertidas y amenas.

A mis padres que con su amor, enseñanza y sacrificio han sembrado las virtudes que se necesitan para afrontar la vida. Gracias a ellos he logrado llegar hasta aquí. A mis hermanas Marta y Estíbaliz, por estar a mi lado, por ser lo más importante en mi vida y por su amistad eterna.

A Sergi, por estar presente incondicionalmente en los momentos más difíciles, por su apoyo, optimismo y ánimo continuo.

Gracias a mis amigos por su paciencia y comprensión durante las muchas horas que les he robado. Agradecerles la plena confianza que siempre me han demostrado, así como la dedicación y la atención que en todo momento me han ofrecido.

En definitiva, gracias a la gente que ha entendido y compartido la alegría que este paso supone para mí.

D. DAVID RODRÍGUEZ MORANTE, Médico Especialista del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona

CERTIFICA QUE

Dña. Beatriz Ruiz de Gauna Vives ha realizado el trabajo: VALIDACIÓN EXTERNA Y ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DE LAS DENOMINADAS "SIMPLE RULES" PROPUESTAS POR IOTA EN LA VALORACIÓN ECOGRÁFICA DE TUMORES DE OVARIO bajo su tutela y que constituye su memoria para optar al grado de Doctor por la Universitat de Barcelona

Revisado dicho trabajo quedo conforme en su presentación para ser juzgado por el tribunal correspondiente


Dr. D. David Rodríguez Morante
Barcelona, Noviembre 2014



JUAN LUIS ALCÁZAR ZAMBRANO, Consultor Clínico del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Universidad de Navarra y Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra

CERTIFICA: Que Dña. **Beatriz Ruiz de Gauna**, ha realizado el trabajo titulado VALIDACION EXTERNA Y ANALISIS DE REPRODUCIBILIDAD DE LAS DENOMINADAS "SIMPLE RULES" PRÓPUESTAS POR IOTA EN LA VALORACIÓN ECOGRÁFICA DE LOS TUMORES DE OVARIO bajo su dirección, que constituye su memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme en su presentación para ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que conste y surta efecto donde proceda, expido el presente certificado en Pamplona a doce de noviembre de dos mil catorce.

ABREVIATURAS

2D: bidimensional

3D: tridimensional

ACOG: Congreso Americano de Obstetras y Ginecólogos

ACOS: anticonceptivos orales

AUC: área debajo de la curva

B-mode: modo bidimensional

BDL: borderline

CTS: catepsinas

CUN: Clínica Universitaria de Navarra

DD: dímero D

E: especificidad

EOD: cáncer de ovario epitelial

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

FN: falsos negativos

FP: falsos positivos

GIRADS: Gynecological Imaging Report and Data System

HE4: Human epididymis protein 4

HSJD: Hospital Sant Joan de Déu

IC: intervalo de confianza

IOTA: International Ovary Tumor Analysis

LH+: likelihood ratio positive

LH-: likelihood ratio negative

LPM: low malignant potential (traducción de borderline-BDL)

LR1: modelo de regresión logístico 1

LR2: modelo de regresión logístico 2

OR: odds ratio

PEM: probabilidad estimada de malignidad

PLCO: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

RM ó RMN: resonancia magnética nuclear

RMI: risk of malignancy index ó índice de riesgo de malignidad

ROMA: Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

S: sensibilidad

SA: evaluación subjetiva por un experto

SCSOCS: Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening and Shizuoka
Cancer Registry

SD: simple descriptors

SD: desviación estándar

SEGO: Sociedad Española de Gynecología y Obstetricia

SR: Simple Rules

TC ó TAC: tomografía axial computerizada

TSH: terapia hormonal sustitutiva

TVS: ecografía transvaginal

UKC-TOCS: UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening

UKOCS: University of Kentucky Ovarian Cancer Screenign Trial

USA: Estados Unidos de América

VPP: valor predictivo positivo

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
CERTIFICADOS.....	7
ABREVIATURAS.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	23
1.1. GENERALIDADES DE LA MASA ANEXIAL.....	25
1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	25
1.1.1.1. LESIONES BENIGNAS ANEXIALES.....	29
1.1.1.2. CÁNCER DE OVARIO.....	33
1.1.2. CARCINOGENÉISIS.....	37
1.1.3. FACTORES DE RIESGO.....	39
1.1.4. FACTORES PROTECTORES.....	41
1.2. PROBLEMÁTICA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ.....	43
1.3. VALORACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEOPLASIA DE OVARIO.....	46
1.3.1. SINTOMATOLOGÍA.....	47
1.3.2. PAPEL DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA.....	48
1.3.3. MARCADORES TUMORALES.....	49
1.3.3.1. PAPEL DEL CA125	51
1.3.3.2. VALORES DEL CA 125.....	52

1.3.3.3 CA 125 Y RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO.....	53
1.3.3.4. HE4.....	55
1.3.4. ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA.....	57
1.3.4.1. B-MODE, DOPPLER 2D.....	57
1.3.4.2. ESTUDIO DOPPLER.....	59
1.3.4.3. PATRÓN DE RECONOCIMIENTO DEL EXAMINADOR	60
1.3.5. OTROS MÉTODOS DE IMAGEN (ECO-3D, TAC).....	62
1.4. MANEJO DE LA MASA ANEXIAL.....	65
1.4.1. ESPECIALIZACIÓN QUIRÚRGICA.....	65
1.4.2. VÍA QUIRÚRGICA DE ELECCIÓN.....	67
1.4.2.1. LESIONES MALIGNAS.....	67
1.4.2.2. MANEJO MASAS BENIGNAS.....	69
1.4. ALTERNATIVAS PARA MEJORAR EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL MASA ANEXIAL.....	71
1.4.1. SCORES.....	71
1.4.2. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICOS.....	73
1.4.3. CLASIFICACIÓN GI-RADS.....	76
1.4.4. ESTUDIOS IOTA.....	77
1.4.5. SIMPLE RULES PROPUESTAS POR IOTA.....	81

1.4.6. VALIDACIONES EXTERNAS DE LAS SIMPLE RULES DE IOTA.....	85
2. HIPÓTESIS.....	91
3. OBJETIVOS.....	95
4. METODOLOGÍA.....	99
4.1. PACIENTES.....	101
4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	101
4.3. EQUIPAMIENTO.....	102
4.4. CRONOLOGÍA.....	102
4.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	103
4.5.1. VARIABLES A ESTUDIO.....	103
4.5.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	105
4.5.3. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	105
4.6. ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD.....	106
4.7. ASPECTOS ÉTICOS.....	106
4.8. PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN.....	107
4.9. RECOGIDA DE DATOS.....	107

5. RESULTADOS.....	109
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES.....	111
5.1.1. EDAD DE LAS PACIENTES.....	112
5.1.2. MENOPAUSIA.....	114
5.1.3. SÍNTOMAS.....	117
5.2. MARCADOR TUMORAL CA125.....	120
5.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES.....	121
5.3.1. TIPO DE TUMOR.....	121
5.3.2. BILATERALIDAD DE LA LESIÓN.....	123
5.3.3. TAMAÑO DE LOS TUMORES.....	123
5.3.4. HISTOLOGÍA DE LAS LESIONES.....	124
5.3.5. PATRÓN ECOGRÁFICO BIDIMENSIONAL.....	125
5.4. IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA CON RESPECTO LA HISTOLOGÍA.....	125
5.5. PARÁMETROS ECOGRÁFICOS SEGÚN LAS SIMPLE RULES DE IOTA.....	130
5.5.1. DISTRIBUCIÓN DE SIMPLE RULES POR HOSPITAL.....	130
5.5.2. COMPARACIÓN SIMPLE RULES CON GOLD ESTÁNDAR.....	132
5.5.3. POTENCIA DIAGNÓSTICA DE LAS SIMPLE RULES	132
5.5.4. FALSOS NEGATIVOS Y FALSOS POSITIVOS.....	134

5.5.5. DISTRIBUCIÓN DE MASAS NO CLASIFICABLES POR SIMPLE RULES.....	136
5.6. ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD.....	137
6. DISCUSIÓN.....	141
6.1. EDAD DE LAS PACIENTES EN RELACIÓN A CÁNCER DE OVARIO	143
6.2. ESTADO MENOPÁUSICO.....	143
6.3. ESTUDIO DE LA SINTOMATOLOGÍA.....	144
6.4. UTILIDAD DEL CA-125.....	145
6.5. HISTOLOGÍA DE LAS LESIONES.....	146
6.6. CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA BIDIMENSIONAL	147
6.7. IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA CON RESPECTO A LA HISTOLOGÍA.....	150
6.8. CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS SEGÚN LAS SIMPLE RULES DE IOTA.....	150
6.9. ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD.....	155
6.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	158
7. CONCLUSIONES.....	161
8. BIBLIOGRAFÍA	165

9. ANEXOS.....	197
ANEXO 1: MODELOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADOS.....	199
ANEXO 2: APROBACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA.....	207
ANEXO 3: INTEROBSERVER AGREEMENT IN DESCRIBING ADNEXAL MASSES USING THE INTERNATIONAL OVARIAN TUMOR ANALYSIS SIMPLE RULES IN A REAL TIME SETTING AND USING THREE-DIMENSIONAL ULTRASOUND VOLUMES AND DIGITAL TIPS.....	209

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES DE LA MASA ANEXIAL

El cáncer de ovario supone la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en nuestro medio siendo una enfermedad de diagnóstico tardío, considerándose un cáncer “silente” y por lo tanto con un pobre diagnóstico (1).

La importancia para un manejo óptimo de las lesiones de ovario radica en una correcta discriminación previa entre benignidad y malignidad de las masas anexiales (2), ya que influenciará el manejo posterior y el pronóstico de la paciente.

Pacientes con patología benigna se tratan de manera conservadora, evitando de esta manera la morbilidad de una cirugía más agresiva. Sin embargo, ante el diagnóstico de una lesión sospechosa no deben demorarse ni la cirugía, ni el estadiaje ni el tratamiento, y se debe derivar a la paciente al especialista o centro de referencia para tratar dicha patología (2)(3)(4).

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de ovario es el sexto cáncer más común a nivel mundial y constituye la séptima causa de muerte por cáncer en las mujeres, pero es la segunda causa de muerte por cánceres ginecológicos después del cáncer de cérvix uterino. En el 2008, el cáncer de ovario figuraba como el séptimo cáncer más frecuente en mujeres, siendo el ratio de incidencia más alto en países desarrollados (5).

Es el segundo cáncer ginecológico más frecuente, supone el 18.8% de los cánceres ginecológicos en los países desarrollados y el 2.7% en los países en vías de desarrollo (6). El cáncer de ovario es la causa de muerte más frecuente en cuanto a cáncer ginecológico en Estados Unidos (7). La probabilidad de una mujer en Estados Unidos de desarrollar un cáncer de ovario es menos del 2% (7). La incidencia estimada para el 2014 en Estados Unidos es de 21.980 casos y la mortalidad estimada es de 14.270 muertes (8).

La probabilidad de padecer un cáncer de ovario a lo largo de la vida es de un 1.4% (8). La baja prevalencia dificulta el lograr un valor predictivo positivo para cualquier tipo de screening, incluso cuando se obtiene una sensibilidad de casi el 100% y una especificidad muy alta (9).

La incidencia del cáncer de ovario varía según las áreas geográficas estudiadas. Las tasas de incidencia más altas se hallan en los países industrializados (Estados Unidos de América (USA), Europa, Australia y Nueva Zelanda), con incidencias que exceden 9/100.000 mujeres-año (10).

La excepción a estas tasas es Japón, que siendo un país desarrollado es el que presenta las tasas más bajas (6.4/10.000) (10). La tendencia en las zonas de alto riesgo es a la disminución de la incidencias en las últimas dos décadas (11), mientras que en zonas clásicamente definidas como de bajo riesgo (Japón, India,) la tendencia es al aumento (12).

En España, según datos del GLOBOCAN 2008, los tumores malignos de ovario se encuentran en el cuarto lugar más frecuente de todos los tumores en la mujer, después del cáncer de mama, del cáncer de colon y del cáncer endometrial. La incidencia del cáncer ovárico es de 8/100.000 mujeres-

año, la tasa de mortalidad es de 4/100.000 mujeres-año y la tasa de prevalencia es de 9.159 mujeres a los 5 años(13)(14).

La mortalidad por cáncer de ovario supera el 5/100.000 en los países desarrollados (siendo la quinta causa de muerte por cáncer y la segunda entre los cánceres ginecológicos), y la supervivencia a 5 años desde el diagnóstico está alrededor del 50% debido en gran parte al diagnóstico tardío de la enfermedad. Si bien ha habido una significativa mejoría en las tasas de supervivencia en las últimas décadas (era del 39% en el año 1995) (15), actualmente, la incidencia de cáncer de ovario se ha mantenido estable en los últimos años (hasta 2008), manteniéndose el índice de mortalidad combinando todas las razas y grupos étnicos disminuido desde los años 1999 a 2008 (16). Esto responde a un mayor conocimiento de los mecanismos de diseminación, mejor técnica quirúrgica, mejores terapias complementarias, y mejorías en la logística sanitaria a la hora de atender a estas pacientes (17).

En Europa, las tendencias de mortalidad son en parte atribuibles a la mejora en el tratamiento de las neoplasias (18). La tendencia al alza de generaciones anteriores observado en varios países del sur y centro de Europa, puede en parte ser atribuida a la reducción de la paridad, ya que la paridad está inversamente relacionada con el riesgo de cáncer de ovario (19).

Los estudios de diferenciación racial en los países desarrollados indican que hay muy poca diferencia en relación a la incidencia de la neoplasia de ovario afectando por igual a raza blanca y raza hispana siendo ligeramente superior en éstas a la raza negra y a la asiática. En caso de que haya población de zonas de bajo riesgo (por ejemplo asiáticas) que migran a zonas de más

riesgo, se observa un incremento gradual hasta conseguir acercarse a las tasas de la población de acogida (20). La mortalidad por cáncer de ovario se ha ido reduciendo en todas las razas excepto en la raza asiática (21).

La edad de aparición típica es en la mujer menopáusica, siendo muy raros en la premenopausia a excepción de los casos de agregación familiar, donde aparecen unos 10 años antes, representando éstos entre un 5-10% (22).

La tasa de mortalidad ajustada por edad presenta una fuerte pendiente ascendente, aumentando un 5.7% anual de promedio. Las tasas específicas por edad reflejan este aumento en todos los grupos, pero llama la atención que el aumento es mayor en mujeres de edad más avanzada. Así, en mujeres premenopáusicas, el incremento de la tasa de mortalidad ronda un 3% anual, mientras que en mayores de 45 años, el incremento es del 6% anual.

El diagnóstico es tardío en el 70%-75% de los casos de los cánceres de ovario, dando una supervivencia a los cinco años de vida del 20%-30% según el Congreso Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) (9).

La supervivencia global a los 5 años de las pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario es del 49.7% según la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), a pesar del tratamiento quirúrgico agresivo y de los tratamientos sistémicos (23), ya que la mayoría de las pacientes se diagnostican en un estadio avanzado de la enfermedad dada la escasa sintomatología que suelen presentar en estadios iniciales.

Las tasas de supervivencia a los 5 años varían entre el 89.6% en el estadio IA al 18.6% en el estadio IV (23).

Se ha estimado que si se consiguiera que un 10% de cánceres de estadio III pasaran a estadio I con estrategias de screening, se mejoraría más la supervivencia que con el uso de la quimioterapia (24).

Dentro del contexto europeo, la supervivencia del cáncer en España es comparable a la de los países más desarrollados, situándose en casi todas las localizaciones por encima de la media europea.

Los países desarrollados engloban la mitad de los cánceres mundiales, siendo el 90% de estirpe epitelial, 5-6% derivado de los cordones sexuales, y 2-3% derivado de las células germinales. El riesgo que una mujer tiene de padecer un cáncer de ovario a lo largo de su vida es del 1.4%, o lo que es lo mismo, una de cada 70 mujeres lo padecerá a lo largo de su vida (25). El 40 % de las pacientes diagnosticadas por este tumor tienen una edad superior a los 65 años y su mayor incidencia se presenta entre los 75 y 79 años (26).

Además de los factores reproductivos y hormonales es probable que los cambios en los hábitos de estilo de vida, incluyendo la nutrición, la dieta y el ejercicio físico hayan influido en las tendencias sobre el riesgo de cáncer de ovario y por lo tanto sobre la incidencia de cáncer de ovario nacional y en las tasas de mortalidad en el tiempo (27)(28).

1.1.1.1. LESIONES BENIGNAS ANEXIALES

El ovario es un órgano dinámico, sus parámetros biofísicos, vasculares y hormonales no son los mismos entre la fase folicular, la fase lútea y el estado posmenopáusico (29).

Por estos motivos resulta extremadamente difícil definir los parámetros normales, tanto ecográficos como hormonales.

La ecografía transvaginal con sus diferentes aplicaciones, entre ellas la ecografía tridimensional (3D), ha demostrado que es el método más útil para el estudio de las patologías del ovario; y desde hace mucho tiempo la ecografía bidimensional se considera la mejor técnica atendiendo a la correlación con hallazgos quirúrgicos (29).

El ovario normal en fase folicular se identifica como una estructura de contornos nítidos con una ecogenicidad intermedia, incluso uniformemente hipoecogénica con dos áreas diferenciadas, la medular hiperrefringente y la cortical hiporrefringente en relación con las estructuras adyacentes (útero, músculos pélvicos) y según se acerque al momento de la ovulación presentará estructuras hipoecoicas (folículos) (30).

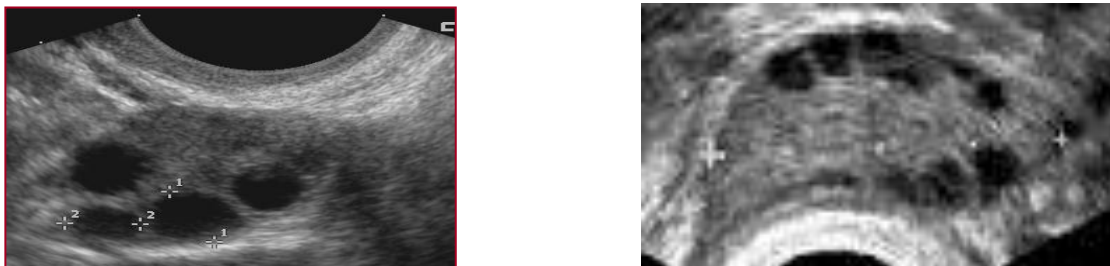


Figura 1: Morfología ovario normal en fase folicular

Se define a una formación con baja sospecha de malignidad cuando presenta bordes regulares, límites precisos, contenido predominantemente sonoluscente, ausencia de tabiques o tabiques finos y ausencia de excrescencias en la pared interna o en los tabiques si estos existen. A medida que la morfología se aleja de estos parámetros la probabilidad de malignidad aumenta, a pesar de existir una serie de formaciones orgánicas que

siendo benignas pueden presentar una ecoestructura abigarrada (endometriomas, teratomas, abscesos tubo-ováricos).

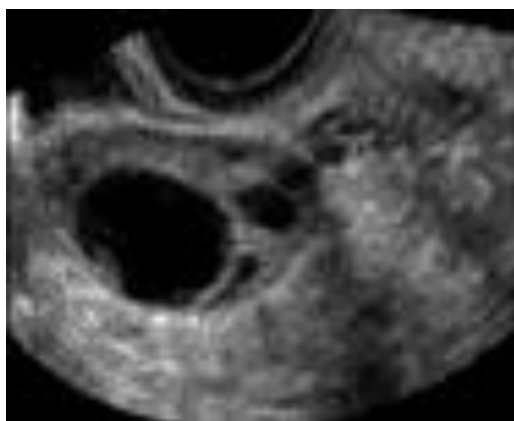


Figura 2: Folículo periovulatorio

Diversos autores han definido las características ecográficas de diversas lesiones benignas.

Los quistes lúteos hemorrágicos son estructuras quísticas de entre 2 y 6 cm con ecos internos según un patrón reticular (31)(32).

Los cistoadenomas serosos son formaciones anexiales uniloculares de paredes finas y contenido homogéneo econequivativo (33).

Los cistoadenomas mucinosos es característico la imagen de un quiste multilocular con contenidos de diferente ecogenicidad, de paredes lisas sin papilas ni áreas sólidas (34).

Los tumores de Brenner son aquellas lesiones sólidas de pequeño tamaño, contorno regular normalmente unilaterales y escasamente vascularizadas (35).

El quiste simple se considera a la estructura quística anecoica de bordes lisos mayor de 25 mm (33).

El teratoma maduro o quiste dermoide presentaría un quiste con el tubérculo de Rokitansky, un quiste con ecos en su interior, o bien una lesión quística de patrón denso con o sin componente anecoico (36).

Se considera el diagnóstico de un cistoadenofibroma a la presencia de una lesión quística unilocular que contiene un área sólida sin vascularización, con contenido anecoico o homogéneo (37).

El diagnóstico de endometrioma se establece ante el hallazgo de una formación redondeada de contenido homogéneo con ecos de baja intensidad y sin proliferación papilar. Muy específico de los endometriomas son los focos puntiformes hiperecoicos en las paredes del quiste pudiendo corresponder a depósitos de colesterol, de hemosiderina o calcificaciones (38).

El hidrosálpinx se muestra como una masa anecoica elongada con septos incompletos, o la imagen de “cuentas de collar” (39).

El Doppler color puede ser útil para el diagnóstico diferencial del absceso tuboovárico; ya que éste tiene significativamente más vascularización y menor resistencia al flujo sanguíneo que el hidrosálpinx.

El pseudoquiste peritoneal se sospechará en pacientes con antecedente de cirugía pélvica, endometriosis o enfermedad inflamatoria pélvica, donde observamos un quiste de pared fina y septos internos.

La mayoría de las masas anexiales detectadas en mujeres asintomáticas tienen aspecto benigno, y la incidencia de cáncer de ovario es muy baja, hasta un 86% de las mujeres que se someten a cirugía por tumoración ovárica, lo hacen por procesos benignos (40).

Autores como Demir y Marchand afirman que la cirugía laparoscópica es el tratamiento habitual hoy en día para las masas anexiales de aspecto benigno (41).

La justificación para tratar quirúrgicamente a las pacientes diagnosticadas de masas ováricas benignas se basa en la posibilidad de malignización y en la prevención de complicaciones como la torsión ovárica, la rotura y la hemorragia.

1.1.1.2. CÁNCER DE OVARIO

Recientes estudios inmunohistoquímicos y moleculares conducen hacia un nuevo paradigma acerca de la patogénesis y origen del cáncer de ovario epitelial (EOC). Estos estudios se basan en un modelo dualista de la carcinogénesis y dividen al cáncer de ovario epitelial en dos amplias categorías: Tipo I y Tipo II (42).

Los tumores de Tipo I engloban a los tumores serosos de bajo grado, endometrioides de bajo grado, de células claras y los tumores de Brenner las cuales se desarrollan de forma escalonada de lesiones precursoras establecidas como los tumores borderline o la endometriosis.

Los tumores de Tipo I son relativamente estables genéticamente y se caracterizan por presentar mutaciones específicas como KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA entre otros siendo muy raro encontrar la mutación TP53 (43) (44).

Los tumores tipo I se detectan fácilmente en la exploración pélvica o por ecografía. Constituyen el 25% de los cánceres de ovario y representan al 10% de las muertes por cáncer de ovario (45).

Los tumores de Tipo II engloban al carcinoma seroso de alto grado, endometrioides de alto grado, tumores malignos mesodérmicos mixtos (carcinosarcomas) y carcinomas indiferenciados. Los tumores Tipo II son agresivos, el 75% se diagnostican en estadio avanzado (estadios II-IV) y tienen frecuentemente mutaciones del TP53 (>95%) y rara vez mutaciones que presentan los tumores tipo I. Además los tumores tipo II tienen alteraciones moleculares que perturban la expresión del BRCA mediante mutación de genes o metilación del promotor, siendo genéticamente inestables (46).

Los tumores de Tipo II representan al 75% de los tumores de ovario y son los responsables del 90% de las muertes por cáncer de ovario (45).

El objetivo de cribado para los tumores tipo II en lugar de la detección del tumor en estadio I, tendría que ser la detección de enfermedad de bajo volumen incluso localizada fuera del ovario. Esto sólo puede realizarse desarrollando biomarcadores sensibles y específicos que se expresen en un estadio temprano de la carcinogénesis.

Ecográficamente es sospechosa de malignidad aquella lesión que por ecografía en modo B presente excrescencias sólidas, proyecciones papilares de >3 mm, o componentes sólidos irregulares. La detección con Doppler color o Power Doppler de una vascularización abundante en las áreas sólidas también apoya el diagnóstico de presunción de malignidad.



Figura 3: Imagen B-mode de masa anexial compleja



Figura 4: Imagen con Power Doppler color.

El adenocarcinoma seroso es de las tumoraciones malignas más frecuentes presentándose como una tumoración sólida con abundante vascularización o como tumoraciones solidoquísticas multiloculadas

abundantemente vascularizadas. Hasta el 40% de los carcinomas serosos de alto grado son bilaterales en el momento del diagnóstico y en torno al 20% de los de bajo grado (47).

El adenocarcinoma mucinoso afecta a mujeres más jóvenes que otros tumores malignos de ovario (47). Dos terceras partes se diagnostican en estadio I-II con una CA-125 bajo. Tan sólo el 10% son bilaterales en el momento del diagnóstico. Suelen tener una imagen multilocular con componentes sólidos, también pudiendo presentarse como lesiones quísticas uniloculares con componentes sólidos acompañando de vascularización profusa.

El adenocarcinoma endometriode afecta a mujeres con una media de edad en torno a los 50 años. Ecográficamente la mayoría son multiloculares con componente sólido. En cuanto a la vascularización estudiada por Power Doppler, la mayoría tienen un flujo abundante. En torno al 30% son bilaterales en el momento del diagnóstico, sin encontrar diferencias en función de que sean de bajo grado o de alto grado (47).

El carcinoma de células claras es frecuentemente diagnosticado en estadio I-II (77%), Son formaciones solidoquísticas en más del 80% de los casos, afectante habitualmente a uno de los ovarios (bilateralidad en un 6%), y la ascitis sólo se encuentra en un 20% de los casos. EL 85% tiene vascularización moderada o abundante.

El carcinoma de trompa de Falopio es muy difícil de sospechar por ecografía. Presenta una imagen similar al cáncer de ovario abundantemente vascularizada y con ascitis acompañante. Dado que la serosa que lo recubre está inflamada, los niveles de CA-125 también estarán elevados.

Los tumores de células germinales: disgerminoma, teratomas inmaduros suelen ser unilaterales, de gran tamaño y con valores de CA-125 elevados, suelen afectar a mujeres más jóvenes.

Los tumores de los cordones sexuales (células de la teca-granulosa, de Sertoli-Leidig) suelen presentarse como tumoraciones unilaterales de menor tamaño. El CA-125 suele estar dentro de los rangos de normalidad.

Los tumores que más metastatizan a ovario son los de origen gastrointestinal, mama y linfomas. Pueden asociarse con ascitis (16.6%) (48). Se ven como tumoraciones poco voluminosas pero intensamente vascularizadas.

1.1.2. CARCINOGENESIS

El modelo dualista de carcinogénesis clasifica a los cánceres de ovario epiteliales en dos amplias categorías designadas a tumores Tipo I y Tipo II (42).

La idea convencional del origen de los tumores serosos de ovario era que derivaban de la superficie epitelial o de los quistes de inclusión corticales de ovario.

Recientes estudios sugieren que el epitelio de la trompa de Falopio (tejido extraovárico benigno o maligno) que implanta sobre el ovario es el origen de los carcinomas serosos de bajo y de alto grado en vez del propio epitelio ovárico como se creía (49) (50).

De una manera similar, está aceptado que la endometriosis es el precursor del carcinoma endometriode y de células claras. Siendo aceptada la teoría de la menstruación retrógrada de la endometriosis también se puede considerar la invasión ovárica secundariamente (51).

El origen de los tumores mucinosos y de células transicionales (Brenner) todavía no se ha establecido bien. Existen datos que sugieren que un posible origen de estos tumores se desarrollan a partir de epitelio transicional localizado en la unión tubárico-peritoneal (52).

Parece que los tumores tipo I y tipo II tienen vías de desarrollo independientes, y que ambos tipos de tumores se desarrollan fuera del ovario y lo invaden secundariamente (42).

Se cree que los tumores serosos de bajo grado se desarrollan a partir de la “hiperplasia papilar tubárica” y que los carcinomas de alto grado a partir de “carcinomas intraepiteliales serosos tubáricos”.

Dichos estudios proporcionan evidencia convincente contraria a la creencia clásica de que el origen del cáncer ovárico epitelial no es primario de ovario, sino secundario (53).

Si se confirma este nuevo concepto se llega a la conclusión que los verdaderos tumores primarios de ovario son los gonadales estromales y los tumores de células germinales análogos a los tumores testiculares (54).

Este nuevo paradigma de la carcinogénesis tiene importantes implicaciones clínicas. Desplazando los primeros pasos de la carcinogénesis a las trompas de Falopio y al útero en lugar del ovario, la salpinguectomía con preservación de ovario podría jugar un rol importante en reducir la carga del cáncer de ovario preservando la función hormonal y la fertilidad (42) (55).

1.1.3. FACTORES DE RIESGO

a) CÁNCER HEREDITARIO FAMILIAR

Se considera que entre un 5 y un 10% de los cánceres de ovario tienen etiología genética (56). Las mujeres con historia familiar de neoplasias ováricas y/o mamarias, sobre todo de primer grado familiar, tienen una mayor probabilidad de presentar cáncer de ovario.

El riesgo depende del número de familiares de primer y de segundo grado afectados, así como la edad precoz de diagnóstico de cáncer de ovario y de mama en estas pacientes (20).

Las mutaciones genéticas más frecuentes del cáncer de ovario se encuentran en los genes supresores de tumores BRCA 1 y BRCA 2 (57).

En la etapa temprana del cáncer de ovario, las mujeres con mutaciones del BRCA 1 tienen una peor supervivencia comparadas con portadoras del BRCA 2 (58). La histopatología del cáncer de ovario hereditario es principalmente del tipo serosopapilar (89%) (59).

Ciertos grupos étnicos, como la población judía Ashkenazí, tienen un alto riesgo de predisposición genética (60).

Otro trastorno hereditario familiar que conlleva un riesgo aumentado de cáncer ovárico es el Síndrome de Lynch II, causado por mutaciones en genes reparadores de ADN, como MSH2 o MLH1. Las familias afectadas tienen un predominio de cáncer de colon hereditario no polipoideo, asociado a veces a otros cánceres como el de endometrio y ovario (61).

b) NULIPARIDAD. INFERTILIDAD. TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD

Existen numerosos artículos publicados acerca de estudios epidemiológicos relativos a los fármacos inductores de la ovulación y el riesgo de cáncer de ovario, sin embargo la mayoría de ellos su poder estadístico se ve afectado por problemas metodológicos como el pequeño tamaño muestral o su periodo corto de seguimiento (62).

Estudios realizados ajustando la paridad y duración de la infertilidad, no han confirmado que los fármacos inductores de la ovulación puedan aumentar el riesgo de cáncer ovárico (63).

Sin embargo, resultados de diferentes estudios apoyan la hipótesis de que las mujeres nulíparas que padecen de infertilidad pueden tener un riesgo aumentado de cáncer de ovario (64).

El uso de terapia hormonal sustitutiva (TSH) tiene un efecto controvertido sobre el riesgo de cáncer de ovario, según diferentes estudios entre ellos el estudio de la British Menopause Society no se demuestra un aumento de la incidencia en pacientes tratadas con THS (65), sin embargo en estudios como el de Anderson, la TSH se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de ovario sobre todo tras tratamientos superiores a 10 años con preparados exclusivamente estrogénicos (66).

c) ENDOMETRIOSIS. HORMONAS.

Sampson describió por primera vez el inicio del cáncer de ovario sobre un foco endometriósico benigno (67).

La endometriosis predispone al desarrollo de un cáncer de ovario, con elevada asociación a los tipos histológicos de célula clara y endometriode (68).

Las mujeres que padecen endometriosis presentan un aumento de riesgo de cáncer de ovario, con una OR de 1,34 (IC 95%: 1.03-1,15) (69).

Las mujeres infértiles con endometriosis tienen un riesgo relativo de cáncer de ovario de 1,73 (IC 95%: 1,10-2,71) (70).

Las pacientes con endometriosis tratadas con danazol presentan un aumento del riesgo de cáncer de ovario con respecto a aquellas que nunca han tomado dicho tratamiento con un riesgo relativo de 3,2 (IC 95%: 1,2-8,5) (71).

d) DIETA. TABACO

Las dietas ricas en grasas saturadas se han relacionado con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de ovario (72).

Los productos lácteos y algunos de sus componentes como la lactosa y el calcio han sido relacionados con la carcinogénesis de ovario (73).

El tabaco se ha asociado a un aumento de riesgo de cáncer de ovario, sobre todo de tipo mucinoso (74). El aumento del riesgo es dosis y tiempo dependiente (75).

La asociación de factores reproductivos y de diferentes hábitos dietéticos son más débiles para el cáncer mucinoso que para los otros tipos histológicos (76).

1.1.4. FACTORES PROTECTORES

a) ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

Diferentes estudios han demostrado que las mujeres que usan anticonceptivos orales (ACOS), reducen el riesgo de desarrollar cáncer de ovario aproximadamente en un 30% frente a aquellas mujeres que nunca han

tomado dichos fármacos (77). Los anticonceptivos hormonales orales presentan un carácter protector para todos los subtipos histológicos del cáncer epitelial de ovario (75). Otros estudios muestran que el uso de ACOS tiene un efecto protector más potente sobre los subtipos seroso y endometriode frente al mucinoso (78).

b) PARIDAD. LACTANCIA MATERNA

Uno de los hallazgos más consistente es el efecto protector que confiere la paridad sobre el riesgo del cáncer de ovario (79). Existe una asociación inversa entre la lactancia materna y el riesgo de cáncer de ovario. Por cada mes de lactancia el riesgo relativo disminuye un 2% (80).

c) OOFORECTOMÍA PROFILÁCTICA

La salpingooforectomía bilateral profiláctica en portadoras de mutaciones en BRCA1/BRCA2 ha sido establecida como una de las estrategias más eficaces para prevenir el cancer de ovario, a pesar de eso no elimina el riesgo total a padecerlo ya que en estas pacientes todo el epitelio celómico es susceptible de padecer cáncer. Las pacientes sometidas a dicha técnica profiláctica tienen una reducción total del 80% del riesgo (relación de riesgo: 0.20) (81).

d) LIGADURA TUBÁRICA E HISTERECTOMÍA

Ambas se han asociado a una reducción del riesgo del 67% de media y su efecto protector se extiende hasta 25 años después de la cirugía sin conocerse bien el motivo, aunque se podría pensar en la reducción a la exposición a factores exogenos que pueden actuar por vía ascendente (82).

e) DIETA. EJERCICIO FÍSICO

El consumo de aceite de oliva y otras grasas mono o poliinsaturadas como el omega 3 parecen estar relacionadas con un menor riesgo de cáncer de ovario (83). Se ha demostrado que la ingesta de vegetales, vitamina E, betacarotenos y vitaminas del complejo B se asocian a reducción de riesgo del cáncer de ovario (84).

1.2. PROBLEMÁTICA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ

El cáncer de ovario es una enfermedad de diagnóstico tardío debido a que la sintomatología clínica inespecífica de la paciente no es reconocida ni asociada a la posibilidad de dicha enfermedad.

El interés de la detección precoz como método para reducir la mortalidad creció con el descubrimiento de los marcadores tumorales séricos asociados con las tumoraciones malignas de ovario, particularmente con el CA125 y con la mejora de la precisión de la ecografía transvaginal. Está en desarrollo investigación intensa para identificar marcadores adicionales y una estrategia coste-efectiva de screening.

Existe un consenso en que en mujeres con riesgo medio para cáncer de ovario no deben someterse a screening. A pesar de lo contrario de la evidencia, se vió en una encuesta transversal de médicos de EEUU, que uno de cada tres creía que el screening para cáncer de ovario era efectivo y un test comúnmente ofrecido (85).

Existen cuatro grandes ensayos clínicos de screening de cáncer de ovario.

El ensayo del PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial), que se publicó en 2011, estudió a 78.216 mujeres entre 55 y 74 años que recibieron control habitual o screening anual durante 6 años mediante CA125 y durante 4 años con ecografía transvaginal (86). Concluyeron que a pesar de identificar más cánceres de ovario, 212 comparados con 176 que se encontraron en las pacientes con controles habituales, la mayoría de los tumores en ambos grupos eran de estadíos III o IV. El screening no redujo la mortalidad de cáncer de ovario.

El mayor ensayo de cribado de cáncer de ovario todavía en curso es el UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKC-TOCS) (87). EL 50% de invasivos primarios de ovario o cánceres de trompa malignos detectados por cribaje con únicamente TVS fueron de estadíos precoces I o II frente al 26% de los casos controles detectados clínicamente, por lo que el screening obtuvo un aumento significativo de detección de estadíos precoces de cánceres de ovario malignos. Los resultados finales del efecto del screening en relación con la mortalidad serán publicados una vez que el análisis de datos concluya.

El ensayo multicéntrico de cribaje de cáncer de ovario de Japón (88) es un ensayo prospectivo randomizado que duró 9 años en el que se observó que el 63% de los pacientes en los que se detectó cáncer de ovario por screening eran de estadio I versus el 38% del grupo control. También observaron que un debulky óptimo del tumor fue conseguido más frecuentemente en mujeres en los que el cáncer de ovario fue diagnosticado por screening.

El ensayo UKOCS (University of Kentucky Ovarian Cancer Screening Trial) ha ido en progreso desde 1987, dicho ensayo no cuenta con un “no screening” grupo control, sino que es comparado con una población control de la misma área geográfica que reciben los mismos protocolos de manejo y en el mismo periodo de estudio (89). Aquellas pacientes cuyos cánceres de ovario fueron diagnosticados por screening fueron de un estadio precoz en el momento del diagnóstico (68% estadio I o II) frente a aquellas que no recibieron cribaje (27% estadio I o II, $P < 0.01$). Además, también se observó que en aquellos tumores de estadio III, se diagnosticaron más estadios IIIA en aquellas pacientes con cribaje hecho con respecto a los controles.

La tasa de supervivencia a los 5 años de todas aquellas mujeres con cáncer de ovario detectadas gracias al cribaje fue del 74.8% +/- 6.6% comparado con el 53.7% +/- 2.3% de las pacientes cuyos cánceres fueron detectados clínicamente. ($p < 0.01$)

Tres de los ensayos clínicos (Kentucky (70%), UKSTOCS (50%), SCSOCS (67%)) detectaron un cambio significativo en el hallazgo de estadios precoces I y II en los grupos de pacientes con screening, mientras que el PLCO (28%) no; alcanzando una sensibilidad alta en estos tres estudios de 80-89% y una especificidad de >98%. El VPP más alto fue en SCSOCS (47%) y en Kentucky (20%), indicando que de una a cuatro mujeres sin malignidad fueron intervenidas quirúrgicamente por cada mujer con malignidad. El ensayo clínico de Kentucky encontró una tasa de supervivencia significativa mientras que el PLCO no se encontraron diferencias de mortalidad entre el grupo de screenign y el grupo de control.

1.3. VALORACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEOPLASIA DE OVARIO

La ecografía es la base del diagnóstico diferencial de los tumores de ovario, la mejor herramienta para discriminar la benignidad o malignidad de una masa ovárica. Es la técnica de imagen de elección ya que permite realizar un examen de la pelvis en tiempo real y además tiene la posibilidad de utilizar el efecto Doppler para el estudio de la vascularización de una tumoración. Se conoce que la presencia de estructuras morfológicas como la presencia de papilas o áreas sólidas y un aumento de la vascularización obtenida por Doppler se asocian con un incremento variable del riesgo de malignidad (3).

Los principales problemas de la ecografía han sido su carácter operador-dependiente (experiencia del examinador) y una falta de estandarización de la técnica.

A la hora de clasificar la patología ovárica se han descrito varios modelos predictivos o índices de riesgo de malignidad (RMI, Jacobs 1990) (90), (91) donde combinan la clínica, la morfología y la vascularización del tumor y marcadores tumorales séricos con el objetivo de predecir la posibilidad de malignidad y de mejorar el diagnóstico preoperatorio del cáncer de ovario, algunos de los cuales no mantenían la precisión original al someterse a validaciones externas (2).

1.3.1. SINTOMATOLOGÍA

El cáncer de ovario es una enfermedad de diagnóstico tardío porque la sintomatología abdominal inespecífica no se asocia a la posibilidad de un proceso maligno ovárico.

En estudios en donde se han realizado encuestas acerca de la sintomatología de los cánceres de ovario diagnosticados tardíamente se vió que la mayor parte de las pacientes habían experimentado algún síntoma previo al diagnóstico, entre el 80-90% de los casos (92) (93); siendo los síntomas más frecuentes el hinchazón abdominal, sensación de plenitud gástrica, urgencia miccional y aumento de la presión abdominal, asociándose a pérdida de peso y fatiga (93). Se ha visto que las pacientes con cáncer de ovario usan con más frecuencia analgésicos y laxantes (92).

Según los Investigadores de la Universidad de Washington si las pacientes referían estos síntomas en menos de 12 meses de duración y si ocurrían más de 12 veces al mes deberían ser evaluadas para descartar patología ovárica maligna, obteniendo una sensibilidad y una especificidad del 70% y del 86% respectivamente (94), (95) según un estudio prospectivo con casos y controles que realizaron para poder establecer un índice de síntomas que pudiera ser útil en el diagnóstico precoz de cáncer de ovario.

Otro estudio evaluó a 1725 pacientes observando que el 95% de las mujeres con cáncer de ovario desarrollaron síntomas entre tres y seis meses antes de consultar con el médico siendo el resultado estadísticamente significativo (96).

Los síntomas que experimenta una mujer con cáncer de ovario son inespecíficos, siendo la frecuencia, la severidad y la duración de dichos síntomas la diferencia importante entre los casos y los controles (96), (97).

Las pacientes que presentan síntomas gastrointestinales probablemente tengan un estadio más alto que aquellas con síntomas ginecológicos (98).

El mejor método para los clínicos para diagnosticar un cáncer de ovario es tener un alto nivel de sospecha en pacientes sintomáticas. En la actualidad, ninguna organización apoya el screening para el cáncer de ovario, porque no ha sido demostrado que reduzca la morbilidad ni la mortalidad (99), (100).

La focalización en los síntomas como causa de aumento de las tasas de cirugía innecesaria con sus complicaciones secundarias también ha sido objeto de interés. Por lo que Goff y su equipo realizaron una cohorte prospectiva en la que incluyeron a 5012 pacientes para evaluar los posibles daños y consecuencias del cáncer de ovario asociados a una evaluación desencadenante de síntomas en todas aquellas pacientes con cáncer de ovario sintomáticas, concluyendo que prácticamente no aumentaba la tasa de cirugía innecesaria (101).

1.3.2. PAPEL DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física es un parte fundamental de todos los diagnósticos médicos y la exploración pélvica en concreto en los ginecológicos. Aunque se pueden encontrar limitaciones para el estudio de masas anexiales, este primer paso exploratorio nunca debería ser sustituido por pruebas complementarias como la ecografía.

Este método tiene varios inconvenientes como son la experiencia del examinador, habilidad ambidiestra, obesidad de la paciente, elongamiento uterino, ansiedad, contractura muscular de la paciente, dolor con la exploración, repleción vesical etc (102).

Se ha demostrado que la sensibilidad del tacto bimanual es limitada para el diagnóstico de las masas anexiales, sobre todo ante pacientes con un índice de masa corporal superior a 30 (103).

En el primer estudio del año 2000 acerca de la potencia de la exploración física se observa una sensibilidad de 51% y un valor predictivo positivo de 43.8% (valores similares a los encontrados por Roman et Cols (104)), concluyendo que la mitad de las pacientes con cáncer de ovario tiene exploraciones normales (103). Las cifras de especificidad son aceptables (varía entre 79-92%) si bien la muestra donde se realizó el estudio tenía una gran prevalencia de cáncer de ovario (>20%). En otros estudios posteriores la sensibilidad fue del 18% (105).

1.3.3. MARCADORES TUMORALES

La elevada frecuencia del cáncer de ovario y su mal pronóstico requiere además de la evaluación clínica y ecográfica otras técnicas que nos permitan conocer la extensión, el grado de actividad de las células tumorales y la capacidad prequirúrgica de predicción de citorreducción.

El valor de un marcador debe relacionarse con la actividad de la enfermedad, que sea fácil y barato de determinar, que su cambio preceda a la aparición de la misma y que tenga una alta sensibilidad y una alta especificidad (106).

Los marcadores tumorales son útiles en los casos de tumores precoces con el objetivo de ayudarnos a tomar el diagnóstico de cáncer de ovario, y en caso de tumores avanzados en el caso de valorar la citorreductibilidad y el pronóstico de la enfermedad (107).

Recientemente existe gran diversidad de artículos publicados sobre estudios de nuevos marcadores relacionados con el cáncer de ovario.

Los marcadores tumorales en el estudio de cáncer de ovario se miden principalmente en el suero, si bien se puede calcular la expresión de diferentes moléculas en las piezas histológicas.

Se han estudiado diferentes marcadores como el Dímero D que podría ser útil en la evaluación preoperatoria de masas anexiales, obteniendo unos resultados de un aumento de DD en un 83% estadio I en pacientes con cancer epitelial de ovario con respecto al aumento de un 39% de CA 125 en dichos pacientes (108).

La expresión de la cisteína cathepsina L como marcador de invasión y metástasis en cáncer ovárico también ha sido estudiada recientemente. En enero 2014 se publicó el primer artículo donde se estudian diferentes cisteínas cathepsinas (CTSs) donde observaron como su nivel plasmático aumentaba en pacientes con tumores malignos de ovario comparándolo con tumoraciones benignas y controles (109).

Bian et al. combina la detección de diferentes marcadores tumorales como el CA 72-4, CA 125 y CA 15-3 observando que la sensibilidad al combinar los tres marcadores para el diagnóstico de cáncer de ovario era significativamente mayor que al realizarlo individualmente ($p < 0.01$) (110).

Los marcadores tumorales CA 125 y HE4 (Human epididymis protein 4) han sido los más estudiados. Su rendimiento diagnóstico para identificar el cáncer de ovario es superior al CA 19-9, CA 72-4 y al CEA .

Normalmente en las estrategias de screening de cáncer de ovarios con marcadores tumorales se encuentran altas sensibilidades (más del 80%), bajas especificidades (alrededor del 72%), y valor predictivo positivo del 50% y negativo del 95% (111).

1.3.3.1. PAPEL DEL CA 125

El CA 125 es una glicoproteína presenta en condiciones fisiológicas en el endotelio de las trompas de Falopio, endometrio, endocérvix, ovario (sólo en caso de quistes de inclusión, metaplasia epitelial, excrecencias capsulares), pleura, peritoneo y pericardio. Tiene una vida media plasmática de 6 días y tarda un mínimo de dos semanas en normalizarse tras una intervención

quirúrgica. Se ha visto que su elevación ocurre antes de los 18 meses del diagnóstico de cáncer de ovario (112). Por lo tanto es un marcador no específico de cáncer, y poco sensible, ya que no está elevado en todos los cánceres descritos y muchas veces es negativo aunque el paciente presente alguno de los procesos anteriormente descritos. En el momento de diagnóstico, el estudio del marcador tumoral CA 125 no ayuda a discernir en caso de duda.

El CA 125 es más alto en la raza caucásica que el resto de razas y se eleva en multitud de condiciones benignas. También cambia con diferentes procesos que afectan a la mujer, encontrándose elevado en endometriosis (113), cualquier postoperatorio, ascitis, menstruación, cirrosis, presencia de miomas, antecedentes personales de cáncer epitelial y en el primer trimestre del embarazo. Se encuentra descendido en mujeres histerectomizadas, desciende con la edad de la paciente, estado posmenopáusico, y no se modifica según la paridad, uso de ACOS, THS, uso de talco en la higiene íntima ni hábito tabáquico (114)(115)(110).

1.3.3.2. VALORES DEL CA 125

El CA125 está elevado por encima del valor de 35 U/mL en el 1% de la población sana, en el 6% de pacientes con enfermedades benignas, 28% de pacientes con neoplasias no ginecológicas.

Valores de CA 125 > 35 U/mL son evaluados frecuentemente como indicadores de malignidad, pero algunos autores sugieren un valor de corte mayor a la hora de sugerir malignidad en pacientes premenopáusicas (116), (117).

El CA 125 plasmático se eleva en el caso de invasión vascular (hay correlación entre sus niveles y la detección de vascularización anómala con el estudio Doppler), destrucción tisular e inflamación. Está elevado en aproximadamente el 80% de cánceres epiteliales de ovario avanzados, y en el 69% de los casos de masas pélvicas malignas (107), pero su utilidad para predecir el pronóstico de la enfermedad es controvertida. En el 20% de los cánceres de ovario sus niveles son bajos o nulos (118). Los niveles de CA125 frecuentemente se encuentra dentro de los límites de normalidad en tumores borderline y en estadíos iniciales de tumores invasivos de ovario (119).

Según el tipo histológico se ha visto que en los tumores serosos es más alto que en el resto de tipos.

Recientemente Felder et al. estudian la mucina MUC16 (CA 125 es un péptido epítipo repetido de esta mucina). El MUC16 no sólo es importante porque contine el biomarcador del CA125 sino por su rol en el desarrollo de proliferación celular tumoral y metástasis (120), (121). La complejidad del antígeno proporciona múltiples oportunidades que pueden ser explotadas para desarrollar un test que monitorice esta mucina incluso a bajas concentraciones, y los resultados alentadores con el DMUC5754A sugieren la posibilidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer (122).

1.3.3.3. CA 125 Y RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO

Recientes publicaciones demuestran que añadir la determinación del CA 125 al diagnóstico por ecografía realizada por expertos no mejora la discriminación preoperatoria de la masa anexial.

En el estudio multicéntrico prospectivo realizado por Val Caster y sus colaboradores, encontraron que la determinación de CA 125 clasificó correctamente el 83% de las masas (IC 95%: 80.3%-85.6%), observando que el nivel de CA 125 era similar en pacientes con endometriomas, fibromas y abscesos que en pacientes con tumores borderline malignos y siendo mayor la discriminación por parte de un ecografista experto que clasificó correctamente el 93% de las masas en 1066 mujeres (IC 95%: 90.9%-94.6%) (123).

Timmerman et al. también demostró con su estudio que el CA 125 no mejoraba el rendimiento de los modelos logísticos desarrollados para la discriminación de masas anexiales (124).

Dos años más tarde, Valentin et al. realizó un estudio multicéntrico prospectivo en el que evaluó el rendimiento diagnóstico del CA 125 y la ecografía en 809 mujeres con masas anexiales. Decidieron plantearlo determinando el CA 125 como un segundo test una vez realizada la ecografía por un experto y vieron que añadiendo el CA 125 al examen ecográfico empeoraba el rendimiento diagnóstico, incluso en casos en el que el propio examinador dudaba de la naturaleza de la masa (125).

Alcázar y Guerriero en el 2011, compararon el rendimiento diagnóstico de la ecografía en escala de grises y el CA 25 en una serie de 1802 mujeres con masas anexiales. Concluyeron que la ecografía realizada por expertos era superior en cuanto a predecir malignidad tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas en comparación con el CA 125 (126).

Alcázar el mismo año realizó otra publicación evaluando en 1058 mujeres el rol del CA 125 en cuanto a predecir diagnósticos específicos de masas anexiales en mujeres premenopáusicas, concluyendo que el CA 125 no añade mayor información al diagnóstico por ecografía para lesiones benignas específicas excepto para endometriomas. Un CA 125 elevado eleva significativamente la probabilidad de dicha lesión cuando ecográficamente es sugestiva (127).

1.3.3.4. HE4 (Human Epididymis Protein 4)

HE4 (Human Epididymis Protein 4) también llamada WAP (whey-acidic-protein) es una proteína que se encuentra sobreexpresada en el cáncer ovárico epitelial comparándose con el epitelio ovárico normal. Niveles elevados de HE4 > 150 pm es común en pacientes con cáncer de ovario (128). Moore et al diseñaron un algoritmo de riesgo de tumor maligno de ovario (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA) en el que se tienen en cuenta el CA 125 y el HE4 (129).

La gran sensibilidad y especificidad de expresión plasmática del HE4 en pacientes con cáncer de ovario obtuvo la aprobación por parte del USFDA como biomarcador para cáncer de ovario incluyéndolo como parte del algoritmo ROMA (Risk Ovarian Malignancy Algorithm) y para monitorización en pacientes diagnostiadas de cáncer ovárico (130), (131).

En el estudio de Montagnana se mostró un rendimiento diagnóstico excelente en la detección de cáncer de ovario en mujeres postmenopáusicas usando el algoritmo ROMA el cual utiliza la combinación de los valores de HE4 y CA 125 para analizar el riesgo de cáncer de ovario en

mujeres con una masa pélvica, pero no en mujeres premenopáusicas. La combinación de ambos marcadores no mejora la precisión diagnóstica que cuando sólo se analiza el HE4 como marcador único (132).

HE4 obtiene unos valores de falsos positivos significativamente menores en comparación a otros marcadores tumorales especialmente en pacientes con enfermedades benignas de ovario. Los niveles de HE4 son significativamente más elevados en pacientes con cáncer de ovario comparados con pacientes con tumores benignos de ovario ($p < 0.05$) y presenta una sensibilidad similar al marcador CA 125 (133).

En una publicación reciente de Moore, se demostró que niveles elevados de HE4 se relacionaban con quimiorresistencia y menor supervivencia en pacientes con cáncer ovárico y que la sobreexpresión del HE4 promovía el crecimiento tumoral en modelo animal. También se observó que el HE4 interactúa con factores de crecimiento y oncogenes previamente ya relacionados con crecimiento ovárico tumoral y quimiorresistencia. Su estudio demuestra que la expresión de HE4 y sus interacciones puede ser un importante objetivo para el tratamiento del cáncer de ovario (134).

Diferentes estudios intentan establecer los intervalos de referencia de estos marcadores como por ejemplo el grupo de Yang que establece como intervalo de referencia para el HE4 de 65.87 pmol/L, para el CA 125 de 32.23 U/mL y 13.14 para ROMA en mujeres premenopáusicas y de 90.76 pmol/L para HE4, 27.52 U/mL para CA 125 y 25.46 para ROMA en mujeres postmenopáusicas (135).

1.3.4. ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA

1.3.4.1. B-MODE, DOPPLER 2D

La ecografía es hoy en día el método de elección a la hora de valorar la naturaleza de las masas anexiales y la prueba que tiene mejores resultados para poder descartar malignidad en las masas ováricas (136). Es una técnica universal, inocua, rápida y barata, presente en todas las unidades ginecológicas y ha desplazado a otras técnicas de imagen como la TC y la RM (137).

La ecografía abdominal tiene muchas limitaciones (órganos con impedancia acústica similar, atenuación de la onda ultrasónica por la pared abdominal, limitaciones por el contenido aéreo de las asas intestinales, etc) y por eso hoy en día la vía abdominal es de utilidad en grandes masas pélvicas próximas a la pared abdominal o como apoyo en caso de que la vía transvaginal no sea concluyente.

Las sondas transvaginales usan mayor frecuencia de emisión y están más cerca de los anejos se ha conseguido mejor resolución de imagen en la valoración de la patología anexial.

La ecografía es una técnica operador dependiente, principalmente porque la opinión del experto tiene en cuenta todo el espectro clínico de la paciente siendo sus observaciones más específicas que las de un no experto pero manteniendo un buen grado de sensibilidad. Para intentar homogeneizar el concepto de ecografía experto el grupo del International Ovary Tumor Analysis (IOTA) establece que la capacidad diagnóstica de un ecografista

adquiere un ritmo creciente hasta que realizan más de 1000 exploraciones ecográficas ginecológicas (138).

Los resultados de esta técnica aportan una sensibilidad en manos expertas de entre 88%-98%, especificidad de 89%-96% y VPP del 63%; teniendo peores resultados de especificidad cuando la usa una persona no experta (especificidad entre 73%-95%) (139), (140).

Los problemas más habituales de la técnica B-mode son la diferenciación de endometriomas y quistes hemorrágicos, la interpretación de tumores dermoides (suelen generar falsos positivos), miomas pediculados, de adenomas mucinosos y adenofibromas y de determinar malignidad en caso de tumores malignos borderline o de estadios precoces (141).

Los parámetros en los que se basa la capacidad diagnóstica de la ecografía B-mode son el volumen tumoral y anexial, el contenido de la porción quística y la presencia de tabiques, de áreas sólidas y/o papilas (140).

Estos parámetros nos permiten clasificar las lesiones en uniloculares, multiloculares, simples (sin papilas ni áreas sólidas), complejas (con papilas o áreas sólidas), contenido homogéneo o heterogéneo, o bien una combinación de los anteriores.

Dentro de esta clasificación podemos encontrar masas de aspecto benigno (quiste de paredes lisas, unilocular sin áreas sólidas ni papilas, sin tabiques y de volumen pequeño), sospechosas de malignidad (grande, multilocular, de contenido heterogéneo, abundantes papilas áreas sólidas) e indeterminadas (142).

1.3.4.2. ESTUDIO DOPPLER

La aplicación del estudio Doppler bidimensional nos permite estudiar con algún detalle parámetros hemodinámicos de la misma. La evidencia científica, no siempre en neoplasia de ovario, demuestra que existe correlación entre los estudios ecográficos Doppler y el cálculo de vascularización tumoral con técnicas de laboratorio (143).

Existen varias modalidades de estudio Doppler, dependiendo de qué parámetro de la onda de flujo se estudie; así, tenemos el Doppler color-espectral que mide los índices de resistencia, pulsatilidad y velocidad de flujo, el Doppler con mapa color y el Power Doppler (cualitativo y cuantitativo) que utiliza la amplitud de la onda como base de representación.

El análisis de la onda en caso de neovascularización es diferente al de los vasos normales principalmente porque hay shunts arteriovenosos, áreas de estenosis y dilatación y los neovasos no tienen capa muscular con lo que la impedancia es menor, el flujo diastólico mayor y un flujo diferencial sístole-diástole menor (144).

Otra manera de usar el Doppler color es analizando la situación de la vascularización dentro de una imagen con áreas sólidas, (145) y /o la cantidad de ésta medida semicuantitativamente (146).

Sería similar al B-mode pero aplicado a la interpretación del color Doppler convencional. Esta valoración añade fuerza al uso del Doppler color, ya que si además de encontrar índices velocimétricos alterados encontramos vascularización central densa en una papila, área sólida o en un

tabique, la posibilidad de que sea maligno es muy alta. El inconveniente es que es una valoración subjetiva.

El estudio “Mapa Color” con Power Doppler surge para cubrir las limitaciones de la B-mode y el Doppler convencional. Se reserva como una segunda técnica en caso de duda. Se detectan vasos sanguíneos de menor velocidad de flujo y en zonas de flujos multidireccionales con lo que se aumenta la sensibilidad, es ángulo independiente, es más reproducible y no se ve afectado por la ganancia de la máquina.

1.3.4.3. PATRÓN DE RECONOCIMIENTO DEL EXAMINADOR (“PATTERN RECOGNITION”)

La manera más común de realizar el diagnóstico diferencial es mediante el “Pattern Recognition” siendo su principal problema la dependencia del operador.

Se ha publicado diferentes estudios acerca de la ecografía como predictor de malignidad en masas anexiales basándose en el patrón de reconocimiento del examinador.

Sokalska et al. realizó un estudio multicéntrico en el que participaron 1066 mujeres con masa anexial y las ecografías basadas en la subjetividad del examinador fueron realizadas por examinadores expertos en función de los criterios de IOTA. Observaron que la especificidad para diagnósticos específicos era alta (94%-100%). La sensibilidad para lesiones benignas era alta para quistes dermoides (86%), hidrosalpinx (86%) y

endometriomas (77%) pero baja para quistes funcionales (17%), quistes paraováricos (14%) y cistoadenofibromas (8%) (147).

Alcázar y su grupo obtuvieron resultados similares, obteniendo una sensibilidad del 86.3% para quistes dermoides, 88.4% para endometriomas, 82.7% para quistes serosos y 81.8% para hidrosálpinx, mientras que fue bajo para cistoadenofibromas con un 26.1%, fibromas con un 25% y quistes funcionales 43.8%. Lo interesante del estudio fue que el estado menopáusico afectaba en la discriminación de algunos tipos de lesión como el endometrioma y los quistes hemorrágicos (148).

Guerriero y su grupo publicó un estudio en el que participaron 1997 mujeres con masa anexial y lo realizó en dos pasos basándose en la ecografía escala gris y el doppler. Obtuvieron una sensibilidad del 94% y una especificidad del 95%, concluyendo que añadiendo el mapa Doppler color en ecografías dudosas aumentaba la especificidad de la técnica tanto en mujeres menopáusicas como en premenopáusicas, posteriormente puntualizando que el análisis Doppler era útil cuando se trataban de mujeres sintomáticas (149).

Posteriormente, con el objetivo de lograr diagnósticos específicos sobre masas anexiales malignas, Alcázar evaluó de manera retrospectiva 98 tumores primarios malignos de ovario con histología no común y observó que los tumores de células germinales, los tumores de los cordones sexuales, los sarcomas de ovario y los linfomas de ovario aparecían como tumores sólidos unilaterales en comparación con otros tumores como por ejemplo los de origen epitelial (35).

Testa también realizó otro estudio retrospectivo analizando 67 casos de metástasis a ovario encontrando que las lesiones metastásicas a ovario derivadas de linfomas, estómago, mama y útero eran de carácter sólido en la mayoría de las veces, mientras que aquellas derivadas de colon, recto o tracto biliar eran lesiones multiquísticas con bordes irregulares (150). Resultados parecidos obtuvo Guerriero años más tarde (151).

En todos estos estudios las ecografías fueron realizadas por examinadores expertos, la naturaleza subjetiva de dicha técnica siempre se ha considerado como una limitación, sin embargo un aspecto que no se ha tenido en cuenta durante mucho tiempo ha sido la reproducibilidad de la técnica ecográfica. En los últimos años, numerosos artículos se han publicado acerca de este tema llegando a la conclusión que la impresión subjetiva del examinador es reproducible si se tratan de examinadores expertos pero no para no expertos. La experiencia juega un papel importante en el rendimiento diagnóstico y la confianza de diagnóstico (33), (152).

1.3.5. OTROS MÉTODOS DE IMAGEN (ECO-3D, TAC..)

La ecografía 3D se ha considerado desde la década de los noventa, como una modalidad de estudio muy importante complementaria a la ecografía 2D.

La ecografía 3D usan los mismos parámetros que en la 2D pero con nuevos modos de presentación en referencia al estudio de las masas anexiales (153).

Una aportación más específica de la ecografía 3D es que tiene la capacidad de detectar la infiltración tumoral en la cápsula ovárica y su potencial de diseminación. Comparado con la 2D se ha visto una reducción de los FP con una mejoría del VPP de 54% a 77%. Es la técnica con más exactitud a la hora de calcular volúmenes (154).

La ventaja de la ecografía 3D es que nos permite realizar cortes en todos los planos del espacio, tiene medidas más reproducibles tanto intra como interobservador (coeficientes de correlación intraclase e interclase de 0.95) (155), un tiempo de exploración menor que la 2D, tiene más capacidad para visualizar ovarios (156) y de lesiones más pequeñas que las detectadas por 2D. En caso de patología anexial mejora la evaluación morfológica de la 2D aumentando la especificidad y reduciendo los FP sobre todo de los endometriomas y tumores dermoides. (157).

Sin embargo, la ecografía 3D también tiene sus limitaciones ya que se necesitan equipos informáticos y ecógrafos más caros, necesita de un entrenamiento específico con una curva de aprendizaje superior al 2D y un conocimiento de software informático específico. En caso de estructuras móviles la adquisición se artefacta con facilidad, y si se reduce el tiempo de adquisición se pierde calidad del estudio (158).

Dentro del uso 3D se han desarrollado sistemas de scores con el fin de objetivar la impresión del ecografista experto y hacer más reproducibles los resultados obtenidos bien con parámetros propios de la 3D o bien añadiendo parámetros 3D a los scores preexistentes (159). Se realiza la aplicación de

sistema power Doppler a la 3D para conocer el árbol vascular del tumor y cuantificar los índices de vascularización.

Sin embargo, en la actualidad, no hay evidencia que la ecografía 3D sea mejor que la ecografía convencional 2D para discriminar entre masas anexiales benignas y malignas (160).

También se ha estudiado el uso del Power Doppler en 3D a la hora de discriminar masas benignas y malignas (reconstrucción del árbol vascular). Sin embargo, numerosos estudios usando criterios similares ante la sospecha de malignidad en la masa anexial concluyeron que la valoración de la reconstrucción del árbol vascular añade poco al diagnóstico de la ecografía convencional (161), (162).

Alcázar et al. Demostraron cómo los índices vasculares 3D eran más altos en tumores malignos que en benignos siendo posteriormente confirmado por diferentes grupos (163).

Estudios recientes muestran que el uso de la ecografía Power Doppler podría ser útil para mejorar la especificidad de la ecografía convencional en escala de grises y de la ecografía 2D Power Doppler en determinadas masas quístico-sólidas o sólidas.

La tomografía axial computerizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN), y la tomografía con emisión de positrones (PET) no se aconsejan como pruebas para el diagnóstico inicial de las masas anexiales, y su utilización tras la ecografía transvaginal tiene un valor limitado.

Guerriero demostró que la ecografía era superior a la tomografía axial computerizada (TAC), para la precisión diagnóstica de las masas anexiales persistentes en mujeres premenopáusicas. El valor kappa de la TAC combinada con el nivel de CA 125 fue inferior al de la kappa de la ecografía únicamente, con una especificidad del 96% (164).

1.4. MANEJO DE LA MASA ANEXIAL

1.4.1. ESPECIALIZACIÓN QUIRÚRGICA

Una vez demostrada la sospecha de cáncer de ovario y siendo el tratamiento estándar la cirugía como parte del proceso de estadificación, dichos pacientes deben ser derivados a centros de oncología ginecológica (165) .

El éxito de la intervención depende de la especialización quirúrgica disminuyendo la probabilidad de reintervención (166) y obteniendo mejores resultados en términos de supervivencia (167), como afirma la American Cancer Society (48) .

La tasa de supervivencia a 5 años para pacientes con un estadio FIGO I-II para cáncer de ovario es del 86% cuando la cirugía es llevada a cabo por un ginecólogo oncólogo y de un 70% cuando se trata de un ginecólogo general. ($p=0.03$). En pacientes con estadio FIGO III-IV, la tasa de supervivencia era del 21% y del 13% respectivamente ($p=0.02$) (168).

En los últimos años numerosos estudios han presentado como opción el manejo expectante para masas ováricas benignas.

Wang et al presentaron en el 2012 un estudio retrospectivo sobre el manejo conservador en una serie de 29 masas anexiales sólidas de aspecto benigno (169), en mujeres tanto premenopáusicas como postmenopáusicas, encontrando que un 27.6% de esas lesiones sólidas se redujeron o desaparecieron completamente durante un seguimiento de 30 meses.

Saunders et al concluyen tras un estudio prospectivo evaluando 2870 quistes que los quistes ováricos con septos sin papilas o áreas sólidas tienen un bajo riesgo de malignización y que pueden seguirse con ecografía (170).

Sarkar et al realizaron un estudio prospectivo durante doce años en el que participaron 619 pacientes postmenopáusicas con 743 quistes simples de ovario para evaluar la historia natural del quiste simple de ovario en mujeres postmenopáusicas y determinar el riesgo de malignización de dichos quistes concluyendo que el 46.30% tuvieron resolución espontánea y el 43.91% persistieron pero sin cambios. El 7.94% se convirtieron en quistes complejos y el 1.06% aumentó de tamaño. Únicamente una paciente desarrolló un carcinoma papilar seroso de alto grado. Concluyen que los quistes simples durante la menopausia pueden ser manejados de una manera conservadora porque el riesgo de malignización es bajo (171).

Olartecoechea en su tesis doctoral evaluó el resultado a largo plazo del manejo expectante de las lesiones ováricas persistentes ecográficamente benignas en 166 mujeres premenopáusicas asintomáticas. El 38,7% de las lesiones se resolvieron espontáneamente (mediana de 40 meses). Se diagnosticaron dos casos de cáncer de ovario (0,8%), un caso de torsión (0,4%)

y casi el 19% de las mujeres desarrollaron nuevas lesiones durante el seguimiento, resolviéndose espontáneamente la mitad de estas nuevas lesiones (40).

1.4.2. VÍA QUIRÚRGICA DE ELECCIÓN

1.4.2.1. LESIONES MALIGNAS

La elección de la vía de abordaje quirúrgico es una decisión que debe ser individualizada.

Clásicamente la cirugía abierta ha sido el procedimiento de elección en el manejo de este tipo de pacientes, pero hoy en día gran parte de los procedimientos descritos anteriormente se pueden desarrollar por vía laparoscópica. Uno de los argumentos en contra de la laparoscopia es el intento de abordaje laparoscópico de una masa sospechosa por un ginecólogo no especializado confirmándose posteriormente la malignidad y la imposibilidad de realizar una citorreducción óptima por vía laparoscópica.

Las ventajas de la laparoscopia en manos expertas son su rapidez, seguridad, menor coste, menor estancia hospitalaria, menor tiempo de recuperación, mejores resultados reproductivos posteriores, mayor capacidad de magnificación de imagen (superior a 1 mm) y mejor visualización del hemiabdomen superior excepto a nivel retrohepático (172). Se considera una sensibilidad en manos expertas del 100% para detectar malignidad en el diagnóstico (173).

Sus inconvenientes son una mayor curva de aprendizaje, un mayor uso de material quirúrgico especializado, imposibilidad de palpación de

tejidos, toxicidad del dióxido de carbono en el peritoneo sano (lo que provoca mayor capacidad de adhesión celular a la membrana basal (174), en un 12% de los casos la visualización abdominal completa es imposible (muy difícil a nivel retrohepático), mayor tasa de lesiones intestinales yatrógenas (2-9%), menos posibilidad de biopsia de ganglios retroperitoneales, mayor manipulación de las masas y menor capacidad de explorar el intestino delgado (175).

El abordaje laparoscópico de pacientes oncológicas es controvertido acerca de una eventual rotura del quiste y/o al gas de insuflación y acerca de su diseminación en los puntos de los trócares (176). Por este motivo se recomienda abordaje abierto en tumoraciones predominantemente sólidas, en tumoraciones quísticas muy grandes (>10 cm) y en tumoraciones adheridas a pelvis (177).

Los estudios más recientes no demuestran mayor capacidad metastásica en caso de rotura accidental del quiste ni por el uso de un medio de insuflación u otro (178), y además aunque esto ocurra no se ha visto que provoque un empeoramiento del pronóstico, bien porque se ha realizado la citorreducción de manera inmediata o bien por la mejoría actual de los tratamientos complementarios (179).

Las guías de la American College of Obstetricians and Gynecologists, afirman que ante una masa sospechosa de malignidad basada en hallazgos ecográficos, niveles de CA125 y clínica, la laparoscopia está normalmente contraindicada (180).

Numerosos estudios retrospectivos acerca del manejo laparoscópico de masas pélvicas han confirmado bajas tasas de complicaciones

que oscilan entre 0% y un 10%., existiendo mayores tasas de complicaciones cuando se tratan de masas sospechosas de malignidad (181).

A pesar de que hoy en día es factible realizar laparoscopia para el estadiaje y tratamiento de tumores con bajo potencial de malignidad e incluso estadios precoces de cáncer de ovario de una manera segura, todavía se coincide en que un paciente con cáncer de ovario debería realizarse una cirugía por laparotomía. Preocupaciones acerca de la laparoscopia en estos casos incluyen la precisión diagnóstica intraoperatoria, la resección inadecuada, la diseminación del tumor, el retraso del estadiaje correcto y la posibilidad de metástasis de los trócares (182).

1.4.2.2. MANEJO MASAS BENIGNAS

Haciendo referencia a los tumores benignos, hasta un 86% de las mujeres que se operan por tumoración ovárica, lo hacen por procesos benignos.

Autores como Canis (172) y Demir entre otros (41), afirman que la cirugía laparoscópica es el tratamiento habitual en la actualidad para las masas anexiales de aspecto benigno. Havrilesky et al. mediante un estudio retrospectivo de siete años acerca de los resultados clínicos en el manejo laparoscópico de las masas anexiales, afirman que las masas anexiales de aspecto benigno deben ser operadas mediante laparoscopia (183). Autores como Sagiv afirman que con una selección correcta del paciente, el tamaño de quiste ovárico no debe ser necesariamente una contraindicación para la cirugía laparoscópica (184).

Habitualmente, en pacientes jóvenes la cirugía consiste para lesiones benignas en quistectomía por laparoscopia, y cuando esto no es posible ooforectomía o anexectomía por laparoscopia, pudiendo precisar en algunas ocasiones cirugía laparotómica si adherencias o lesiones grandes.

En la paciente postmenopáusica se acepta que el manejo habitual de las masas anexiales persistentes sea la cirugía, siendo únicamente en los quistes simples persistentes menores de 10 cm, un posible planteamiento de una actitud expectante, dado el escaso riesgo de malignidad de dichas masas, siendo apoyado dichas afirmaciones por diferentes autores (168),(185).

La justificación de la cirugía ante masas ováricas benignas se resume fundamentalmente en la posibilidad de malignización de la masa y la prevención de las complicaciones siendo las más frecuentes la torsión anexial, la rotura y la hemorragia.

Sin embargo, no existe evidencia de que la exéresis de las masas anexiales benignas reduzca el riesgo de muerte por cáncer de ovario (62), por lo que no estaría justificado la extirpación de masas anexiales de aspecto benigno en mujeres jóvenes asintomáticas para evitar un cáncer futuro, siendo en época premenopáusica el riesgo de malignidad muy bajo (186).

1.3. ALTERNATIVAS PARA MEJORAR EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL MASA ANEXIAL

1.4.1. SCORES

Los scores son sistemas que dan objetividad a la exploración ecográfica mejorando la especificidad y reduciendo los FP. Cada score esta constituido por diferentes parámetros y con resultados cada vez mejores, siendo los más recientes modificaciones de los más pioneros y siendo creados para aquellos ecografistas no expertos para mejorar el rendimiento diagnóstico de la caracterización de las masas anexiales. También resultan útiles para homogeneizar la descripción de lesiones y para conseguir que la exploración ecográfica sea más sistemática y reproducible en la investigación. A partir de un punto de corte la masa ovárica se considera sospechosa de malignidad. Se han publicado varios scores como el de Sassone, Alcázar, Lemer, DePriest, Ferrazi...

El estudio de Jacobs fue el primero en usar la regresión logística (187), el primero en considerar parámetros no ecográficos como el CA 125 y el estado menopáusico de la paciente. La sensibilidad inicial de este método fue del 85% y la especificidad del 97%, sin embargo debido a que validaciones posteriores obtuvieron peores resultados dicho score ha ido siendo modificado.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios como por ejemplo el del grupo de Enakpene que estudiaron el RMI (Risk of Malignancy Index) o Índice de Riesgo de Malignidad en un total de 302 mujeres con masas anexiales usando como límite 250 de RMI y obtuvieron una sensibilidad y una especificidad del 88.2% y del 74.3% respectivamente. Sin embargo al tener una

prevalencia alta de tumores malignos se pudo haber overestimado la sensibilidad (188).

El RMI valora parámetros ecográficos, el estatus menopáusico de la paciente y el nivel de marcador tumoral CA 125. Se calcula mediante la fórmula [U x M x CA 125] donde U es el score ecográfico, M el estatus menopáusico y CA 125 es el nivel de dicho marcador. U se calcula valorando la multilocularidad, áreas sólidas, bilateralidad, ascitis y metástasis intraabdominales; cada uno de estos hallazgos suma un punto y cuando la suma de estos parámetros es 0, 1 o =2, a la U se le asigna un valor de 0, 1 o 3 respectivamente. M toma como valor 1 si la paciente es premenopáusica, y 3 si es postmenopáusica. El punto de corte para malignidad es =200 (90).

Clarke y su grupo compararon retrospectivamente la RMI original de Jacobs con RMI-2 y RMI-3 con un límite de 150, concluyendo que las tres tenían similar rendimiento diagnóstico (189).

Usando un límite de 200 de RMI, Van den Akker reportó un estudio multicéntrico prospectivo observacional para verificar la efectividad de RMI a la hora de discriminar entre tumores no invasivos (benignos y borderline) y tumores malignos invasivos, obteniendo como resultado que usando el RMI incrementaría un 16% de mujeres con tumores invasivos diagnosticadas (190).

Cada estudio utiliza un límite diferente para el RMI, por lo que Geomini concluyó que el límite óptimo para usar para el RMI era de > 200 (191).

Sin embargo, dichos scores no funcionan mejor que la experiencia del examinador. Van Gorp comparó la valoración subjetiva con el RMI

obtuviendo una mayor sensibilidad de la valoración subjetiva (96.7% frente a 76%) y una especificidad similar entre ambas (192).

Radosa y su grupo analizaron estrategias multimodales basadas en el CA 125, la experiencia del examinador y el RMI. Concluyeron que la valoración subjetiva del experto era la mejor estrategia para mujeres premenopáusicas con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 96% en comparación con el marcador CA 125 y el RMI. En pacientes postmenopáusicas la valoración del experto tenía mayor sensibilidad que el RMI (94% frente 73%) pero el RMI era más específico (94% vs 87%) (193).

1.4.2. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICOS

Los modelos predictivos han sido desarrollados para ayudar a los clínicos a escoger el mejor tratamiento a la hora de tratar las masas anexiales y de estimar el riesgo de malignidad de manera individual en cada mujer. En la actualidad, todavía ninguno ha ganado la aceptación universal para la práctica clínica diaria (194).

En los últimos años se han descrito numerosos modelos de regresión logística pero que a la hora de validaciones externas han perdido precisión diagnóstica probablemente por la falta de uniformidad en la descripción de las lesiones.

El grupo IOTA ha desarrollado algunos modelos usando una base de datos amplia y multicéntrica y ha conseguido estandarizar los términos ecográficos y sus definiciones (195).

Los modelos matemáticos se desarrollaron para estimar el riesgo de malignidad con el objetivo de replicar la reproducibilidad del ginecólogo experto en ecografía. La validación interna prospectiva realizada en el 2009 mostró dos modelos simples (Modelo de regresión logística 1 y 2 (LR1 y LR2)), los cuales obtuvieron un rendimiento similar a modelos matemáticos más complejos anteriormente estudiados con una sensibilidad y una especificidad del 95% y del 74% respectivamente (196).

En el 2012, realizaron una validación externa de dichos modelos, donde se obtuvieron una sensibilidad del 92.2% y una especificidad del 86.5% (197).

Los modelos de regresión logística se crearon para obviar la problemática operador-dependiente, sin embargo, al compararlo con el patrón de reconocimiento por un experto tienen menor rendimiento diagnóstico que la impresión subjetiva de dicho experto y no han demostrado que funcionen en manos no expertas. Además, no ayudan a discriminar entre malignos y benignos por un examinador experto cuando se tratan de casos difíciles (141).

El bajo rendimiento diagnóstico de los modelos matemáticos puede explicarse al existir diferencias entre la población estudiada en cuanto a prevalencia de malignidad y la falta de una estandarización meticulosa del examen técnico (198), (199).

Sayasneh et al. realizó una reciente validación multicéntrica con examinadores de diferentes niveles de experiencia ecográfica y observó que el modelo LR2 era mejor en mujeres premenopáusicas que en menopáusicas con una odds ratio de 121 y de 23 en pre y postmenopáusicas respectivamente.

Resultados similares obtuvieron cuando estudiaron las Simple Rules seguidas de la valoración subjetiva por un experto cuando éstas salían no concluyentes, y el rendimiento diagnóstico de dicho estudio también fue mejor en premenopáusicas, con una odd ratio de 100 y 82 respectivamente; mientras que al estudiar el RMI obtuvo una odds ratio de 30 y 37 para pre y postmenopáusicas respectivamente (200).

El Instituto Nacional de Excelencia Clínica y el Royal College of Obstetricians and Gynecologists en UKK sugieren usar el RMI (Risk of Malignancy Index) como primera herramienta diagnóstica, mientras que el American Congress of Obstetrics and Gynaecology recomienda la utilización de la combinación de las variables clínicas, demográficas, test de laboratorio e imágenes (201).

Kaijser et al. Recientemente han publicado una actualización comparando todos los modelos logísticos observando que el modelo más frecuentemente validado era el RMI. Los modelos de regresión logística LR2 con un punto de corte del 10% de riesgo y las Simple Rules obtenían mejores resultados que los otros modelos, con una sensibilidad y una especificidad, respectivamente, de 0.92 (IC 95% 0.88-0.95) y 0.83 (IC 95% 0.77-0.88) para LR2 y del 0.93 (IC 95% 0.89-0.95) y 0.81 (IC 95% 0.76-0.85) para las Simple Rules. Concluyen que tanto IOTA LR2 como las Simple Rules actualmente son los mejores test diagnósticos disponibles a la hora de discriminar masas anexiales entre benignas y malignas, haciendo referencia que en mujeres en edad reproductiva, esta diferenciación es crucial para la preservación de la fertilidad (194).

Otro aspecto importante es valorar si dichos algoritmos, modelos logísticos y procedimientos diagnósticos funcionan igual en centros con diferente prevalencia de cáncer de ovario.

Daemen et al comparó el rendimiento diagnóstico de los modelos de regresión logística LR1 y LR2 propuestos por IOTA en centros con diferente prevalencia de malignidad categorizando los centros en baja prevalencia si $<15\%$, media entre 15% y 30% y alta si $> 30\%$. Observaron que para ambos modelos el área de debajo de la curva (AUC) disminuía a medida que la prevalencia de malignidad aumentaba. Sin embargo, concluyen que ambos modelos discriminan bien independientemente de la prevalencia de cáncer de la población estudiada, funcionando mejor cuando dicha prevalencia es baja, permitiendo a los examinadores menos expertos mejorar su rendimiento diagnóstico. No se necesita un modelos de regresión logística en cada centro, el mismo puede ser aplicado en todos los centros con un punto de corte de 0.10 (202).

Sin embargo, no existen estudios publicados aún acerca del efecto de la prevalencia de malignidad cuando se utilizan las Simple Rules propuestas por IOTA.

1.4.3. CLASIFICACIÓN GI-RADS

Ante la necesidad de un sistema estandarizado a la hora de informar la ecografía en cuanto a masas anexiales Amor et al, propuso el Gynecological Imaging Report and Data System (GI-RADS), basado en el concepto desarrollado para las mamografías (203). Este sistema está basado en la probabilidad de malignidad basándose en la descripción de la masa anexial

mediante el patrón de reconocimiento y poder clarificar la actuación clínica sobre la paciente en cuanto a seguimiento o terapéutica a seguir. Aquellos pacientes con GI-RADS 2 (probabilidad estimada de malignidad (PEM) <1%) son enviados para una ecografía de control, las masas clasificadas como GI-RADS 3 (PEM entre 1% y 4%) son enviadas a cirugía laparoscópica con ginecólogo general y aquellas masas con GI-RADS 4 o 5 (PEM de 5-20% y >20% respectivamente) son enviadas al ginecólogo oncólogo. Se ha realizado una validación temporal con buenos resultados, sin embargo se necesitaría que se probase en series más grandes (204).

1.4.4. ESTUDIOS IOTA

En 1999 se inició el proyecto IOTA (The International Ovarian Tumor Analysis) el cual siempre ha mantenido un claro objetivo, consensuar y estandarizar modelos sobre la técnica ecográfica en la evaluación de las masas anexiales.

A lo largo de los años se han descrito numerosos modelos predictivos e índices de malignidad, desarrollados con el objetivo de mejorar el diagnóstico preoperatorio del cáncer de ovario, sin embargo la mayoría de ellos no han mantenido la precisión original al someterse a validaciones externas (2). Esto se debe al pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios, el uso de un sólo centro, por lo que se estudia sólo un tipo de población, la heterogeneidad de tumores estudiados y la falta de consistencia en cuanto a los resultados histopatológicos. Para minimizar dichos errores de estudio y para desarrollar modelos predictivos y reglas consistentes que pudieran ser desarrolladas por diferentes clínicos y examinadores se creó el grupo IOTA.

Los investigadores de IOTA se centraron en realizar un estudio de una cohorte amplia de pacientes que tuvieran una masa persistente de ovario en diferentes centros y usando un protocolo ecográfico estandarizado. El objetivo del estudio fue crear unas reglas y modelos que caracterizaran la patología ovárica y posteriormente demostrar su utilidad tanto de manera temporal como en validaciones externas en manos de examinadores de diferentes niveles de experiencia.

Su primer paso se centró en estandarizar los términos y definiciones para describir la patología anexial, publicados en el 2000 (205).

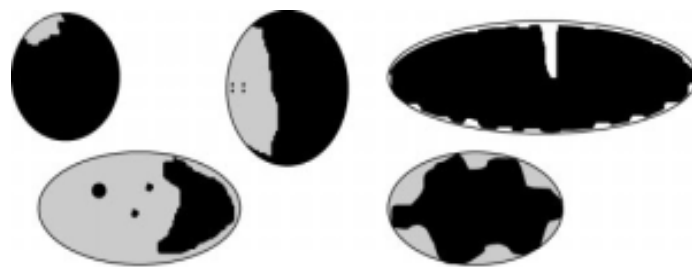


Figura 5: Tipos de quistes uniloculares sólidos



Figura 6: Tipos de quistes multiloculares sólidos



Figura 7: Tipos de tumores sólidos

Durante la Fase 1 del estudio (1999-2002) se recogieron los datos ecográficos de 1066 mujeres no embarazadas con al menos una masa persistente de ovario, reclutadas en nueve centros diferentes de cinco países diferentes, de los cuales un 70% de los pacientes se usaron para el desarrollo del modelo y el resto para la validación interna de dicho modelo (195).

Entre los años 2002-2005 (Fase 1b IOTA) se realizó una validación prospectiva temporal de los dos modelos de regresión logística diseñados (LR1 y LR2), en donde enfatizaron la importancia de la sensibilidad del estudio en comparación con la especificidad. Sin embargo, un paso crucial previo a la incorporación de dichos modelos a la práctica clínica, era corroborar que dichos modelos funcionaban en poblaciones diferentes y con prevalencias de cáncer diferentes. Por lo que su Fase 2 del estudio (2005-2007) se centró en estudiar una validación externa de dichos modelos IOTA comparándolos directamente con modelos “no-IOTA” y con RMI, mediante curvas de ROC y AUC (area debajo de la curva). Este modelo conlleva un beneficio sobre los otros modelos y es que puede ser aplicado en cualquier población y predice un riesgo estimado para malignidad ovárica. Se concluyó que ambos modelos de regresión logístico proporcionaban ventajas de diagnóstico en caracterizar masas anexiales en pacientes premenopáusicas en comparación con el test RMI o usando únicamente el marcador CA125, encontrándose muy poca diferencia entre los modelos IOTA y RMI en cuanto a mujeres postmenopáusicas (206).

A pesar del claro rendimiento de estos modelos de regresión logística y de su excelente diagnóstico de rendimiento, no superan la valoración subjetiva del examinador experto, siendo dicha valoración el mayor método de clasificación de masas anexiales previa la cirugía (2).

En un afán de simplificación, desarrollaron unos criterios de clasificación más simples, las llamadas “Simple Rules” que se basan en la presencia de unas características ecográficas de las lesiones. Según sus autores, mediante ellas no se calcula el riesgo estimado, sin embargo, clasifica a los tumores benignos y malignos en un 75% de los casos.

Durante la Fase 3 del estudio incluyeron test secundarios como 3D power Doppler, contraste intravenoso, proteómica y nuevos marcadores tumorales como el HE4 (human epididymis secretory protein-4). Los datos sugieren que la información que proporciona el marcador CA125 no mejora el diagnóstico en comparación con la experiencia del examinador para la clasificación de masas anexiales, tiene un papel limitado sobretodo en pacientes premenopáusicas.

EL grupo IOTA también describió seis “descriptores instantáneos”, siendo seis imágenes que cualquier examinador ecográfico reconocería instantáneamente, los cuales se resumen en cuatro imágenes benignas: a) tumor unilocular con ecogenicidad de vidrio esmerilado en pacientes premenopáusicas sugestivo de endometrioma, b) tumor unilocular con ecogenicidad mixta y sobras acústicas en mujeres premenopáusicas sugestivo de teratoma, c) tumor unilocular con bordes regulares y diámetro máximo < 10 cm sugestivo de quiste simple o cistoadenoma y d) tumor unilocular remanente con bordes regulares. En cuanto a los dos descriptores instantáneos malignos serían: a) tumor con ascitis y flujo moderado Doppler color en mujer postmenopáusica y b) CA125 > 100 U/ml en paciente >50 años. Dichos parámetros necesitan de validaciones externas previamente a ser incorporados en la práctica clínica habitual (90).

1.4.5. SIMPLE RULES PROPUESTAS POR IOTA

Los investigadores del grupo IOTA, en un afán de simplificación, crearon las denominadas “Simple Rules”, basadas en unas características ecográficas bidimensionales de las lesiones y que clasifican a los tumores benignos y malignos en una 75% de todos los casos sin por ello calcular el riesgo estimado.

El Royal College of Obstetricians and Gynecologists ya tiene adoptadas las Simple Rules en la guía nacional para la evaluación de masas anexiales en mujeres premenopáusicas (207).

Las “Simple Rules” consisten en cinco características ecográficas de malignidad (M1: tumor sólido irregular, M2: presencia de ascitis, M3: al menos 4 estructuras papilares, M4: tumor sólido irregular multilocular con diámetro > 100 mm, M5: vascularización abundante (color score 4)), y cinco características de benignidad (B1: quiste unilocular, B2: presencia de componente sólido de diámetro <7 mm, B3: presencia de sombras acústicas, B4: tumor multilocular liso de diámetro <100 mm, B5: no vascularización doppler (color score 1)) (4). Si una o más imágenes de malignidad (M) estaban presentes en ausencia de imágenes (B) de benignidad, la masa se clasifica como maligna, y viceversa en cuanto a las imágenes de benignidad. Pero si ambas imágenes están presentes o ausencia de ambas, las “Simple Rules” son no concluyentes por lo que se debería proceder al asesoramiento subjetivo de un experto para su valoración.

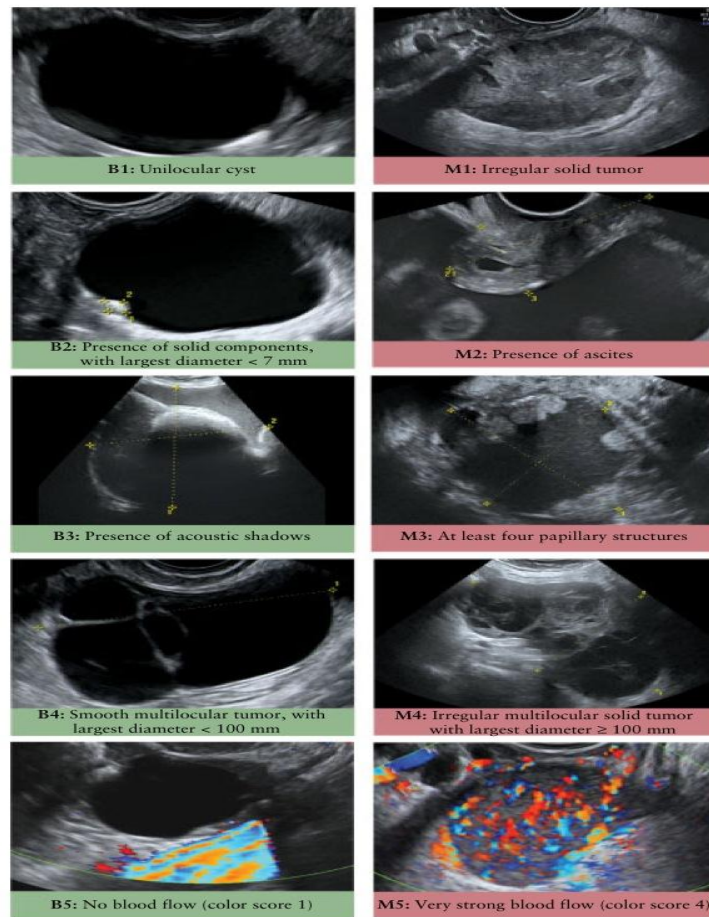


Figura 8: Simple Rules propuestas por IOTA

El grupo IOTA, en el 2010, realizó un estudio prospectivo temporal y una validación externa de las “Simple Rules”, para evaluar el rendimiento diagnóstico a la hora de predecir malignidad o benignidad y para examinar el rendimiento del índice de riesgo de malignidad (RMI), de dos modelos de regresión logística y de la valoración subjetiva de un experto en aquellos resultados que salieran no concluyentes con las “SR”.

De los 1938 pacientes con masa anexial, 1396 (72%) tuvieron tumores benignos, 373 (19.2%) tumores invasivos, 111 (5.7%) tumores borderline y 58 (3%) tumores metastásicos. Las "SR" obtuvieron un resultado concluyente en 1501 masas (77%), obteniendo una sensibilidad del 92% (IC95%: 89%-94%) y una especificidad del 96% (94% -97%). La sensibilidad y especificidad correspondientes a la valoración subjetivo fue del 91% (88%-94%) y del 96% (94%-97%).

En las 357 masas en las que mediante las "SR" se obtuvo un resultado no concluyente, con resultados de CA125 obtenidos, las sensibilidades fueron del 89% (83%-93%) para la valoración subjetiva, 50% (42%-58%) para el índice de riesgo de malignidad, 89% (83%-93%) para el modelo de regresión logístico 1, 82% (75%-87%) para el modelo de regresión logístico 2 y sus especificidades correspondientes fueron 78% (72%-83%), 84% (78%-88%), 44% (38%-51%) y 48% (42%-55%).

Usando las "SR" con método de triaje y la valoración subjetiva del experto para aquellos resultados no concluyentes se obtiene una sensibilidad del 91% (88%-93%) y una especificidad del 93% (91%-94%) , comparado con una sensibilidad del 90% (88%-93%) y una especificidad del 93% (91%-94%) cuando se utiliza la valoración subjetiva de experto en todas las masas. Concluyen afirmando que el uso de las "SR" tiene el potencial de mejorar el manejo de las pacientes con masas anexiales, y que en aquellas con resultado no concluyente, la valoración subjetiva del experto es lo que obtiene un mayor diagnóstico (3).

Dos años más tarde, Ameye y sus colaboradores realizaron otro estudio añadiendo la valoración de los “diagnósticos instantáneos” por parte de examinadores expertos usando la estrategia de los “three-step”. En un primer paso se aplicaba el diagnóstico instantáneo, como paso 2 se valoraban las Simple Rules y como paso 3 la valoración subjetiva de un experto para evaluar aquellas masas no concluyentes en los pasos anteriores obteniéndose una sensibilidad del 92% y una especificidad del 92%, comparándola con una sensibilidad del 90% ($p: 0.03$) y una especificidad del 93% ($p: 0.04$) a cuando la valoración subjetiva por parte de un experto se realizaba en todos los tumores (90), (141). Se concluye que si aplicamos la estrategia de los tres pasos se obtiene una mayor sensibilidad que cuando únicamente el examinador experto evalúa subjetivamente.

Di Legge y sus colaboradores estudiaron la relación del tamaño de la lesión y la evaluación diagnóstica en la discriminación de masas anexiales tanto con la aplicación de las “SR” como en los modelos de regresión logística y el índice de malignidad dividiendo a las masas en tres grupos: lesiones pequeñas ($< 4\text{cm}$), medianas ($4\text{-}9\text{ cm}$) y grandes ($>10\text{ cm}$). Observaron que en todos los métodos, la sensibilidad era menor en el grupo de los tumores de pequeño tamaño mientras que la especificidad y el likelihood ratio positivo era menor en el grupo de tumores de mayor tamaño, siendo la odds ratio y la AUC (área bajo la curva) alta en los tumores de mediano tamaño. Concluyen que el tamaño tumoral afecta en la evaluación de todos estos modelos estudiados y que en relación con la implicación clínica de dicho estudio se debe ser consciente de la pobre evaluación diagnóstica de dichas técnicas cuando se evalúan masas o de muy pequeño tamaño (baja sensibilidad) o masas muy

grandes (baja especificidad) (208). Diferentes autores como Ferrazzi han publicado diferentes artículos en el que crean diferentes scores teniendo en cuenta el tamaño de la lesión si era $< 5\text{cm}$, pero no han comparado dicho rendimiento diagnóstico a la hora de comparar lesiones de $<5\text{ cm}$ con aquellas de $>5\text{ cm}$ (209).

1.4.6. VALIDACIONES EXTERNAS DE LAS SIMPLE RULES DE IOTA

Se ha demostrado que la evaluación subjetiva por parte de un examinador experto es sin duda el método más óptimo de discriminación de masas anexiales. Desafortunadamente, en la práctica clínica diaria es imposible que cada paciente sea visitado y evaluado siempre por un examinador experto. Por lo tanto, para ayudar a los examinadores menos expertos se crearon inicialmente modelos matemáticos. Diferentes autores como Geomini y sus colaboradores concluyeron que el RMI (risk of malignancy index) tiene el mejor rendimiento (191).

Sin embargo, dos años más tarde se realizó una validación externa comparando los modelos propuestos por grupos no-IOTA con modelos del grupo IOTA, donde demuestran que el rendimiento de los modelos IOTA (modelos de regresión logística matemáticos) era significativamente mejor que el RMI y otros modelos evaluados. La sensibilidad y especificidad de los modelos IOTA se mantenían alrededor del 90%, difiriendo bastante con respecto a los modelos no-IOTA (197). Sin embargo cuando dichos modelos matemáticos del grupo IOTA eran sometidos a validaciones externas perdían precisión si se comparaban con los estudios donde fueron creados.

Las Simple Rules del grupo IOTA han sido sometidas a validaciones internas y externas, sin embargo existen muy pocos estudios que hayan validado las "Simple Rules" y menos aún, datos publicados acerca de la aplicación de dicho modelo en manos de un ecografista con menos experiencia.

Inicialmente el grupo IOTA en 2008, demostró que el modelo de las Simple Rules era aplicable en un 76% de los tumores estudiados, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 90% en una población con un ratio de malignidad del 28.4% (4). Más recientemente, Timmerman et al. en el 2010, procedieron a un estudio multicéntrico prospectivo temporal incluyendo a 1938 pacientes con masa anexial repartidas en nueve centros diferentes. Sobre estas 1938 pacientes, 77% fueron clasificables según los criterios de las Simple Rules con una sensibilidad del 92% (IC 95% [89-94]) y con una especificidad del 96% (IC 95% [94-97]) con un ratio de malignidad de la población estudiada de un 19.2% (3).

Fathallah y sus colaboradores obtienen una sensibilidad del 73% y una especificidad del 97% en 122 tumores, siendo las ecografías realizadas por un ecografista experto (91). Las diferencias obtenidas en comparación con el estudio de Timmerman podrían explicarse por la diferencia de prevalencia entre poblaciones estudiadas siendo de un 11.5% en el estudio de Fathallah y un 28% en el estudio de Timmerman (3).

El estudio realizado por Hartman en el 2012, obtiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 87% aplicando los criterios de las Simple Rules en un total de 103 mujeres y en un 82% de los tumores,

estudiando una población con un ratio de malignidad del 28.2%. Igualmente las ecografías fueron realizadas por examinadores expertos (206).

El grupo de Sayasneh publicó en 2013, una validación externa multicéntrica y prospectiva en la que evaluaron: los “simple descriptors” (SD), las “simple rules”(SR) propuestas por IOTA y la evaluación subjetiva de un experto (SA), en un grupo de 301 pacientes evaluadas en tres diferentes hospitales de UK por un grupo de examinadores de diferentes niveles de experiencia en una población con una prevalencia de malignidad del 31%. Estudiaron la estrategia llamada “three steps”: en la cual primero evaluaban las masas anexiales basándose en los “simple descriptors”, en un segundo paso aquellas masas no concluyentes de evaluaban mediante las “Simple Rules” y finalmente aquellas que tampoco obtenían un resultado concluyente pasaban a la valoración subjetiva de un examinador experto clasificándose como posible benigno, probable benigno, posible maligno o probable maligno. Obtuvieron mejores resultados que los que ofrece el RMI, con una sensibilidad (SD +SR) de un 95.2% y una especificidad del 94.6%.

Cuando la estrategia de “three-step” se aplicaba (SD+SR+SA) se obtenía una sensibilidad del 93% y una especificidad del 92%. Estos resultados pueden ser explicados dado el bajo número de casos en donde los SD y SR fueron no concluyentes y por la variación de experiencia de los diferentes examinadores (210).

En el mismo año, Alcázar et al. realizaron una validación externa prospectivo en el que incluyeron 340 pacientes estudiadas en dos centros universitarios europeos en el que evaluaron una validación externa de las “SR”

del grupo IOTA también con la particularidad de que la ecografía era realizada por examinadores no expertos. En una población con un ratio de malignidad de 16.2%, las Simple Rules pudieron aplicarse en el 79.4% de los casos siendo no concluyentes en un 16.8% de tumores benignos y en un 40% de tumores malignos. La sensibilidad obtenida fue de un 87.9% (IC 95% 72.4-95.2%), una especificidad del 97.5% (IC 95%: 94.6-98.8%) siendo evaluadas en este caso por examinadores no expertos. En los 70 casos en que las Simple Rules no fueron concluyentes la valoración subjetiva de un examinador experto obtuvo una sensibilidad del 90.9% (IC 95%: 72.2-97.2%) y una especificidad del 89.6% (IC 95%: 77.8-95.5%). Por lo que en términos de sensibilidad obtuvieron unos resultados más bajos que los estudios IOTA, similares al estudio de Hartman y mayores que el grupo de Fathallah. Sin embargo, la especificidad fue similar que el segundo estudio IOTA y que el de Fathallah y mayor que en el primer estudio IOTA y que el de Hartman (211).

Zannoni et al. en el 2014 publicó un estudio prospectivo observacional realizado en cuatro hospitales universitarios, para estimar la reproducibilidad intraobservador y la concordancia interobservador a la hora de evaluar proyecciones papilares en masas anexiales y para clasificar las masas anexiales según el análisis de IOTA por parte de examinadores con diferentes niveles de experiencia. Concluyen que el término “proyección papilar” necesita una definición más precisa, siendo la concordancia interobservador moderada y buena a la hora de comparar “componente sólido” (212).

Nunes et al. en el mismo año realizó un meta-análisis acerca de las SR para clasificar masas anexiales incluyendo los estudios de Timmerman (2010), de Hartman (2012), de Sayasneh (2013) y de Alcázar (2013) y observó

que cuando las se aplicaban las SR, la sensibilidad de las SR aumentaba y la especificidad disminuía cuando aumentaba la prevalencia de malignidad en la población estudiada (213). Daemen también comprobó que la especificidad del test era menor en centros con mayor prevalencia (202). Nunes concluye que el protocolo a seguir de las SR es fácil de usar en la práctica clínica habitual, pero que en los casos en los que la limitación de la técnica no posibilita clasificar la masa en un 20% de los casos, las pacientes deben ser referidas a una ecografía por un experto capaz de utilizar el método del “pattern recognition” para determinar la naturaleza del tumor. (213)

No hay datos de reproducibilidad de simple rules ni estudios que analicen como funcionan en centros de baja prevalencia de cáncer y en manos de no-expertos. Y menos aún que comparen como funcionarían en un marco diferente como sería un centro de alto volumen de cáncer y en manos de expertos.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

La hipótesis principal es que las “Simple Rules” son reproducibles.

Las Simple Rules tienen una capacidad diagnóstica variable según la experiencia del examinador y según la prevalencia de cáncer de ovario de la población estudiada.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Validación externa de las Simple Rules propuestas por IOTA en dos centros hospitalarios diferentes que atienden poblaciones con diferente prevalencia de cáncer de ovario.

2. Análisis de rendimiento diagnóstico de las Simple Rules comparando diferentes niveles de experiencia de los examinadores.

3. Análisis de la reproducibilidad inter e intraobservador de las Simple Rules según la experiencia del examinador.

METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

4.1. PACIENTES

El reclutamiento de pacientes se ha realizado en los Servicio de Ginecología y Obstetricia de el Hospital Universitario Sant Joan de Déu (HSJD) y en la Clínica Universitaria de Navarra (CUN) en un período de tiempo de 18 meses (entre Junio 2012 y Diciembre 2013).

Los criterios de inclusión son toda mujer con diagnóstico de masa anexial persistente, con acceso a tratamiento quirúrgico (independientemente de la vía), con disposición de la muestra histológica y con un consentimiento informado firmado.

Los criterios de exclusión son mujeres gestantes, aquellas masas con resolución espontánea y en los casos en los que existe ausencia de datos histopatológicos si la paciente es intervenida fuera del centro de reclutamiento. También se excluirán aquellas pacientes que rechacen participar en el estudio.

4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo

Trasversal

Observacional

4.3. EQUIPAMIENTO

Se usan ecógrafos como General Electrics Voluson E8 con sonda vaginal y abdominal en en Servicio de ecografía de HSJD y el ecógrafo General Electrics Voluson 730 Expert en el Servicio de ecografía de la CUN.

4.4. CRONOLOGÍA

La población en la que se basa el estudio son pacientes con una lesión anexial que eran derivadas por otros centros o bien que acudían como primera visita a los dos hospitales en donde se realizaba el estudio.

Dentro del protocolo de primera visita tanto de la CUN como de HSJD a estas pacientes se les realiza una ecografía transvaginal o transrectal eventualmente. Se realiza ecografía abdominal en los casos de grandes tumoraciones que mediante ecografía transvaginal no se puedan estudiar en su totalidad. En este momento se entrega un consentimiento informado acerca del estudio y se informa a la paciente (anexo 1).

Se realiza una anamnesis obstétrica y ginecológica dirigida y una exploración pélvica completa.

Una vez demostrada la presencia de una masa anexial con la ecografía B-mode y ecografía Power-Doppler 2D, se valorará la lesión en función de las SIMPLES RULES propuestas por IOTA por parte de un examinador experto en la CUN y por un examinador con menos experiencia en HSJD (un residente con dos y tres años de experiencia de ginecología).

Tras la valoración clínica se propondrá conducta a seguir según protocolo de cada centro. Aquellas pacientes cuya lesión sea resecable quirúrgicamente y se obtenga el resultado histológico serán finalmente incluidas. En algunos casos se opta por un manejo conservador de acuerdo con los protocolos de la SEGO, siendo estas pacientes también incluidas en el análisis y considerándose como casos benignos del gold estándar.

La intervención se realiza en el centro de origen de la paciente.

El análisis histológico aporta información sobre el tipo tumoral, el grado de diferenciación y el estadio FIGO.

El análisis de resultados se realiza tras la obtención de la anatomía patológica junto con la impresión previa de los dos examinadores, que en su momento eran ajenos al resultado de la histología.

4.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO

El gestor de la base de datos es de Microsoft Excel. Los paquetes de software estadísticos utilizados son el SPSS v15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) y Microsoft Excel 2003 y el paquete estadístico Graphpad Software.

4.5.1. VARIABLES A ESTUDIO

Anamnesis: se consideran variables cualitativas el estado hormonal (menopausia/ premenopausia), antecedentes familiares y personales de interés (hábito tabáquico, endometriosis, antecedente de cáncer ginecológico, quistes previos) y la paridad de la paciente (nulípara, un hijo, más de un hijo).

De manera cuantitativa se considera la edad de la paciente y la edad de la menarquia.

Se considera a una paciente en estado menopáusico si presenta amenorrea de un año de evolución o bien si está histerectomizada y tiene más de 50 años.

Sintomatología de la paciente: variables cualitativas (hinchazón abdominal, metrorragia, dolor pélvico, molestias digestivas o urinarias, hallazgo casual)

Exploración física: variables cualitativas (sospechosa o no sospechosa)

Determinación de marcadores tumorales: CA 125 en U/ml. Se codifica como variable cuantitativa continua en valor absoluto y también como variable cualitativa según sea mayor o menor de límite de 35 U/ml.

ECO B-mode: medida de la lesión y del ovario siendo variables cuantitativas. También se establece una clasificación cualitativa del patrón ecográfico de la lesión con B-mode según los criterios de IOTA en sólido, unilocular sólido, multilocular, no clasificable. Se evaluará la lesión en función de las "SIMPLES RULES" propuestas por IOTA, de manera cualitativa.

La lateralidad de la lesión se clasifica de manera cualitativa.

Anatomía patológica: se crean variables cualitativas para el tipo histológico (maligno primario / maligno metastásico / benigno / borderline), el grado de diferenciación (moderado, poco, muy diferenciado).

Estadío FIGO: se codifican los estadios FIGO de manera cualitativa.

4.5.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

En el análisis estadístico descriptivo, en cuanto a variables cualitativas se estudiará el número de casos (n) y el porcentaje de los mismos (%).

Las variables cuantitativas se estudian mediante el análisis de Kolmogorov-Smirnov para determinar si la distribución de los valores se ajusta a la normalidad.

Las variables cuantitativas con distribución normal se presentan como media (SD) y las variables cuantitativas cuando no siguen una distribución normal se presentan como mediana y rango.

4.5.3. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Los cálculos realizados serán la sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo, "likelihood ratio" positiva y negativa con un intervalo de confianza del 95% de las simples rules para discriminar lesiones benignas y malignas.

Las variables cualitativas de dos categorías se compararon mediante el test de Chi-cuadrado. En caso de necesitar comparar las diferentes categorías de una variable entre sí se usó la prueba F de Fisher.

La sensibilidad y la especificidad obtenidas por el examinador experto y el no experto se compararán con el test de McNemar.

Se considera un nivel de significación $p < 0.05$ para todos los test empleados.

4.6. ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD

El análisis de reproducibilidad de las “Simple Rules” se llevará a cabo mediante el análisis de 45 vídeos de masas anexiales por medio de dos examinadores. Cada examinador lo realizará dos veces, con 30 días de intervalo para el cálculo intra-observador. El segundo de los exámenes de cada examinador se usará para el cálculo inter-observador.

El cálculo intra e inter-observador se hará aplicando el índice kappa y el porcentaje de concordancia.

Analizamos los datos usando el coeficiente de concordancia de primer orden de Gwet (AC1) porque la prevalencia afecta los cálculos de Kappa de Cohen.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

La participación en el estudio de las pacientes afectas por una masa anexial sospechosa de benignidad o malignidad no supone ninguna prueba adicional al protocolo habitual del manejo de dichas pacientes. El estudio ecográfico es inocuo.

Se entrega a la paciente una copia del consentimiento informado para que lo lea y lo firme en caso de que acepte participar en el estudio.

El protocolo de estudio está aprobado por el Comité de Ética de HSJD y de la CUN (anexo 2).

4.8. PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN

No se ha necesitado financiación para la realización del estudio, ya que ambos hospitales disponen de equipamiento ecográfico necesario.

No se contempla ningún beneficio económico directo para los investigadores participantes en el estudio.

No se contempla ningún beneficio económico directo para las pacientes participantes en el estudio.

4.9. RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se realiza en base a los sistemas de información clínica descritos en los diferentes hospitales (HCIS y CUN), y se registran en una tabla de recogida de datos de Excel.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

El número de pacientes diagnosticadas de masas anexial entre junio 2012 y diciembre 2013 entre el H. Sant Joan de Déu de Barcelona y la Clínica Universitaria de Navarra fueron un total de 447.

En el Hospital Sant Joan de Déu de las 214 mujeres se excluyeron 81, porque estaban embarazadas en el momento del diagnóstico (n:3; 3.7%), porque la masa se resolvió espontáneamente (n:24; 29.6%) y porque se intervinieron quirúrgicamente en otro centro y por ello no tenemos la histopatología (n: 54; 66.7%).

En la Clínica Universitaria de Navarra se reclutaron 233 y se excluyeron 86, de las cuales 8 eran gestantes (9.3%), en 53 pacientes la masa se resolvió espontáneamente (61.6%) y 25 de ellas fueron intervenidas en otro centro (29.1%).

En HSJD se incluyó a 133 (47.5%) pacientes a las que se les realizó finalmente el estudio y la CUN incluyó a 147 (52.5%) pacientes.

Entre los dos centros se reclutaron un total de 280 masas anexiales, de las cuales un 11.8% se optó por un manejo conservador y se consideraron como casos benignos del gold estándar, el 16.8% fueron masas malignas en cuanto a histopatología y el 71.4% fueron masas benignas.

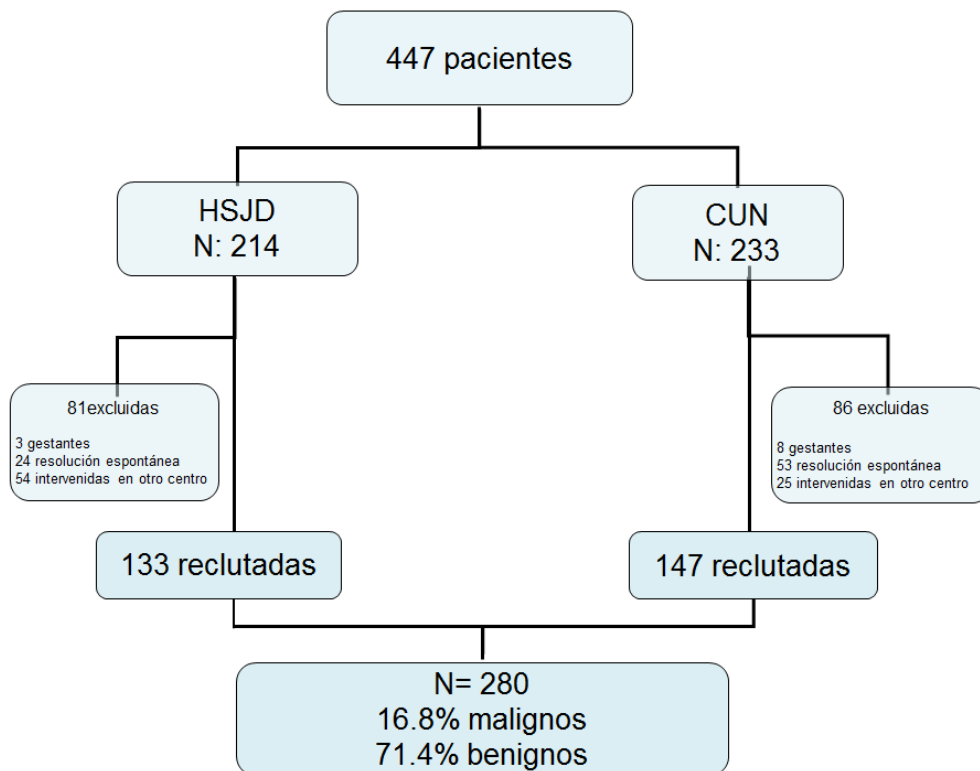


Figura 9: Diagrama de las pacientes estudiadas

5.1.1. EDAD DE LAS PACIENTES

La edad media de las pacientes en HSJD fue de 40.81 años (SD: 13.16) con un rango entre 15 y 83 años. La edad media de las pacientes de la CUN fue de 46.82 años (SD:13.48) con un rango entre 14 y 81 años.

Las diferencias son estadísticamente significativas con una $p < 0.001$ se muestra en la figura 10.

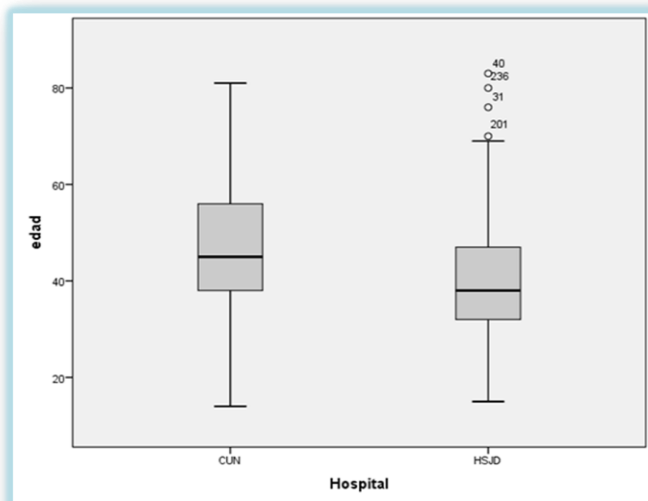


Figura 10: Gráfico de tallo y hojas de edad

5.1.1.1. IMPACTO DE LA EDAD EN RELACIÓN TIPO DE TUMOR

La comparación de la media de edad de las pacientes en función del tipo de tumor (maligno / benigno) refleja diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Comparación edad con tipo tumoral

		EDAD				
		N	Media	Desviación típica	IC 95%	
					Límite inferior	Límite superior
TUMORAL	Maligna	46	53.35	13.658	49.29	57.40
	Benigna	234	42.12	12.888	40.46	43.78
	Total	280	43.97	13.644	42.36	45.57

$p < 0.001$ (ANOVA)

5.1.2. MENOPAUSIA

El 27.1 % (n:76) se encontraban en la menopausia y el 72.9% (n: 204) eran premenopáusicas.

En HSJD el 81.2% (n:108) de las pacientes reclutadas eran premenopáusicas y el 18.8% (n:25) eran menopáusicas, sin embargo en la CUN el 65.3% (n:96) eran premenopáusicas y el 34.7% (n: 51) eran menopáusicas.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas del test estadístico de Fisher ($p < 0.003$).

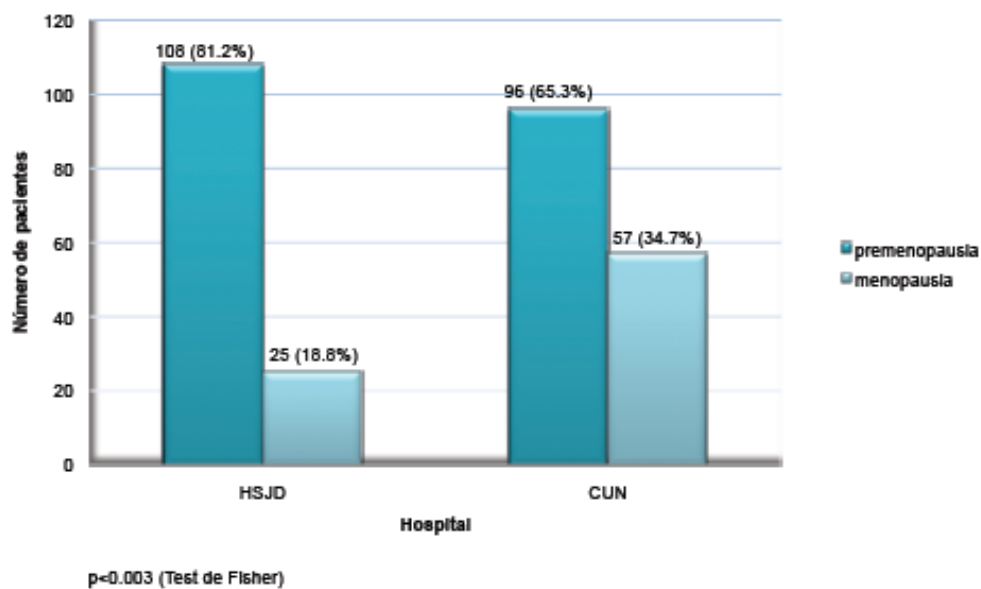


Figura 11: Distribución casos menopausia por centros

5.1.2.1. ESTADO MENOPÁUSICO EN RELACIÓN TIPO TUMORAL

La comparación entre el estado menopáusico y el tipo tumoral se refleja en la siguiente tabla, observándose diferencias estadísticamente significativas en la comparación de ambos grupos.

Los tumores malignos fueron hallados más frecuentemente en pacientes menopáusicas (35.5%) que en pacientes premenopáusicas (9.3%) ($p < 0.03$). (Tabla 2)

El 9.3% de las pacientes premenopáusicas fueron diagnosticadas de tumor maligno frente al 90.7% de tumoraciones benignas. El 41.3% de las tumoraciones malignas se encontraron en pacientes premenopáusicas frente al 79.1% de tumoraciones benignas.

El 35.5% de pacientes menopáusicas fueron diagnosticadas de tumoración maligna en comparación con el 64.5% de menopáusicas que fueron diagnosticadas de tumoración benigna. El 58.7% de las lesiones malignas y el 20.9% de las lesiones benignas fueron diagnosticadas en pacientes menopáusicas.

Tabla 2: Comparación estado menopáusico en tipos de tumor

		AP maligno	AP benigno	Total
Premenopausia	N	19	185	204
	%menopausia	9.3%	90.7%	100%
	%histología	41.3%	79.1%	72.9%
Postmenopausia	N	27	49	76
	%menopausia	35.5%	64.5%	100%
	%histología	58.7%	20.9%	27.1%
Total	N	46	234	280
	%menopausia	16.4%	83.6%	100%
	%histología	100%	100%	100%

$p < 0.001$ (Chi-Cuadrado Pearson)

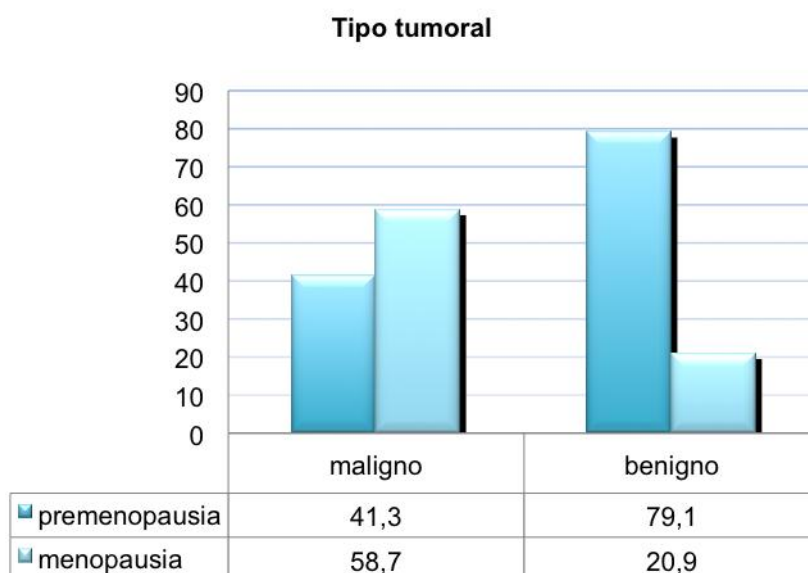


Figura 12: Comparación estado menopáusico en tipos de tumor

5.1.2.2. CLASIFICACIÓN DE ESTADO MENOPÁUSICO POR CENTROS

En HSJD se estudiaron 108 pacientes premenopáusicas y 25 postmenopáusicas en comparación con la CUN en la que se incluyeron 110 mujeres premenopáusicas y 51 postmenopáusicas.

EN HSJD dentro del subgrupo de pacientes premenopáusicas (n: 108) el 7.4% de masas fueron malignas y el 92.6% fueron tumores benignos, frente al 28% (n:7) de masas malignas y el 72% (n: 18) de benignas en pacientes postmenopáusicas (n:25).

En la CUN, de las 110 mujeres premenopáusicas, el 10% (n:11) fueron masas malignas y el 90% (n:99) fueron benignas en comparación con las pacientes postmenopáusicas (n: 51) en las que un 39.2% (n: 20) de ellas fueron malignos y un 60.8% (n:31) fueron benignas.

5.1.3. SÍNTOMAS

El 38.4%(n: 56) de las pacientes reclutadas en HSJD y el 61.6% (n: 90) de pacientes de la CUN carecían de síntomas en el momento del diagnóstico.

El síntoma más prevalente en pacientes de HSJD fue el dolor pélvico (45.9%,n:61). El 19% (n: 28) de las pacientes estudiadas en la CUN presentaba sintomatología sospechosa siendo en este caso el hinchazón abdominal.

5.1.3.1. SÍNTOMAS EN RELACIÓN A GRUPO TUMORAL MALIGNO/BENIGNO

El 13.7% (n:20) de las pacientes fueron diagnosticadas de tumores malignos frente al 86.3% (n: 126) de benignos.

El 43.5%(n:20) de los tumores malignos fueron asintomáticos frente al 53.8% (n:126) de las masas benignas.

En las pacientes que referían dolor pélvico como síntoma principal el 4.8%(n:4) fueron diagnosticadas de tumores malignos, frente al 95.2% (n:80) que fueron benignos, mayoritariamente (42.5%) endometriomas. El 8.7% (n: 4) de los tumores malignos y el 34.2% (n:80) de los tumores benignos ocasionaban dolor pélvico.

El 50% (n:20) de las pacientes que refirieron hinchazón abdominal fueron diagnosticadas de tumoraciones malignas, frente a otro 50% (n: 20) de masas benignas. El 43.5% de las pacientes diagnosticadas de tumores malignos presentaron hinchazón abdominal como síntoma predominante frente a un 8.5% (n:20) de las pacientes diagnosticadas de tumores benignos.

Tabla 3: Proporción de síntomas

	Maligno	Benigno	
Asintomático	20	126	146
Sintomático	26	108	134
	46	234	

p<0.19 (Chi Cuadrado): no significativo

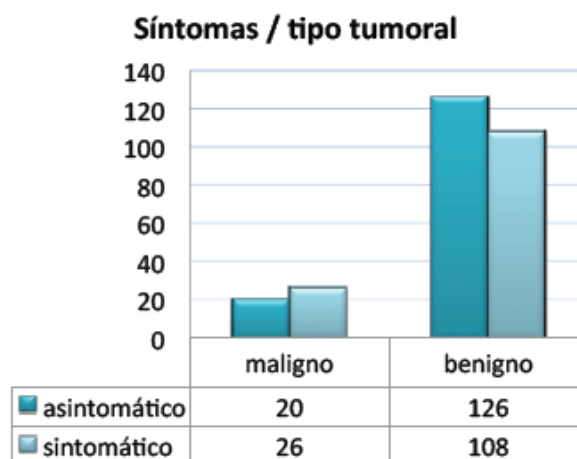


Figura 13: Distribución de síntomas en función de tipo tumoral

5.1.3.2. ESTUDIO DE SINTOMATOLOGÍA EN FUNCIÓN DEL SUBTIPO TUMORAL

Se demuestra que la exploración de los síntomas es una prueba más específica que sensible ya que en el grupo de tumores malignos sólo el 56.5% fueron sintomáticos.

Si clasificamos los tumores en subtipos obtenemos que dentro del grupo de benignos, el 81.5% de cistoadenomas serosos (el 21.4% refirieron hinchazón abdominal), el 67% de los cistoadenomas mucinosos, el 62% de los teratomas fueron asintomáticos, y hasta un 11% refirieron hinchazón abdominal. El 67% de los cistoadenomas mucinosos y el 60% de los fibromas fueron asintomáticos (un 30% referían dolor). El dolor fue lo más frecuente en los endometriomas en un 57.5%, y un 25% referían ausencia de síntomas. Los quistes hemorrágicos en un 50% predominaba el dolor, coincidiendo con el 66.6% de los abscesos tuboováricos.

En cuanto a los tumores malignos, el carcinoma primario en un 40% de los casos predominaba el hinchazón abdominal, en otro 40% la ausencia de síntomas, en un 14% referían dolor pélvico. En el 62.5% de adenocarcinomas metastáticos predominaba el hinchazón abdominal siendo el 37.5% asintomático.

5.2. MARCADOR TUMORAL CA125

Las diferencias observadas entre los tumores benignos y malignos son estadísticamente significativas ($p < 0.0012$).

La determinación del CA125 se realizó en 66 casos recogidos.

Tabla 4: Comparación con los límites de CA 125

CA125	IC para la media 95%				
	N	Media	Desviación típica	Límite inferior	Límite superior
Maligno	29	325.77	698.26	60.16	591.37
Benigno	37	28.57	40.70	14.99	42.14
Total	66	159.15	482.74	40.48	277.83

$p < 0.012$ (ANOVA)

5.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES

5.3.1. TIPO DE TUMOR

La distribución del tipo de tumor en función de los hospitales se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 5: Distribución de tipo de tumor

		Hospital					
		CUN		HSJD		Total	
		N	%	N	%	N	%
tipo tumor	endometrioma	27	23,7%	47	35,3%	74	30,0%
	teratoma	15	13,2%	19	14,3%	34	13,8%
	carcinoma primario	18	15,8%	12	9,0%	30	12,1%
	cistoadenoma mucinoso	13	11,4%	15	11,3%	28	11,3%
	cistoadenoma seroso	16	14,0%	11	8,3%	27	10,9%
	fibroma	6	5,3%	4	3,0%	10	4,0%
	quiste hemorrágico	2	1,8%	8	6,0%	10	4,0%
	hidrosalpinx	0	0,0%	10	7,5%	10	4,0%
	adenoca. metastásico	8	7,0%	0	0,0%	8	3,2%
	LMP carcinoma	3	2,6%	3	2,3%	6	2,4%
	abceso tuboovárico	1	0,9%	2	1,5%	3	1,2%
	quiste paraovárico	1	0,9%	1	0,8%	2	0,8%
	cistoadenofibroma	2	1,8%	0	0,0%	2	0,8%
	leiomioma	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
	angiomixoma retroperitoneal	1	0,9%	0	0,0%	1	0,4%
	sarcoma retroperitoneal	1	0,9%	0	0,0%	1	0,4%
	Total	114	100%	133	100%	247	100%

5.3.2. BILATERALIDAD DE LA LESIÓN

El 9.8% (n:13) de las pacientes diagnosticadas en HSJD y el 10.9% (n: 16) en la CUN presentaban lesiones bilaterales siendo la diferencia no estadísticamente significativa.

5.3.3. TAMAÑO DE LOS TUMORES

La media de tamaño de las lesiones en el momento del diagnóstico se muestra en la figura 14.

La mediana del tamaño de las lesiones diagnosticadas en HSJD fue de 6 cm (DS 3.38), con un diámetro máximo de 27 cm; mientras que en la CUN fue de 4.9 cm (DS 3.26) teniendo como diámetro máximo 19 cm, con un rango intercuartil de 3.50 cm en ambos centros, observándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.035$ (IC 95%)).

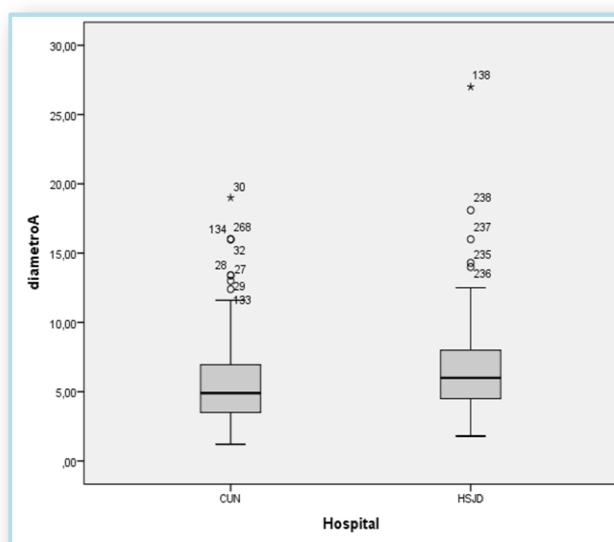


Figura 14: Distribución del tamaño de las lesiones

5.3.4. HISTOLOGÍA DE LAS LESIONES

El 11.3% (n: 15) de las lesiones de HSJD y el 21.1% (n:31) de las lesiones operadas en la CUN obtuvieron una histología compatible con malignidad.

El 88.7% (n: 118) de las lesiones operadas en HSJD y el 78.9% (n: 116) en la CUN fueron lesiones benignas.

En la CUN de las 116 lesiones benignas, 33 de ellas fueron manejadas de manera conservadora, por lo que no tenemos de una histología real a pesar de considerarlas como benignas.

El porcentaje real de casos operados en la CUN con resultado histopatológico maligno es de 27.2% de las lesiones, frente al 11.3% de HSJD, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos centros. ($p < 0.019$).

De todas las lesiones malignas el 67.4% se reclutaron en la CUN mientras que el 32.6% en HSJD, poniendo de manifiesto la diferente prevalencia que existe entre los dos centros.

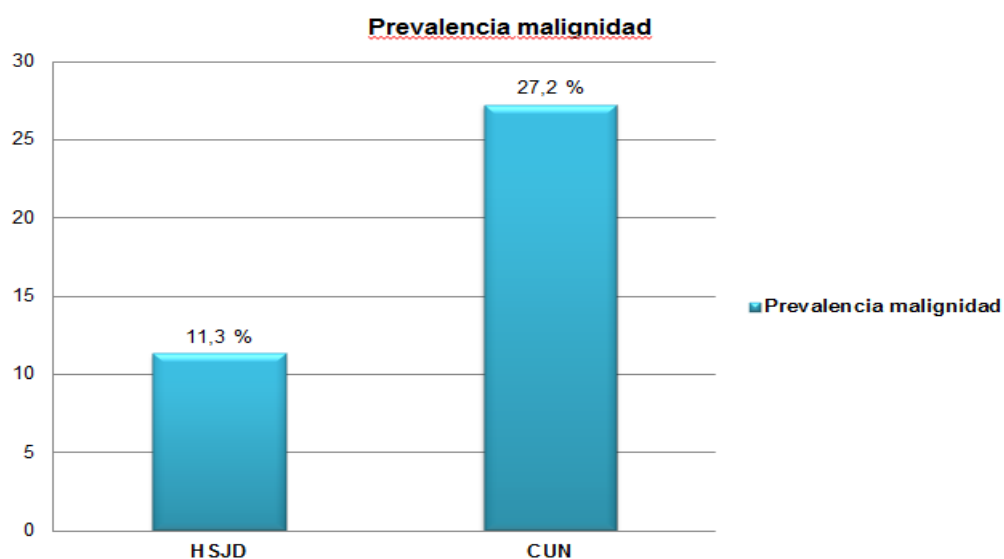


Figura 15: Distribución de la prevalencia de malignidad

5.3.5. PATRÓN ECOGRÁFICO BIDIMENSIONAL

La relación entre los diferentes patrones ecográficos y el tipo histológico en cuanto a benignidad y malignidad se puede ver en la tabla 6, observándose diferencias estadísticamente significativas con una significación global de $p < 0.001$.

El 8.4% (n: 4) de los tumores malignos eran masas uniloculares frente al 56% (n: 131) de los tumores benignos, mientras que de todos clasificados como uniloculares el 97% fueron benignos.

El 6.5% (n: 3) de los tumores malignos fueron multiloculares frente al 18.4% de las masas benignas, siendo el 93.5% (n: 43) de los tumores multiloculares tumoraciones benignas.

El 10.9% (n: 5) de los tumores malignos fueron uniloculares sólidos frente al 13.2% (n: 31) de los tumores benignos, siendo el 86.1% de las masas catalogadas con patrón unilocular sólido benignas.

El 34.8% (n: 16) de los tumores malignos eran multiloculares sólidos frente al 3% de tumoraciones benignas, mientras que el 69.6% (n: 16) de los masas multiloculares sólidas fueron tumores malignos frente al 30.4% (n: 7) que fueron tumoraciones benignas.

El 39.1% (n: 18) de los tumores malignos tenían un patrón sólido frente al 55% (n:22) de los tumores benignos, siendo el 39.1% de las masas sólidas tumores malignos frente al 9.4% de benignos.

El 44% de las masas uniloculares correspondieron a endometriomas, el 17% a cistoadenomas serosos y el 10% cistoadenomas mucinosos. El 36% de las masas multiloculares también correspondieron a

endometriomas, un 43% a cistoadenomas serosos y otro 43% a cistoadenomas mucinosos.

El 41% de las masas uniloculares sólidas correspondió a teratomas.

El 39% de las masas con patrón multilocular sólido correspondieron a carcinomas primarios, el 13% a LPM carcinomas, otro 13% a adenocarcinomas metastásico y otro 13% a cistoadenomas mucinosos.

El 31% de masas con patrón sólido fueron carcinomas primarios, siendo un 23% de teratomas y un 18% adenocarcinomas metastásicos.

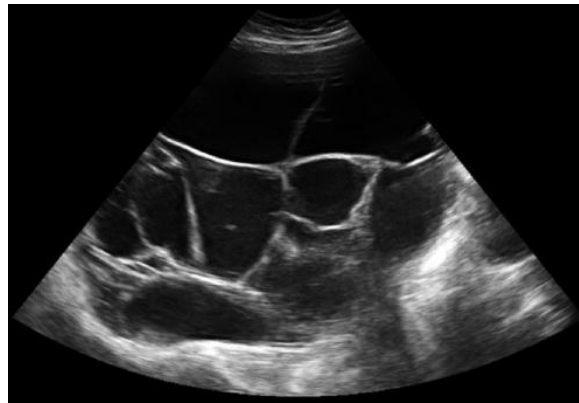


Figura 16. Quiste multilocular que corresponde a cistoadenoma mucinoso



Figura 17. Quiste multilocular que corresponde a cistoadenoma mucinoso

Tabla 6: Resumen de la comparación del patrón ecográfico bidimensional y la histología

		MALIGNO	BENIGNO	TOTAL
A. UNILOCULAR	N	4	131	135
	%	8.7	56	48.2
B. MULTILOCULAR	N	3	43	46
	%	6.5	18.4	16.4
C. UNILOCULAR SÓLIDO	N	5	31	36
	%	10.9	13.2	12.9
D. MULTILOCULAR SÓLIDO	N	16	7	23
	%	34.8	3	8.2
E. SÓLIDO	N	18	22	40
	%	39.1	9.4	14.3
TOTAL	N	46	234	280
	%	100	100	100

Significación global p: 0.001 (Chi-Cuadrado Pearson)

A vs B : 0.37 (F de Fisher)

BvsD: 0.001

AvsC: 0.02

BvsE: 0.001

AvsD: <0.001

CvsD: 0.001

AvsE: <0.001

CvsE: 0.005

BvsC: 0.29

DvsE: 0.07

Usando la prueba F de Fisher se llega la conclusión que las diferencias son significativas al comparar el grupo unilocular vs unilocular sólido, multilocular sólido y sólido, al comparar multilocular vs multilocular sólido y

sólido, el grupo unilocular sólido vs multilocular sólido y sólido pero no al comparar unilocular vs multilocular, ni multilocular vs unilocular sólido ni multilocular sólido vs sólido.

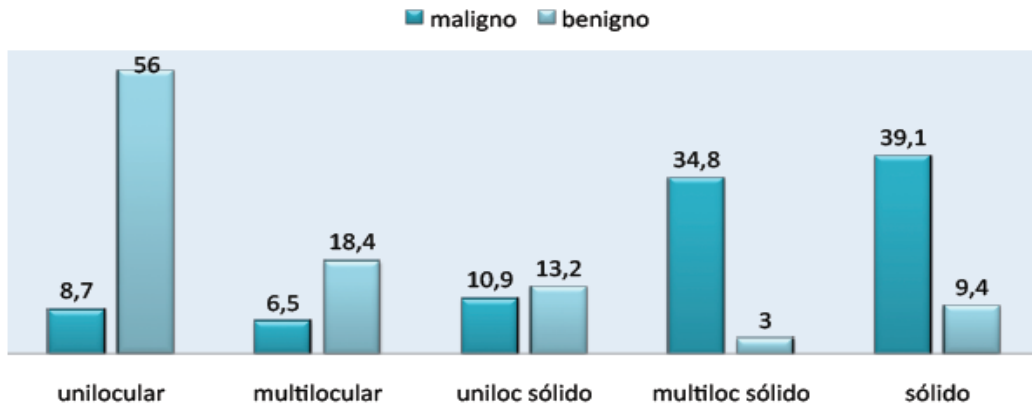


Figura 18: Distribución de masas en función de patrón ecográfico bidimensional y la histología

5.4. IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA CON RESPECTO A LA HISTOLOGÍA

En la CUN se manejaron 33 casos de manera conservadora, las cuales fueron consideradas como casos benignos del gold estándar. Estas pacientes a fecha de mayo 2014 todas han tenido como mínimo uno o dos controles de seguimiento sin cambios.

La distribución del diagnóstico de sospecha de dichas pacientes se describe en la siguiente tabla 7.

Tabla 7: Distribución de tumores en función del diagnóstico de sospecha

	histopatologia	
	follow-up	
	N	%
endometrioma	12	36,4%
quiste simple	6	18.2%
teratoma	5	15,2%
quiste paraovario	3	9,1%
hidrosalpinx	2	6,1%
cistoadenofibroma	2	6,1%
quiste hemorrágico	2	6.1%
fibroma	1	3,0%

5.4.1. COMPARACIÓN SEGÚN EXTENSIÓN TUMORAL

El análisis de los resultados por estadios tumorales refleja diferencias entre ambos centros.

El global de casos entre ambos centros, un 45.7% (n: 16) de los tumores fueron la, un 28.6% (n: 10) estadio IIIc, y un 8.6% (n: 3) estadio Ic.

En HSJD el 57.1% (n:8) de los tumores malignos eran estadio la y un 21.4% (3) estadio Ic.

En la CUN el 42.9% (n: 9) de los tumores histológicamente malignos eran estadios IIIc y únicamente el 38.1% (n: 8) fueron estadios la.

5.5. PARÁMETROS ECOGRÁFICOS SEGÚN LAS SIMPLE RULES DE IOTA

5.5.1. DISTRIBUCIÓN DE SIMPLE RULES POR HOSPITAL

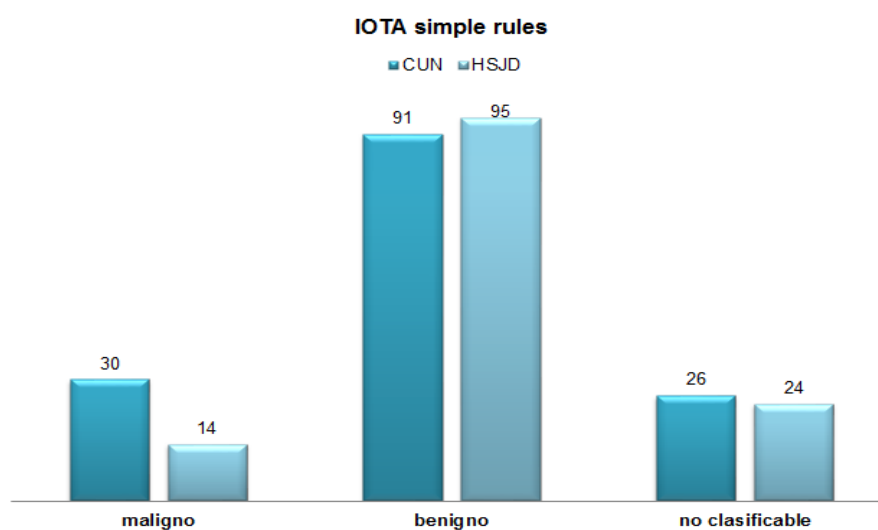
La aplicación de las Simple Rules nos permite clasificar como malignas 30 lesiones en la CUN (20.4%) y 14 lesiones en HSJD (10.5%) y como benignas 95 casos en HSJD (71.4%) y 91 casos en la CUN (48.9%).

El 20% de las lesiones estudiadas en la CUN fueron catalogadas como lesiones malignas y el 61.9% como lesiones benignas. EN HSJD el 10.5% de las lesiones fueron catalogadas como malignas y el 71.4% como benignas.

Las lesiones que según los criterios ecográficos de las SR se clasificaron como no concluyentes en HSJD fue de un 18% (n: 24) y en la CUN de un 17.7% (n: 26) casos siendo la diferencia no estadísticamente significativa entre ambos centros ($p=0.07$).

Tabla 8: Distribución de Simple Rules por centro hospitalario

		Hospital		Total
		CUN	HSJD	
Maligna	Recuento	30	14	44
	% SR	68,2%	31,8%	100,0%
	% Hospital	20,4%	10,5%	15,7%
Benigna	Recuento	91	95	186
	% SR	48,9%	51,1%	100,0%
	% Hospital	61,9%	71,4%	66,4%
No clasf	Recuento	26	24	50
	% SR	52,0%	48,0%	100,0%
	% Hospital	17,7%	18,0%	17,9%
Total	Recuento	147	133	280
	% SR	52,5%	47,5%	100,0%
	% Hospital	100,0%	100,0%	100,0%

**Figura 19: Distribución en función de Simple Rules por centros**

5.5.2. COMPARACIÓN SIMPLE RULES CON GOLD ESTÁNDAR

El 83.9% (n: 26) de las masas malignas de la CUN y el 60% (n: 9) del HSJD fueron catalogadas como malignas mediante los parámetros ecográficos de las Simple Rules.

El 77.6% (n: 90) de las masas benignas de la CUN y el 78% (n: 92) en HSJD fueron clasificadas como benignas con las Simple Rules.

Tabla 9: Comparación de las Simple Rules con el Gold estándar

				Hospital			
		CUN		HSJD		Total	
		Maligno		Benigno			
	Maligna	N	26	4	9	5	
SR	Benigna	N	1	90	3	92	
	No clasf	N	4	22	3	21	
Total			31	116	15	118	280

5.5.3. POTENCIA DIAGNÓSTICA DE LAS SIMPLE RULES

El análisis estadístico de la clasificación de las masas ováricas en función de las SR agrupadas en benignas, malignas y no concluyentes en función de la histología obtenemos la potencia diagnóstica que se resume en la tabla 10.

Observamos diferencias estadísticamente significativas en referencia a la sensibilidad a favor del examinador experto y se obtienen resultados muy buenos con respecto a la especificidad.

Tabla 10: Resumen de clasificación SR agrupadas en benignas, amilgnas y masas “no concluyentes”

	S	IC95%	E	IC95%	LH+	IC95%	LH-	IC95%
HSJD	75%	46.8-91.1	96.8%	91.1-98.9	8	91.1-98.8	0.26	0.01-0.69
CUN	96.3%	81.7-99.3	95.7%	89.6-98.3	22.6	8.6-59.2	0.04	0.01-0.26

El análisis realizado considerando las lesiones “no concluyentes” a efectos de manejo como sospechosos de malignidad obtenemos la siguiente potencia diagnóstica que se observa en la tabla 11.

La potencia diagnóstica en cuanto a sensibilidad es significativamente mayor en manos de un experto y en poblaciones con mayor prevalencia de cáncer de ovario, observándose una especificidad y unos likelihood ratios positivos similares.

Tabla 11: Resumen clasificación de SR asumiendo malignidad para las no concluyentes

	S	IC95%	E	IC95%	LH+	IC95%	LH-	IC95%
HSJD	80%	54.8-92.9	78%	69.7-84.5	3.6	2.4-5.5	0.26	0.09-0.71
CUN	96.8%	83.8-99.4	77.6%	69.2-84.2	4.3	3.1-6.1	0.04	0.01-0.29

5.5.4. FALSOS NEGATIVOS Y FALSOS POSITIVOS

Un análisis detallado de los Falsos Positivos y Negativos en ambos centros se refleja en las tablas 12 y 13.

Se clasificaron 1 caso en la CUN y 3 casos en HSJD como masas benignas siendo tumores malignos.

Tabla 12: Falsos negativos en CUN y HSJD

FN	Diagnóstico del examinado basado en las Simple Rules	Histología del tumor	Estadío del tumor
CUN	Benigno; basado en la presencia de B1 y ausencia de M	Borderline seroso	la
HSJD	Benigno; basado en la presencia de B1 y B5, en ausencia de M	Carcinoma pobremente diferenciado	la
	Benigno; basado en la presencia de B4 y ausencia de M	Adenocarcinoma endometrioide	la
	Benigno; basado en la presencia de B1 y ausencia de M	Cistoadenoma seroso papilar borderline	la

Se clasificaron como falsos positivos 4 casos en la CUN y 4 casos en HSJD.

Tabla 13: Falsos positivos en CUN y HSJD

<i>FP</i>	<i>Diagnóstico del examinado basado en las Simple Rules</i>	<i>Histología del tumor</i>
CUN	Maligno, M1 sin B	Teratoma
	Maligno, M4 y M5 sin B	Teratoma
	Maligno, M4 sin B	Quiste mucinoso
	Maligno, M1 sin B	Fibroma
HSJD	Maligno; basado en la presencia de M3,M4,M5 y ausencia de B	quiste seroso
	Maligno; basado en la presencia de M3,M4,M5 y ausencia de B	quiste seroso
	Maligno; basado en la presencia de M3,M5 y ausencia de B	quiste mucinoso
	Maligno; basado en la presencia de M1 y ausencia de B	endometrioma

5.5.5. DISTRIBUCIÓN DE MASAS NO CLASIFICABLES POR SIMPLE RULES

Los diagnósticos histopatológicos de los casos “no concluyentes” se muestran en la siguiente tabla. (tabla 14)

Tabla 14: Distribución de tipo de tumor en masas no clasificables por las Simple Rules

TUMORACIONES NO CLASIFICABLES CON LAS SR

		RECuento	
HISTOLOGIA	BENIGNOS		
		cistoadenoma mucinoso	9
		endometrioma	9
		teratoma	9
		fibroma	5
		absceso tuboovárico	2
		cistoadenofibroma	1
		hidrosalpinx	1
		MALIGNOS	
		carcinoma primario	4
	adenoca. metastásico	2	
	LMP carcinoma	1	
	TOTAL	43	

5.6. ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD

La muestra analizada para el análisis de reproducibilidad fue de 42 casos. Su media de edad era de 35.6 (SD, 11.6; con un rango de edad entre 21 y 68 años), fueron incluidas en el estudio. En 34 de los 42 casos la masa fue resecada quirúrgicamente y se obtuvo un diagnóstico histopatológico (tumor borderline de ovario, n: 4; cáncer de ovario primario, n:9; cáncer metastásico, n: 1; endometrioma, n:8; fibroma ovárico, n:3; cistoadenoma seroso, n:2; cistoadenoma mucinoso, n:1; quiste paraovárico, n:1; y tumor de células de la granulosa, n:1).

En los ocho casos que no fueron operados (en cuyos casos la masa parecía benigna), las mujeres tuvieron un manejo conservador y fueron seguidas con controles periódicos (diagnósticos de presunción: cuatro quistes hemorrágicos, tres endometriomas y un quiste simple).

La concordancia entre un examinador experto en ecografía ginecológica y otro examinador no experto a la hora de clasificar las masas según las Simple Rules propuestas por IOTA mediante ecografía en tiempo real fue buena (kappa: 0.76; IC 95% 0.61-0.90; porcentaje de concordancia: 78.6%)

Table 15: Concordancia entre examinador experto y no experto en ecografía en tiempo real para la clasificación de masas como benignas, malignas o no concluyentes usando las Simple Rules del International Ovarian Tumor Analysis (IOTA)

	No experto			<i>Total</i>
	<i>Benigno</i>	<i>No clasificable</i>	<i>Maligno</i>	
Examinador experto				
Benigno	17	0	0	17
No clasificable	4	2	2	8
Maligno	1	2	14	17
Total	22	4	16	42

Weighted kappa⁸ = 0.76 (95% CI, 0.61-0.90); porcentaje de concordancia = 78.6% (33 of 42).

La concordancia entre ambos examinadores para cada parámetro ecográfico de las Simple Rules tanto benigno como maligno durante la ecografía en tiempo real se resume en la tabla 16.

Tabla 16. Concordancia entre examinador experto y no experto en ecografía en tiempo real para cada parámetro ecográfico incluido en el International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) simple rules

<i>Feature</i>	<i>Prevalencia % (n/n)*</i>	<i>AC1 (95% CI)</i>	<i>Porcentaje de concordancia (n/n)</i>
B1: tumor unilocular	17.8 (15/84)	0.91 (0.75 to 1.0)	95.2 (40/42)
B2: presencia de componente sólido de diámetro <7mm	4.8 (4/84)	0.94 (0.19 to 1.0)	95.2 (40/42)
B3: presencia de sombras acústicas	4.8 (4/84)	0.89 (-0.20 to 0.92)	92.9 (39/42)
B4: tumor multilocular liso de diámetro <100mm	8.3 (7/84)	0.97 (0.73 to 1.0)	97.6 (41/42)
B5: no vascularización doppler (color score 1)	19.0 (16/84)	0.68 (0.25 to 0.82)	80.9 (34/42)
M1: tumor sólido irregular	14.3 (12/84)	0.78 (0.27 to 0.88)	85.7 (36/42)
M2: presencia de ascitis	10.7 (9/84)	0.81 (0.03 to 0.80)	85.7 (36/42)
M3: al menos 4 estructuras papilares	4.8 (4/84)	0.94 (0.19 to 1.0)	95.2 (40/42)
M4: tumor sólido irregular multilocular con diámetro ≥100mm	8.3 (7/84)	0.93 (0.55 to 1.0)	95.2 (40/42)
M5: vascularización abundante (color score 4)	28.6 (24/84)	0.62 (0.40 to 0.85)	80.9 (34/42)

*Número de veces en el que el parámetro fue observado por algún examinador/total de observaciones. AC1: coeficiente de concordancia de primer orden de Gwet. CI: intervalo de confianza.

La concordancia interobservador fue muy buena para el parámetro de “tumor unilocular”, “presencia de componentes sólidos si diámetro <7mm”, “presencia de sombras acústicas” “tumor multilocular liso con diámetro <100mm”, “ al menos 4 papilas” y para” tumor sólido multilocular irregular con diámetro >100mm”.

La concordancia fue buena para “presencia de componentes sólidos si diámetro <7mm”, “no flujo Doppler (score color 1)”, para “tumor irregular sólido”, “presencia de ascitis” y para” abundante flujo Doppler (score color 4).

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. EDAD DE LAS PACIENTES EN RELACIÓN A CÁNCER DE OVARIO

El 40 % de las pacientes diagnosticadas por este tumor tienen una edad superior a los 65 años y su mayor incidencia se presenta entre los 75 y 79 años (26).

La edad media de las pacientes en HSJD fue de 40.81 años y de 46.82 años en las pacientes de la CUN, observándose diferencias estadísticamente significativas en relación al tipo de tumor maligno y benigno, siendo estos resultados compatibles con la evidencia científica existente en la actualidad (22). Se observa una edad media superior en el grupo de tumores malignos que en el grupo de tumores benignos.

Los tumores benignos y borderline se observan más frecuentemente en edades más tempranas que los malignos siendo compatible con la evidencia científica existente. (214)

6.2. ESTADO MENOPÁUSICO

La edad de aparición típica del cáncer de ovario es en la mujer menopáusica, siendo muy raros en la premenopausia a excepción de los casos de agregación familiar (22).

La tasa de mortalidad ajustada por edad presenta una fuerte pendiente ascendente, aumentando un 5.7% anual de promedio. Las tasas específicas por edad reflejan este aumento en todos los grupos, pero llama la atención que el

aumento es mayor en mujeres de mayor edad. Así, en mujeres premenopáusicas, el incremento de la tasa de mortalidad ronda un 3% anual, mientras que en mayores de 45 años, el incremento es del 6% anual.

Un tercio de las pacientes estudiadas 27.1% eran menopáusicas. Al comparar el estado menopáusico con el tipo tumoral encontramos diferencias estadísticamente significativas concordantes con la bibliografía. El 58.7% de las tumoraciones malignas y el 20.9% de tumores benignos se encontraron en mujeres postmenopáusicas.

6.3. ESTUDIO DE LA SINTOMATOLOGÍA

El cáncer de ovario es una enfermedad de diagnóstico tardío debido a que la sintomatología clínica inespecífica de la paciente no es reconocida ni asociada a la posibilidad de dicha enfermedad.

En nuestra serie de casos el 52.14% de las pacientes carecían de síntomas en el momento del diagnóstico.

La subclasificación de los tipos de tumores refleja que el 43.5% de los tumores malignos no venían acompañados de síntomas frente al 53.8% de benignos no encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

En concordancia con estudios recientes en que relacionan los síntomas gastrointestinales con estadíos más avanzados de enfermedad si lo comparan con síntomas ginecológicos, en nuestro estudio observamos que el 43.5% de las pacientes con tumores malignos refirieron hinchazón abdominal frente al 8.5% de pacientes con tumores benignos, y en tumoraciones malignas más avanzadas

como en adenocarcinomas metastáticos predominaba el hinchazón abdominal hasta en un 62.5% (98).

Sin embargo, la sintomatología abdominal es inespecífica, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a síntomas en relación al tipo tumoral. El 50% de las pacientes que refirieron hinchazón abdominal fueron diagnosticadas de tumoraciones malignas y el otro 50% de tumores benignos.

6.4. UTILIDAD DEL CA-125

El CA125 no es un marcador específico de cáncer ya que podemos encontrar valores $>35\text{U/mL}$ en un 1% de la población sana, en un 6% de enfermedades benignas y hasta en un 28% de neoplasias no ginecológicas. (111)

Normalmente en las estrategias de screening de cáncer de ovarios con marcadores tumorales se encuentran altas sensibilidades (más del 80%), bajas especificidades (alrededor del 72%), y valor predictivo positivo del 50% y negativo del 95% (111).

A pesar de no ser un marcador muy específico, en la actualidad es el marcador más utilizado en el estudio de pacientes con cáncer de ovario tanto por su valor pronóstico como de citorreductibilidad, sin embargo en nuestro estudio no era un objetivo valorar esta utilidad sino su valor como diagnóstico de malignidad.

En nuestro estudio hemos utilizado la medición plasmática del CA125 en valores absolutos (U/mL) observando diferencias estadísticamente significativas, con una media de CA125 en tumores benignos de 28U/mL en comparación con un valor absoluto de 325U/mL en tumoraciones malignas.

Una limitación de nuestro estudio es que el marcador tumoral no se recogió en todos los casos, por lo que el cálculo se realizó a partir de los datos de 66 tumoraciones.

6.5. HISTOLOGÍA DE LAS LESIONES

Respecto a las lesiones benignas de ovario es difícil calcular su incidencia y prevalencia ya que no se suele registrar a nivel oficial, muchas veces son asintomáticas y de tamaño menor. Existe algún estudio de screening en el que se estima la incidencia de tumoraciones benignas de ovario de 1.7% de las mujeres estudiadas (215), lo que corresponde a veinte veces la incidencia de cáncer epitelial de ovario en el mismo grupo. La epidemiología de los tumores borderline no difiere mucho de los tumores benignos ya que ambos se dan más frecuentemente en mujeres fértiles. (216)

Dentro del grupo de los tumores benignos los más frecuentes son las lesiones pseudotumorales englobando a los endometriomas, quistes hemorrágicos y funcionales, van seguidos los tumores de células germinales como los teratomas, ocupando en tercer lugar los tumores epiteliales y por último los tumores de los cordones sexuales.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos centros habiendo reclutado el 67.4% de las lesiones malignas en la CUN y el 32.6% en HSJD, poniendo de manifiesto los diferentes ratios de malignidad que existen entre los dos centros, siendo la prevalencia de malignidad en la CUN de un 27.2% y en HSJD de un 11.3%.

Dentro del grupo de tumores malignos observamos que el subtipo predominante son los tumores epiteliales, dato que concuerda con la bibliografía existente ya que los tumores epiteliales suponen más del 90% de los tumores malignos primarios de ovario (217). Dentro de los tumores malignos los más frecuentes son los serosos, sin embargo en nuestra serie obtenemos una proporción muy similar entre tumores serosos y mucinosos (10.9% serosos y 11.3% mucinosos).

6.6. CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA BIDIMENSIONAL

La importancia para un manejo óptimo del tumor ovárico radica en una correcta discriminación previa entre benignidad y malignidad de las masas anexiales (2), la cual influenciará el manejo posterior y en el pronóstico de la paciente.

Sin embargo, ante el diagnóstico de una lesión sospechosa no debe demorarse la cirugía, el estadiaje y el tratamiento, derivando a la paciente al especialista o centro de referencia de dicha patología (3)(4).

La ecografía es la base del diagnóstico diferencial de las lesiones de ovario, es la mejor herramienta para discriminar la benignidad o malignidad y es la prueba que con mayor exactitud predice el diagnóstico histológico de los tumores (147)

(218). Incluso, Guerriero en 1997, demostró que para la precisión diagnóstica de las masas ováricas persistentes en mujeres premenopáusicas la ecografía era superior a la tomografía axial computerizada (TAC) (164).

Los parámetros en los que se basa la capacidad diagnóstica de la ecografía B-mode, defendiendo el concepto del “pattern recognition” (patrones de reconocimiento) son el volumen tumoral y anexial, el contenido de la porción quística y la presencia de tabiques, de áreas sólidas y/o papilas. Estos parámetros nos permiten clasificar las lesiones en uniloculares, multiloculares, simples (sin papilas ni áreas sólidas), complejas (con papilas o áreas sólidas), contenido homogéneo o heterogéneo, o bien una combinación de los anteriores, aumentando de esta manera la reproducibilidad y la simplicidad (140).

Los problemas más habituales de la técnica B-mode son la heterogeneidad de la morfología de algunas lesiones como los endometriomas y quistes hemorrágicos, la interpretación de tumores dermoides (suelen generar falsos positivos), miomas pediculados, de adenomas mucinosos y adenofibromas, y de determinar malignidad en caso de tumores malignos borderline o de estadios precoces (141).

La ecografía es una técnica operador dependiente. El grupo IOTA establece que la capacidad diagnóstica de un ecografista adquiere un ritmo creciente hasta que se realizan más de 1000 exploraciones ecográficas ginecológicas (138). También tiene limitaciones a la hora de determinar el grado de invasión para diferenciar entre tumores malignos borderline o tumores invasivos en estadios precoces (141). Los resultados de la técnica aportan una sensibilidad en manos expertas para detectar malignidad de entre 88%-98%,

especificidad de 89%-96% y VPP del 63%; teniendo una reducción en la especificidad en manos inexpertas (especificidad entre 73%-95%) (139)(140).

Nuestros resultados demuestran diferencias estadísticamente significativas globales para la comparación entre el patrón de la lesión (unilocular/unilocular sólido/ multilocular/multilocular sólido/ sólido) y el tipo histológico ($p < 0.001$).

El 97% de las masas uniloculares, el 93% de las masas multiloculares y el 86% de las masas uniloculares sólidas correspondieron a lesiones benignas.

El 69.5% de las masas multiloculares sólidas correspondieron a lesiones malignas y el 45% con patrón sólido también correspondieron a lesiones malignas.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar el patrón unilocular con patrones con componente sólido ($p < 0.005$), multilocular con multilocular sólido ($p = 0.001$) y patrón sólido ($p = 0.001$). Estos resultados son acordes con el hecho de que la presencia de áreas sólidas es el indicador aislado más potente para determinar la malignidad de una masa anexial (153). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre uniloculares con multiloculares ($p = 0.37$), ni multiloculares comparados con uniloculares sólidos ($p = 0.29$), ni en la comparación multiloculares sólido con patrón sólido ($p = 0.07$).

En el análisis del diámetro tumoral máximo encontramos diferencias estadísticamente significativas. El grupo IOTA le da mucha importancia a este parámetro (124) pero otros estudios en cambio respaldan la idea de no tener en

cuenta el diámetro máximo a la hora de valorar las masas anexiales por lo que la evidencia es contradictoria en este aspecto (219).

6.7. IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA CON RESPECTO A LA HISTOLOGÍA

Se han publicado diferentes estudios acerca de la ecografía como predictor de malignidad en masas anexiales basándose en el patrón de reconocimiento del examinador (pattern recognition). Diferentes autores como Sokalska, Alcázar, Guerriero o Testa llegan a la misma conclusión que se resume en que la impresión subjetiva del examinador es reproducible si se tratan de examinadores expertos, recalcando que la experiencia juega un papel importante en el rendimiento diagnóstico (33)(152).

En nuestro estudio 33 casos de la CUN se han manejado de manera conservadora ante un diagnóstico de sospecha de lesión benigna (endometriomas, quistes simples, quistes hemorrágicos, teratomas entre otros) habiendo realizado mínimo uno o dos controles hasta la fecha sin cambios en el diagnóstico de sospecha.

6.8. CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS SEGÚN LAS SIMPLE RULES DE IOTA

El grupo IOTA en el 2008 desarrolló unos criterios de clasificación llamadas "Simple Rules" con una potencia diagnóstica de 75% sin por ello calcular el riesgo estimado.

Cuando se crearon las Simple Rules del grupo IOTA se sometieron a validaciones internas y externas (2)(3)(4) sin embargo, en la actualidad existen muy pocos estudios publicados analizando su validación externa y menos datos aún acerca de la aplicación de dicho modelo en manos de un ecografista con menos experiencia.

En nuestro estudio los resultados obtenidos acerca del rendimiento diagnóstico de las SR los subdividimos por centros. En la CUN el modelo de las SR fue aplicable en un 82.3% de los tumores estudiados y en HSJD en un 82% en comparación con los resultados obtenidos por el grupo IOTA aplicables en un 77% de las lesiones (4). En la CUN el examinador del estudio era un experto y en HSJD era un residente de ginecología.

El análisis de las lesiones que según los parámetros ecográficos de las Simple Rules se clasificaron como no concluyentes en HSJD fue de un 18% y en la CUN de un 17.7% siendo la diferencia entre centros no estadísticamente significativa. Nuestros resultados concuerdan con la validación externa del grupo IOTA del 2010 en que obtuvieron un 23% de masas clasificadas como no concluyentes, pudiendo clasificar un 77% de los casos con una sensibilidad y especificidad del 92% y del 96% respectivamente (3).

Si tenemos en cuenta en el análisis estadístico la clasificación de las masas en función de las SR agrupadas en benignas, malignas y no concluyentes obtenemos en HSJD una sensibilidad del 75% y una especificidad del 96.8% en una población con un ratio de malignidad del 10.5% siendo evaluadas en este caso por un examinador no experto. En los resultados en la CUN con una prevalencia de cáncer de un 20% (similar a la prevalencia de cáncer en las

poblaciones estudiadas por el grupo IOTA (19.2%) (3)) y siendo el estudio realizado por un examinador experto se obtuvo una sensibilidad del 96.3% y una especificidad del 95.7%.

Si no se analizan las masas catalogadas como no concluyentes, considerándolas a efectos de manejo como sospechosas de malignidad en HSJD se obtuvo una sensibilidad del 80% y una especificidad del 78% y en la CUN una sensibilidad del 96.8% y una especificidad del 77.6%.

Nuestros resultados concuerdan con validaciones externas de diferentes grupos de ecografistas expertos como el grupo de Fathallah en 2011 que obtuvieron sensibilidades del 73% y una especificidad del 97%, siendo la diferencia novedosa que aporta nuestro estudio en que en HSJD con resultados similares fue realizado con un ecografista con menor grado de experiencia (91) .

Las diferencias obtenidas en comparación con el estudio de Timmerman tanto del estudio de Fathallah como del nuestro podrían explicarse por la diferencia de prevalencia entre poblaciones estudiadas siendo de un 11.5% en el estudio de Fathallah, un 10% en HSJD y de un 28% en el estudio de Timmerman (3). Un año más tarde el grupo de Hartman realizó otra validación externa por parte de expertos obteniendo resultados menores que en nuestro estudio, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 97% con prevalencia de ratio similar a la población de la CUN de un 28.2% (206).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio por el examinador en HSJD (no experto) concuerdan con la validación externa realizada en el 2013 por Alcázar et al. en que la ecografía era realizada también por ecografistas menos expertos, donde pudieron aplicar las SR en un 79.4% de las masas y siendo no

concluyentes en un 16.8% de tumores benignos y en un 40% de malignos. En términos de sensibilidad Alcázar et al. obtuvieron resultados más bajos que los grupos IOTA (87.9%), similares al estudio de Hartman y mayores que el grupo de Fathallah. Sin embargo la especificidad (97.5%) fue similar que el segundo estudio de IOTA y que el de Fathallah y superior que el primer estudio IOTA y que de Hartman (220).

Si comparamos nuestros resultados obtenidos comparables en cuanto a nivel de experiencia obtenemos una menor sensibilidad menor (75% vs 87.9%) y una especificidad similar (96.8% vs 97.5%) pudiéndose explicar esta diferencia con la diferencia en cuanto al ratio de malignidad de ambos centros (10% vs 16.2%).

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el número de casos falsos positivos y negativos obtenidos, siendo el principal problema ya conocido de la ecografía modo B a pesar de la mejor precisión diagnóstica que aporta el Doppler color.

Obtuvimos 7 casos de falsos negativos entre los dos centros principalmente debido a caracterización de las lesiones como quistes uniloculares (B1) y ausencia de vascularización doppler (B5).

Diez casos fueron falsos positivos principalmente quistes serosos catalogados como tumores sólidos irregulares multiloculares de diámetro >100mm (M3), con al menos cuatro estructuras papilares (M3) y con vascularización abundante (M5) y endometriomas, teratoma e hidrosalpinx catalogados como tumores sólidos irregulares (M1).

De las 43 masas ováricas no clasificadas mediante las Simple Rules correspondieron a 9 cistoadenomas mucinosos, 9 endometriomas, 9 teratomas, 4 carcinomas primarios, 5 fibromas, 2 adencarcinomas metastáticos, 2 abscesos tuboováricos, 1 hidrosálpinx, 1 cistoadenofibroma y 1 LMP carcinoma. Estos resultados concuerdan con bibliografía reciente. Solkaska en el estudio multicéntrico que realizó en el 2009 observó que la especificidad para diagnósticos específicos como el quiste dermoide, hidrosálpinx y endometriomas era alta (94%-100%) mientras que para los quistes funcionales, paraováricos y cistoadenofibromas era baja (147).

Alcázar en 2011 obtuvo resultados similares, pero además estudió si el estatus menopáusico afectaba en la discriminación de algunos tipo de lesión demostrando que el estado menopáusico si que influye en el examinador a la hora de emitir un juicio diagnóstico, aumentando la especificidad para tumores malignos en premenopáusicas y siendo la sensibilidad también significativamente mayor para endometrioma y quistes hemorrágicos en mujeres premenopáusicas (148).

Un aspecto novedoso de nuestro estudio, es que las ecografías han sido realizadas en HSJD por un examinador menos experto, y se plantea que las Simple Rules se desarrollan aceptablemente en manos de examinadores con menos experiencia especialmente en cuanto a la especificidad. Sin embargo, encontramos 3 de 15 (20%) de las masas malignas fueron clasificadas como benignas por parte del examinador no experto en comparación con 4 de 31 (12.9%) de las exploraciones realizadas por un experto.

Estos resultados son interesantes y pueden tener un impacto clínico, sabiendo que la experiencia del examinador a la hora de evaluar masas anexiales mediante la ecografía es necesaria para optimizar la exactitud diagnóstica y puede afectar a los resultados clínicos. En la práctica diaria la mayoría de mujeres diagnosticadas de masa anexial son inicialmente evaluadas por examinadores no expertos en ecografía gineoncológica.

Nuestros resultados apoyan el uso de las Simple Rules en examinadores no expertos ya que los resultados se aproximan y proporcionan buenos resultados en sus evaluaciones.

6.9. ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD

En este estudio podemos observar la concordancia a la hora de clasificar las masas anexiales como benignas, malignas o no concluyentes usando los parámetros ecográficos de las Simple Rules de IOTA entre un examinador experto y otro con menos experiencia.

Consideramos que nuestros hallazgos son clínicamente relevantes porque en recientes estudios, se ha demostrado que los parámetros ecográficos de las Simple Rules funcionan bien en manos de examinadores con diferentes grados de experiencia y entrenamiento (210). Sin embargo, la falta de consistencia entre los observadores ha sido reconocida desde hace tiempo como un problema en el diagnóstico clínico (221). Si usando las imágenes el enfoque diagnóstico es bueno pero no es reproducible entre los observadores, entonces su uso en la clínica

práctica podría ser cuestionado. Por consiguiente, es fundamental la evaluación de la fiabilidad y de la consistencia del método (222).

Nuestro estudio confirma la reproducibilidad de los resultados entre examinadores con diferente nivel de experiencia cuando usamos las Simple Rules de IOTA para clasificar masas anexiales.

La presencia de sombras acústicas es examinador dependiente, y esto podría explicar la discrepancia entre los observadores. Sladkevicious y Valentin establecieron que la reproducibilidad de la presencia de sombras acústicas era buena (223). En este estudio ambos examinadores eran expertos. En nuestro estudio, uno de los examinadores era experto y el otro no. Podría especularse que diferencias en la experiencia del examinador podría afectar en la interpretación de la presencia de sombras acústicas, obteniendo una peor reproducibilidad.

A la hora de analizar la identificación de la ascitis, nos sorprendió la baja concordancia interobservador encontrada. Usamos la definición de ascitis de IOTA como el líquido libre en saco de Douglas. Según nuestra opinión, es una definición algo subjetiva, y la experiencia también puede afectar a la concordancia. De hecho, observamos que el examinador menos experto sobreestimaba la presencia de ascitis.

Puede parecer sorprendente la concordancia entre dos parámetros bastante complicados como “el tumor multilocular sólido irregular de > 100mm” y “tumor liso multilocular con diámetro < 100 mm” que fue buena.

No tenemos una explicación clara para este hallazgo. Es probable que estos parámetros, considerados más difíciles de valorar por parte de un experto, recibieron más énfasis a la hora de la formación, obteniendo una concordancia mayor.

Sladkevicius y Valentin también valoraron la concordancia interobservador para la variable en escala de grises de “superficie irregular/lisa” (parámetros B4 y M4). Observaron que la concordancia fue Buena (223).

Conforme a nuestros resultados, la concordancia para la escala de color (parámetros B5 y M5) fue buena; de acuerdo con los resultados presentados por Zannoni y sus colaboradores. En su estudio, siete examinadores con diferentes niveles de experiencia valoraron la reproducibilidad de la escala de color según IOTA en una serie de 103 videoclips digitales de masas anexiales (224). Observaron que la concordancia interobservador para los cuatro posibles resultados de la escala de color (color score) de IOTA fue buena. Sin embargo, Sladkevicius y Valentin, usando volúmenes 3D almacenados, encontraron que la concordancia fue moderada (223). La valoración de la cantidad de color es algo subjetivo y dependiente de la habilidad de ajustar correctamente los ajustes del Doppler y la interpretación de las imágenes del color Doppler.

En nuestro estudio observamos una concordancia moderada a la hora de clasificar las masas anexiales según las Simple Rules de IOTA entre examinadores de diferentes niveles de experiencia.

Guerriero ha publicado recientemente un estudio en el que estima la concordancia inter- e intraobservador en la aplicación de las Simple Rules para clasificar masas anexiales en volúmenes 3D almacenados. Utilizaron 100 3D

volúmenes almacenados y fueron analizados por cinco examinadores diferentes (dos expertos, uno de experiencia moderada y dos de baja experiencia) (225). Consecuentemente con nuestro estudio, demostraron una concordancia interobservador moderada.

En nuestra opinión, todos estos resultados destacan la importancia de un adecuado entrenamiento por parte de los examinadores.

Consideramos que nuestros resultados podrían ser generalizables, al menos para examinadores con nivel de experiencia ecográfica similar y aquellos que hayan recibido formación de las Simple Rules de IOTA. Además, nuestros resultados podrían ser generalizables a poblaciones con características tumorales similares.

A pesar de que la serie es pequeña, la distribución de las masas histológicamente (benignas/malignas) es similar a un estudio mayor realizado por IOTA basado en las Simple Rules (210). Sin embargo debemos ser cautelosos con nuestros resultados ya que nuestra estimación puede ser imprecisa, por el examen ecográfico en tiempo real y por el uso de video-clips y volúmenes 3D.

6.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una limitación del estudio (estudio de reproducibilidad) es que la serie de pacientes es pequeña y comprende a una población seleccionada. No realizamos una estimación de tamaño muestral, y el intervalo de confianza al

95% para el índice kappa es amplio, por lo que la estimación puede ser imprecisa, sin embargo realizamos una corrección del sesgo de la prevalencia poblacional mediante el análisis de la concordancia de Gwet.

La evaluación de la concordancia interobservador entre los examinadores no expertos mediante videoclips plus 3D ecográficos podría ser considerada como subóptima, ya que todos examinaron los mismos datos almacenados y, como resultado, el análisis no incluye las fuentes de variabilidad inherentes entre las diferentes adquisiciones. Es posible por lo tanto, que la concordancia interobservador sea sobreestimada.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Las Simple Rules propuestas por IOTA son reproducibles entre examinadores de diferente nivel de experiencia para discriminar de una manera efectiva las masas anexiales.
2. Existe un rendimiento diagnóstico similar en centros con diferente prevalencia de cáncer de ovario.
3. Las Simple Rules obtienen una especificidad similar independientemente de la experiencia del examinador pero en términos de sensibilidad el rendimiento diagnóstico es mayor en manos de un experto.
4. Las Simple Rules son un método diagnóstico generalizable para el cáncer de ovario, pero debe tenerse en cuenta la prevalencia de cáncer de ovario en la población a estudio y también la experiencia del observador.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Arenas JMB. Fundamentos de ginecología. Ed. Médica Panamericana; 2009. 564 p.
2. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Van Holsbeke C, Vergote I, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jan;41(1):9–20.
3. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ*. 2010;341:c6839.
4. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jun;31(6):681–90.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Apr;61(2):69–90.
6. National Center for Health Statistics, Division of Vital Statistics, Centers for Disease Control. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/nvss.htm>. Accessed January 2006.
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan;63(1):11–30.
8. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Feb;64(1):9–29.
9. Slomski A. Screening women for ovarian cancer still does more harm than good. *JAMA J Am Med Assoc*. 2012 Jun 20;307(23):2474–5.
10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Apr;55(2):74–108.
11. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007 Feb;57(1):43–66.
12. Espey DK, Wu X-C, Swan J, Wiggins C, Jim MA, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2119–52.
13. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2010 May;21 Suppl 3:iii30–36.
14. Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, et al. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2010 May;21 Suppl 3:iii21–29.

15. Tailor A, Bourne TH, Campbell S, Okokon E, Dew T, Collins WP. Results from an ultrasound-based familial ovarian cancer screening clinic: a 10-year observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Apr;21(4):378–85.
16. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, Jacobs EJ, Schymura MJ, Noone A-M, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer*. 2012 May 1;118(9):2338–66.
17. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003 Feb;53(1):5–26.
18. Garattini S, La Vecchia C. Perspectives in cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2001 Oct;37 Suppl 8:S128–147.
19. ESHRE Capri Workshop Group. Social determinants of human reproduction. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2001 Jul;16(7):1518–26.
20. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*. 2000 Aug;19(1):3–10.
21. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LAG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Oct 5;97(19):1407–27.
22. Kasprzak L, Foulkes WD, Shelling AN. Forth nightly review: hereditary ovarian carcinoma. *BMJ*. 1999 Mar 20;318(7186):786–9.
23. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2006 Nov;95 Suppl 1:S161–192.
24. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Apr;20(2):207–25.
25. Bray F, Loos AH, Tognazzo S, La Vecchia C. Ovarian cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2005 Mar 1;113(6):977–90.
26. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer*. 1993 Jan 15;71(2 Suppl):517–23.
27. Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Montella M, Conti E, et al. Olive oil, seed oils and other added fats in relation to ovarian cancer (Italy). *Cancer Causes Control CCC*. 2002 Jun;13(5):465–70.
28. Dal Maso L, Franceschi S, Negri E, Conti E, Montella M, Vaccarella S, et al. Body size indices at different ages and epithelial ovarian cancer risk. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2002 Sep;38(13):1769–74.

29. Zemlyn S. Comparison of pelvic ultrasonography and pneumography for ovarian size. *J Clin Ultrasound JCU*. 1974 Dec;2(4):331–8.
30. Caballero Merino, R. Estudio ecográfico y estudio Doppler sobre quistes y tumores de ovario. [Pamplona]: Universidad de Navarra; 1995.
31. Aleem F, Pennisi J, Zeitoun K, Predanic M. The role of color Doppler in diagnosis of endometriomas. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 Jan;5(1):51–4.
32. Brown DL. A practical approach to the ultrasound characterization of adnexal masses. *Ultrasound Q*. 2007 Jun;23(2):87–105.
33. Guerriero S, Alcazar JL, Pascual MA, Ajossa S, Gerada M, Bargellini R, et al. Diagnosis of the most frequent benign ovarian cysts: is ultrasonography accurate and reproducible? *J Womens Health* 2002. 2009 Apr;18(4):519–27.
34. Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Feb;18(1):71–89.
35. Alcázar JL, Guerriero S, Pascual MÁ, Ajossa S, Olartecoechea B, Hereter L. Clinical and sonographic features of uncommon primary ovarian malignancies. *J Clin Ultrasound JCU*. 2012 Aug;40(6):323–9.
36. Mais V, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paoletti AM, Melis GB. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of cystic teratoma. *Obstet Gynecol*. 1995 Jan;85(1):48–52.
37. Alcázar JL, Errasti T, Mínguez JA, Galán MJ, García-Manero M, Ceamanos C. Sonographic features of ovarian cystadenofibromas: spectrum of findings. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2001 Aug;20(8):915–9.
38. Kupfer MC, Schwimer SR, Lebovic J. Transvaginal sonographic appearance of endometriomata: spectrum of findings. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 1992 Apr;11(4):129–33.
39. Guerriero S, Ajossa S, Lai MP, Mais V, Paoletti AM, Melis GB. Transvaginal ultrasonography associated with colour Doppler energy in the diagnosis of hydrosalpinx. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Jul;15(7):1568–72.
40. Begoña Olartecoechea. Manejo expectante de masas anexiales de aspecto benigno en pacientes premenopáusicas asintomáticas. [Pamplona]: Universidad de Navarra; 2013.
41. Demir RH, Marchand GJ. Adnexal masses suspected to be benign treated with laparoscopy. *JSLs J Soc Laparoendosc Surg Soc Laparoendosc Surg*. 2012 Mar;16(1):71–84.
42. Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011 Jul;42(7):918–31.
43. Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004 May;164(5):1511–8.

44. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*. 2010 Oct 14;363(16):1532–43.
45. Güth U, Huang DJ, Bauer G, Stieger M, Wight E, Singer G. Metastatic patterns at autopsy in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1272–80.
46. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol*. 2010 May;221(1):49–56.
47. Utrilla-Layna J JL. Predicting malignancy in entirely solid-appearing adnexal masses on gray-scale ultrasound based on additional ultrasound finding, clinical complaints and biochemical parameters: a retrospective study. *DSJUOG presented at*; 2012.
48. American Cancer Society, ovarian cancer. 2013.
49. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3985–90.
50. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2006 Feb;30(2):230–6.
51. Veras E, Mao T-L, Ayhan A, Ueda S, Lai H, Hayran M, et al. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009 Jun;33(6):844–53.
52. Seidman JD, Yemelyanova A, Zaino RJ, Kurman RJ. The fallopian tube-peritoneal junction: a potential site of carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. 2011 Jan;30(1):4–11.
53. Salvador S, Gilks B, Köbel M, Huntsman D, Rosen B, Miller D. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2009 Jan;19(1):58–64.
54. Kurman RJ, Shih I-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010 Mar;34(3):433–43.
55. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol*. 2009 May;113(5):1027–37.
56. Zikán M, Jancárková N, Pohlreich P, Matous B, Kleibl Z, Stríbrná J, et al. [Hereditary predisposition for the development of breast and ovarian carcinoma]. *Casopis Lékářů Českých*. 2004;143(1):26–30.
57. Sowter HM, Ashworth A. BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes. *Carcinogenesis*. 2005 Oct;26(10):1651–6.

58. Byrd LM, Shenton A, Maher ER, Woodward E, Belk R, Lim C, et al. Better life expectancy in women with BRCA2 compared with BRCA1 mutations is attributable to lower frequency and later onset of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2008 Jun;17(6):1535–42.
59. Ramus SJ, Pharoah PDP, Harrington P, Pye C, Werness B, Bobrow L, et al. BRCA1/2 mutation status influences somatic genetic progression in inherited and sporadic epithelial ovarian cancer cases. *Cancer Res.* 2003 Jan 15;63(2):417–23.
60. Kauff ND, Perez-Segura P, Robson ME, Scheuer L, Siegel B, Schluger A, et al. Incidence of non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in high risk Ashkenazi breast and ovarian cancer families. *J Med Genet.* 2002 Aug;39(8):611–4.
61. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003 Apr 1;138(7):560–70.
62. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, Westhoff CL, Lamb EJ. Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril.* 2005 Feb;83(2):261–274; quiz 525–526.
63. Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 2009 Dec 1;170(11):1408–14.
64. Rossing MA, Tang M-TC, Flagg EW, Weiss LK, Wicklund KG. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol.* 2004 Dec 1;160(11):1070–8.
65. Council TWH. Managing menopause: review of the bio-medical evidence: summary. The Women's Health Council; 30 p.
66. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SAA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2003 Oct 1;290(13):1739–48.
67. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. 101-72 [Internet]. 1925; Available from: Ach Surg
68. Thomas EJ, Campbell IG. Evidence that endometriosis behaves in a malignant manner. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50 Suppl 1:2–10.
69. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Apr;83(4):395–400.
70. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2002 Feb 1;155(3):217–24.

71. Cotteau CM, Ness RB, Modugno F, Allen GO, Goodman MT. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2003 Nov 1;9(14):5142–4.
72. Terry KL, De Vivo I, Titus-Ernstoff L, Sluss PM, Cramer DW. Genetic variation in the progesterone receptor gene and ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2005 Mar 1;161(5):442–51.
73. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Arslan A, Beeson WL, et al. Dairy products and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2006 Feb;15(2):364–72.
74. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006 Dec;103(3):1122–9.
75. Kurian AW, Balise RR, McGuire V, Whittemore AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol*. 2005 Feb;96(2):520–30.
76. Chiaffarino F, Parazzini F, Bosetti C, Franceschi S, Talamini R, Canzonieri V, et al. Risk factors for ovarian cancer histotypes. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2007 May;43(7):1208–13.
77. La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2006 Apr;15(2):117–24.
78. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ*. 1993 Apr 17;306(6884):1025–9.
79. Yang C-Y, Kuo H-W, Chiu H-F. Age at first birth, parity, and risk of death from ovarian cancer in Taiwan: a country of low incidence of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2007 Feb;17(1):32–6.
80. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer Causes Control CCC*. 2007 Jun;18(5):517–23.
81. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA J Am Med Assoc*. 2006 Jul 12;296(2):185–92.
82. Kjaer SK, Mellekjaer L, Brinton LA, Johansen C, Gridley G, Olsen JH. Tubal sterilization and risk of ovarian, endometrial and cervical cancer. A Danish population-based follow-up study of more than 65 000 sterilized women. *Int J Epidemiol*. 2004 Jun;33(3):596–602.
83. Bosetti C, Pelucchi C, La Vecchia C. Diet and cancer in Mediterranean countries: carbohydrates and fats. *Public Health Nutr*. 2009 Sep;12(9A):1595–600.
84. Pan SY, Ugnat A-M, Mao Y, Wen SW, Johnson KC, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. A case-control study of diet and the risk of ovarian cancer. *Cancer*

Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2004 Sep;13(9):1521–7.

85. Baldwin L-M, Trivers KF, Matthews B, Andrilla CHA, Miller JW, Berry DL, et al. Vignette-based study of ovarian cancer screening: do U.S. physicians report adhering to evidence-based recommendations? *Ann Intern Med*. 2012 Feb 7;156(3):182–94.

86. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2011 Jun 8;305(22):2295–303.

87. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*. 2009 Apr;10(4):327–40.

88. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2008 Jun;18(3):414–20.

89. Van Nagell JR, Miller RW, DeSimone CP, Ueland FR, Podzielinski I, Goodrich ST, et al. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. *Obstet Gynecol*. 2011 Dec;118(6):1212–21.

90. Ameye L, Timmerman D, Valentin L, Paladini D, Zhang J, Van Holsbeke C, et al. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Nov;40(5):582–91.

91. Fathallah K, Huchon C, Bats A-S, Metzger U, Lefrère-Belda M-A, Bensaid C, et al. [External validation of simple ultrasound rules of Timmerman on 122 ovarian tumors]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2011 Sep;39(9):477–81.

92. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2001 Aug;98(2):212–7.

93. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*. 2000 Nov 15;89(10):2068–75.

94. 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 Jan 15;109(2):221–7.

95. Goff B. Symptoms associated with ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Mar;55(1):36–42.

96. Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol*. 2003 Jul;90(1):75–82.

97. Friedman GD, Skilling JS, Udaltsova NV, Smith LH. Early symptoms of ovarian cancer: a case-control study without recall bias. *Fam Pract.* 2005 Oct;22(5):548–53.
98. Ryerson AB, Ehemann C, Burton J, McCall N, Blackman D, Subramanian S, et al. Symptoms, diagnoses, and time to key diagnostic procedures among older U.S. women with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2007 May;109(5):1053–61.
99. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar;117(3):742–6.
100. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012 Dec 18;157(12):900–4.
101. Andersen MR, Lowe KA, Goff BA. Value of symptom-triggered diagnostic evaluation for ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123(1):73–9.
102. Day SC, Grosso LJ, Norcini JJ, Blank LL, Swanson DB, Horne MH. Residents' perception of evaluation procedures used by their training program. *J Gen Intern Med.* 1990 Oct;5(5):421–6.
103. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Accuracy of the pelvic examination in detecting adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2000 Oct;96(4):593–8.
104. Roman LD, Muderspach LI, Stein SM, Laifer-Narin S, Groshen S, Morrow CP. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and Doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol.* 1997 Apr;89(4):493–500.
105. Castillo G, Alcázar JL, Jurado M. Natural history of sonographically detected simple unilocular adnexal cysts in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol.* 2004 Mar;92(3):965–9.
106. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother Bioméd Pharmacothérapie.* 2004 Jan;58(1):24–38.
107. Ugrinska A, Bombardieri E, Stokkel MPM, Crippa F, Pauwels EKJ. Circulating tumor markers and nuclear medicine imaging modalities: breast, prostate and ovarian cancer. *Q J Nucl Med Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR.* 2002 Jun;46(2):88–104.
108. Worasethsin P, Narkwichean A. D-dimer as a tumor marker in pre-operative assessment of adnexal masses. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* 2013 Nov;96(11):1395–400.
109. Zhang W, Wang S, Wang Q, Yang Z, Pan Z, Li L. Overexpression of cysteine cathepsin L is a marker of invasion and metastasis in ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2014 Mar;31(3):1334–42.
110. Bian J, Li B, Kou X-J, Liu T-Z, Ming L. Clinical significance of combined detection of serum tumor markers in diagnosis of patients with ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2013;14(11):6241–3.

111. Sehouli J, Akdogan Z, Heinze T, Könsgen D, Stengel D, Mustea A, et al. Preoperative determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the discrimination between benign and malignant pelvic tumor mass: a prospective study. *Anticancer Res.* 2003 Apr;23(2A):1115–8.
112. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000 May;77(2):227–31.
113. Sevinc A, Adli M, Kalender ME, Camci C. Benign causes of increased serum CA-125 concentration. *Lancet Oncol.* 2007 Dec;8(12):1054–5.
114. Pauler DK, Menon U, McIntosh M, Symecko HL, Skates SJ, Jacobs IJ. Factors influencing serum CA125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2001 May;10(5):489–93.
115. Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2000 May;82(9):1535–8.
116. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, Woolas RP, Jeyerajah A, Weidemann P, et al. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ.* 1996 Nov 30;313(7069):1355–8.
117. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten R, van Kamp GJ, Hilgers J. Serum tumor marker immunoassays in gynecologic oncology: establishment of reference values. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jan;174(1 Pt 1):107–14.
118. Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, Yu Y, Lu KH, Diamandis EP, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 Nov;99(2):267–77.
119. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, Willemse PH, Aalders JG, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2000 Jul;78(1):16–20.
120. Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, Minami S, Umesaki N, Takeuchi M, et al. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem.* 2004 Mar 5;279(10):9190–8.
121. Comamala M, Pinar M, Thériault C, Matte I, Albert A, Boivin M, et al. Downregulation of cell surface CA125/MUC16 induces epithelial-to-mesenchymal transition and restores EGFR signalling in NIH:OVCAR3 ovarian carcinoma cells. *Br J Cancer.* 2011 Mar 15;104(6):989–99.
122. Felder M, Kapur A, Gonzalez-Bosquet J, Horibata S, Heintz J, Albrecht R, et al. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Mol Cancer.* 2014;13:129.
123. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Nov 21;99(22):1706–14.

124. Timmerman D, Van Calster B, Jurkovic D, Valentin L, Testa AC, Bernard J-P, et al. Inclusion of CA-125 does not improve mathematical models developed to distinguish between benign and malignant adnexal tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4194–200.
125. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, Testa A, Van Holsbeke C, Bourne T, et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Sep;34(3):345–54.
126. Alcázar J-L, Guerriero S. Gray-scale ultrasound versus CA-125 levels for predicting malignancy in adnexal masses. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2011 Sep;114(3):290–1.
127. Alcázar JL, Guerriero S, Mínguez JÁ, Ajossa S, Paoletti AM, Ruiz-Zambrana A, et al. Adding cancer antigen 125 screening to gray scale sonography for predicting specific diagnosis of benign adnexal masses in premenopausal women: is it worthwhile? *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2011 Oct;30(10):1381–6.
128. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2008 Feb;108(2):402–8.
129. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Sep;203(3):228.e1–6.
130. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer*. 2011 Mar 1;104(5):863–70.
131. Molina R, Escudero JM, Augé JM, Filella X, Foj L, Torné A, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2011 Dec;32(6):1087–95.
132. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC*. 2011 Mar;49(3):521–5.
133. Chung SH, Lee SY, Ju W, Kim SC. Clinical efficacy of serum human epididymis protein 4 as a diagnostic biomarker of ovarian cancer: A pilot study. *Obstet Gynecol Sci*. 2013 Jul;56(4):234–41.
134. Moore RG, Hill EK, Horan T, Yano N, Kim K, MacLaughlan S, et al. HE4 (WFDC2) gene overexpression promotes ovarian tumor growth. *Sci Rep*. 2014;4:3574.

135. Yang J, Sa M, Huang M, Yang J, Xiang Z, Liu B, et al. The reference intervals for HE4, CA125 and ROMA in healthy female with electrochemiluminescence immunoassay. *Clin Biochem*. 2013 Nov;46(16-17):1705–8.
136. Caspi B, Appelman Z, Rabinerson D, Elchalal U, Zalel Y, Katz Z. Pathognomonic echo patterns of benign cystic teratomas of the ovary: classification, incidence and accuracy rate of sonographic diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Apr;7(4):275–9.
137. Schelling M, Braun M, Kuhn W, Bogner G, Gruber R, Gnirs J, et al. Combined transvaginal B-mode and color Doppler sonography for differential diagnosis of ovarian tumors: results of a multivariate logistic regression analysis. *Gynecol Oncol*. 2000 Apr;77(1):78–86.
138. Valentin L. Comparison of Lerner score, Doppler ultrasound examination, and their combination for discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Feb;15(2):143–7.
139. Timmerman D, Schwärzler P, 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 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 Jan;13(1):11–6.
140. Valentin L, Ameye L, Jurkovic D, Metzger U, Lécuru F, Van Huffel S, et al. 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 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Apr;27(4):438–44.
141. Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, Eik-Nes S. Comparison of “pattern recognition” and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Oct;18(4):357–65.
142. Roman LD. Small cystic pelvic masses in older women: is surgical removal necessary? *Gynecol Oncol*. 1998 Apr;69(1):1–2.
143. O’Malley CD, Cress RD, Campleman SL, Leiserowitz GS. Survival of Californian women with epithelial ovarian cancer, 1994-1996: a population-based study. *Gynecol Oncol*. 2003 Dec;91(3):608–15.
144. Taylor KJ, Ramos I, Carter D, Morse SS, Snower D, Fortune K. Correlation of Doppler US tumor signals with neovascular morphologic features. *Radiology*. 1988 Jan;166(1 Pt 1):57–62.
145. Fleischer AC, Brader KR. Sonographic depiction of ovarian vascularity and flow: current improvements and future applications. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2001 Mar;20(3):241–50.
146. Timmerman D, Bourne TH, Tailor A, Collins WP, Verrelst H, Vandenberghe K, et al. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal

- masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jul;181(1):57–65.
147. Sokalska A, Timmerman D, Testa AC, Van Holsbeke C, Lissoni AA, Leone FPG, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Oct;34(4):462–70.
148. Alcázar JL, Guerriero S, Laparte C, Ajossa S, Ruiz-Zambrana A, Melis G-B. Diagnostic performance of transvaginal gray-scale ultrasound for specific diagnosis of benign ovarian cysts in relation to menopausal status. *Maturitas.* 2011 Feb;68(2):182–8.
149. Guerriero S, Alcazar JL, Ajossa S, Galvan R, Laparte C, García-Manero M, et al. Transvaginal color Doppler imaging in the detection of ovarian cancer in a large study population. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2010 Jul;20(5):781–6.
150. Testa AC, Ferrandina G, Timmerman D, Savelli L, Ludovisi M, Van Holsbeke C, et al. Imaging in gynecological disease (1): ultrasound features of metastases in the ovaries differ depending on the origin of the primary tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 May;29(5):505–11.
151. Guerriero S, Alcazar JL, Pascual MA, Ajossa S, Olartecoechea B, Hereter L. Preoperative diagnosis of metastatic ovarian cancer is related to origin of primary tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 May;39(5):581–6.
152. Guerriero S, Alcazar JL, Pascual MA, Ajossa S, Graupera B, Hereter L, et al. The diagnosis of ovarian cancer: is color Doppler imaging reproducible and accurate in examiners with different degrees of experience? *J Womens Health* 2002. 2011 Feb;20(2):273–7.
153. Cohen LS, Escobar PF, Scharm C, Glimco B, Fishman DA. Three-dimensional power Doppler ultrasound improves the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction. *Gynecol Oncol.* 2001 Jul;82(1):40–8.
154. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Mar;21(3):283–91.
155. Kyei-Mensah A, Zaidi J, Pittrof R, Shaker A, Campbell S, Tan SL. Transvaginal three-dimensional ultrasound: accuracy of follicular volume measurements. *Fertil Steril.* 1996 Feb;65(2):371–6.
156. Bonilla-Musoles F, Raga F, Osborne NG. Three-dimensional ultrasound evaluation of ovarian masses. *Gynecol Oncol.* 1995 Oct;59(1):129–35.
157. Kurjak A, Kupesic S, Simunic V. Ultrasonic assessment of the peri- and postmenopausal ovary. *Maturitas.* 2002 Apr 25;41(4):245–54.

158. Järvelä IY, Sladkevicius P, Tekay AH, Campbell S, Nargund G. Intraobserver and interobserver variability of ovarian volume, gray-scale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Mar;21(3):277–82.
159. Geomini PMAJ, Coppus SFPJ, Kluivers KB, Bremer GL, Kruitwagen RFPM, Mol BWJ. Is three-dimensional ultrasonography of additional value in the assessment of adnexal masses? *Gynecol Oncol*. 2007 Jul;106(1):153–9.
160. Alcázar JL, Jurado M. Three-dimensional ultrasound for assessing women with gynecological cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2011 Mar;120(3):340–6.
161. Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L. Contribution of morphological assessment of the vessel tree by three-dimensional ultrasound to a correct diagnosis of malignancy in ovarian masses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Nov;30(6):874–82.
162. Alcázar JL, Cabrera C, Galván R, Guerriero S. Three-dimensional power Doppler vascular network assessment of adnexal masses: intraobserver and interobserver agreement analysis. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2008 Jul;27(7):997–1001.
163. Alcázar JL, Mercé LT, García Manero M. Three-dimensional power Doppler vascular sampling: a new method for predicting ovarian cancer in vascularized complex adnexal masses. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2005 May;24(5):689–96.
164. Guerriero S, Mallarini G, Ajossa S, Risalvato A, Satta R, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound and computed tomography combined with clinical parameters and CA-125 determinations in the differential diagnosis of persistent ovarian cysts in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 May;9(5):339–43.
165. 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 Jan;84(1):36–42.
166. Elit L, Bondy SJ, Paszat L, Przybysz R, Levine M. Outcomes in surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2002 Dec;87(3):260–7.
167. Woodman C, Baghdady A, Collins S, Clyma JA. What changes in the organisation of cancer services will improve the outcome for women with ovarian cancer? *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Feb;104(2):135–9.
168. Engelen MJA, Kos HE, Willemse PHB, Aalders JG, de Vries EGE, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):589–98.
169. Wang S, Johnson S. Prediction of benignity of solid adnexal masses. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Mar;285(3):721–6.

170. Saunders BA, Podzielinski I, Ware RA, Goodrich S, DeSimone CP, Ueland FR, et al. Risk of malignancy in sonographically confirmed septated cystic ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2010 Sep;118(3):278–82.
171. Sarkar M, Wolf MG. Simple ovarian cysts in postmenopausal women: scope of conservative management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 May;162(1):75–8.
172. Canis M, Botchorishvili R, Manhes H, Wattiez A, Mage G, Pouly JL, et al. Management of adnexal masses: role and risk of laparoscopy. *Semin Surg Oncol.* 2000 Aug;19(1):28–35.
173. Childers JM, Lang J, Surwit EA, Hatch KD. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1995 Oct;59(1):25–33.
174. Volz J, Köster S, Spacek Z, Paweletz N. The influence of pneumoperitoneum used in laparoscopic surgery on an intraabdominal tumor growth. *Cancer.* 1999 Sep 1;86(5):770–4.
175. Altgassen C, Possover M, Krause N, Plaul K, Michels W, Schneider A. Establishing a new technique of laparoscopic pelvic and para-aortic lymphadenectomy. *Obstet Gynecol.* 2000 Mar;95(3):348–52.
176. Sainz de la Cuesta R, Goff BA, Fuller AF, Nikrui N, Eichhorn JH, Rice LW. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms. *Obstet Gynecol.* 1994 Jul;84(1):1–7.
177. Manolitsas TP, Fowler JM. Role of laparoscopy in the management of the adnexal mass and staging of gynecologic cancers. *Clin Obstet Gynecol.* 2001 Sep;44(3):495–521.
178. Berek JS. Ovarian cancer spread: is laparoscopy to blame? *Lancet.* 1995 Jul 22;346(8969):200.
179. Dottino PR, Levine DA, Ripley DL, Cohen CJ. Laparoscopic management of adnexal masses in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1999 Feb;93(2):223–8.
180. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2007 Jul;110(1):201–14.
181. Canis null, Mage null, Pouly null, Wattiez null, Glowaczower null, Raiga null, et al. Laparoscopic Management of Suspicious Adnexal Masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1994 Aug;1(4, Part 2):S6.
182. Vaisbuch E, Dgani R, Ben-Arie A, Hagay Z. The role of laparoscopy in ovarian tumors of low malignant potential and early-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol Surv.* 2005 May;60(5):326–30.
183. Havrilesky LJ, Peterson BL, Dryden DK, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Predictors of clinical outcomes in the laparoscopic management of adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2003 Aug;102(2):243–51.
184. Sagiv R, Golan A, Glezerman M. Laparoscopic management of extremely large ovarian cysts. *Obstet Gynecol.* 2005 Jun;105(6):1319–22.

185. Modesitt SC, Pavlik EJ, Ueland FR, DePriest PD, Kryscio RJ, van Nagell JR. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. *Obstet Gynecol*. 2003 Sep;102(3):594–9.
186. Goodman MT, Shvetsov YB. Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2009 Jan;18(1):132–9.
187. 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 Oct;97(10):922–9.
188. Enakpene CA, Omigbodun AO, Goetze TW, Odukogbe A-T, Beckmann MW. Preoperative evaluation and triage of women with suspicious adnexal masses using risk of malignancy index. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009 Feb;35(1):131–8.
189. Clarke SE, Grimshaw R, Rittenberg P, Kieser K, Bentley J. Risk of malignancy index in the evaluation of patients with adnexal masses. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2009 May;31(5):440–5.
190. Van den Akker PAJ, Aalders AL, Snijders MPLM, Kluivers KB, Samlal RAK, Vollebbergh JHA, et al. Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):384–8.
191. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BWJ. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009 Feb;113(2 Pt 1):384–94.
192. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2012 Jul;48(11):1649–56.
193. Radosa MP, Camara O, Vorwegk J, Diebolder H, Winzer H, Mothes A, et al. Preoperative multimodal strategies for risk assessment of adnexal masses: analysis of 1362 cases in a gynecologic cancer center. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2011 Aug;21(6):1056–62.
194. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghami S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Jun;20(3):449–62.
195. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8794–801.
196. Van Holsbeke C, Van Calster B, Testa AC, Domali E, Lu C, Van Huffel S, et al. Prospective internal validation of mathematical models to predict malignancy in adnexal masses: results

from the international ovarian tumor analysis study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2009 Jan 15;15(2):684–91.

197. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, Ajossa S, Testa AC, Guerriero S, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2012 Feb 1;18(3):815–25.

198. Ameye L, Valentin L, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, Van Huffel S, et al. A scoring system to differentiate malignant from benign masses in specific ultrasound-based subgroups of adnexal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jan;33(1):92–101.

199. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni AA, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Aug;36(2):226–34.

200. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, Kaijser J, Johnson S, Stalder C, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer.* 2013 Jun 25;108(12):2448–54.

201. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME, Weaver AL, Sommerfield M-K, Cliby WA. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol.* 2007 Oct;110(4):841–8.

202. Daemen A, Jurkovic D, Van Holsbeke C, Guerriero S, Testa AC, Czekierdowski A, et al. Effect of cancer prevalence on the use of risk-assessment cut-off levels and the performance of mathematical models to distinguish malignant from benign adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Feb;37(2):226–31.

203. Amor F, Vaccaro H, Alcázar JL, León M, Craig JM, Martinez J. Gynecologic imaging reporting and data system: a new proposal for classifying adnexal masses on the basis of sonographic findings. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2009 Mar;28(3):285–91.

204. Amor F, Alcázar JL, Vaccaro H, León M, Iturra A. GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: a prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Oct;38(4):450–5.

205. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Oct;16(5):500–5.

206. Hartman CA, Juliato CRT, Sarian LO, Toledo MC, Jales RM, Morais SS, et al. Ultrasound criteria and CA 125 as predictive variables of ovarian cancer in women with adnexal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Sep;40(3):360–6.

207. 27 Sussex Place RP, 6200 T +44 (0)20 7772, <http://www.rcog.org.uk>. Ovarian Masses in Premenopausal Women, Management of Suspected (Green-top 62) [Internet]. [cited 2014 Sep

- 11]. Available from: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/ovarian-masses-premenopausal-women-management-suspected-green-top-62>
208. Di Legge A, Testa AC, Ameye L, Van Calster B, Lissoni AA, Leone FPG, et al. Lesion size affects diagnostic performance of IOTA logistic regression models, IOTA simple rules and risk of malignancy index in discriminating between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Sep;40(3):345–54.
209. 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 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Sep;10(3):192–7.
210. Sayasneh A, Kaijser J, Preisler J, Johnson S, Stalder C, Husicka R, et al. A multicenter prospective external validation of the diagnostic performance of IOTA simple descriptors and rules to characterize ovarian masses. *Gynecol Oncol*. 2013 Jul;130(1):140–6.
211. Alcázar JL, Pascual MÁ, Olartecoechea B, Graupera B, Aubá M, Ajossa S, et al. IOTA simple rules for discriminating between benign and malignant adnexal masses: prospective external validation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Oct;42(4):467–71.
212. Zannoni L, Savelli L, Jokubkiene L, Di Legge A, Condous G, Testa AC, et al. Intra- and interobserver agreement with regard to describing adnexal masses using International Ovarian Tumor Analysis terminology: reproducibility study involving seven observers. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jul;44(1):100–8.
213. Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jun 11;
214. Barakat RR. Borderline tumors of the ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1994 Mar;21(1):93–105.
215. 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 Mar 25;355(9209):1060–3.
216. Jordan S, Green A, Webb P. Benign epithelial ovarian tumours-cancer precursors or markers for ovarian cancer risk? *Cancer Causes Control CCC*. 2006 Jun;17(5):623–32.
217. Scully RE. Classification of human ovarian tumors. *Environ Health Perspect*. 1987 Aug;73:15–25.
218. Guerriero S, Alcazar JL, Coccia ME, Ajossa S, Scarselli G, Boi M, et al. Complex pelvic mass as a target of evaluation of vessel distribution by color Doppler sonography for the diagnosis of adnexal malignancies: results of a multicenter European study. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2002 Oct;21(10):1105–11.

219. 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 Oct;51(1):7–11.
220. Van Holsbeke C, Daemen A, Yazbek J, Holland TK, Bourne T, Mesens T, et al. Ultrasound methods to distinguish between malignant and benign adnexal masses in the hands of examiners with different levels of experience. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Oct;34(4):454–61.
221. Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ*. 1992 Jun 6;304(6840):1491–4.
222. Kundel HL, Polansky M. Measurement of observer agreement. *Radiology*. 2003 Aug;228(2):303–8.
223. Sladkevicius P, Valentin L. Intra- and interobserver agreement when describing adnexal masses using the International Ovarian Tumor Analysis terms and definitions: a study on three-dimensional ultrasound volumes. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Mar;41(3):318–27.
224. Zannoni L, Savelli L, Jokubkiene L, Di Legge A, Condous G, Testa AC, et al. Intra- and interobserver reproducibility of assessment of Doppler ultrasound findings in adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jul;42(1):93–101.
225. Guerriero S, Saba L, Ajossa S, Peddes C, Sedda F, Piras A, et al. Assessing the reproducibility of the IOTA simple ultrasound rules for classifying adnexal masses as benign or malignant using stored 3D volumes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Nov;171(1):157–60.

ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. ANEXO 1: MODELOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADOS



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO: “VALIDACIÓN EXTERNA Y ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DE LAS DENOMINADAS “ SIMPLE RULES” EN LA VALORACIÓN ECOGRÁFICA DE TUMORES DE OVARIO.”

Este es un estudio clínico (un tipo de estudio de investigación). En los estudios clínicos participan solamente las personas que por libre voluntad desean hacerlo. Esté seguro en su decisión sobre participar en el estudio. Coméntelo con sus amigos y familiares.

Le están pidiendo que participe en este estudio porque usted tiene una masa anexial valorable ecográficamente.

¿POR QUÉ SE ESTÁ LLEVANDO A CABO ESTE ESTUDIO?

El propósito de este estudio es realizar una validación externa y un análisis de reproducibilidad de las “ simple rules” y correlacionar los hallazgos con el análisis histológico.

FASES DEL ESTUDIO

Fase 1 del estudio: Historia clínica, Encuesta de síntomas, Exploración física, Ecografía

Fase 2 del estudio: Procesado histológico de la muestra

Fase 3 del estudio: Estudio estadístico de los resultados y publicación.

¿CUÁNTAS PERSONAS PARTICIPARÁN EN EL ESTUDIO?

Pacientes recogidas en un año

¿CUÁLES SON LAS IMPLICACIONES DEL ESTUDIO?

Si usted participa en este estudio, tendrá que someterse a los siguientes exámenes y procedimientos:

·Procedimientos que forman parte regular del cuidado y que se deben seguir aún cuando usted no participe en el estudio: historia clínica, exploración física, determinación marcadores tumorales

Procedimientos estándar que se hacen a todos los que participan en el estudio: estudio ecográfico.

¿POR CUÁNTO TIEMPO PERMANECERÉ EN EL ESTUDIO?

Permanecerá en el estudio el mismo tiempo que dure su seguimiento estándar en el hospital.

Usted puede dejar de participar en cualquier momento. Sin embargo, si usted decide retirarse del estudio, le aconsejamos que hable primero con su investigador y su médico.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DEL ESTUDIO?

Mientras esté participando en el estudio, usted no corre el riesgo de exponerse a ningún efecto secundario. Los únicos riesgos y efectos secundarios son los relacionados con la intervención quirúrgica a la que se va a someter

Para más información acerca de los riesgos y los efectos secundarios, pregúntele al investigador.

¿RECIBIRÉ ALGÚN BENEFICIO POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

Si usted acepta participar en este estudio, puede que obtenga o no beneficios médicos directos. Esperamos que la información que se obtenga como resultado de este estudio beneficie en el futuro a los pacientes con cáncer de ovario

Los posibles beneficios de participar en el estudio son los mismos que se obtienen al recibir la atención médica estándar en el Hospital Sant Joan de Deu y Clínica Universitaria de Navarra.

¿SE MANTENDRÁ CONFIDENCIAL?

Se hará todo lo posible por mantener confidencial su información personal. No podemos garantizar confidencialidad absoluta. Su información personal se dará a conocer si así lo requiere la ley.

Las organizaciones que pueden inspeccionar o copiar el informe de su investigación para asuntos de garantía de calidad y análisis de datos incluyen grupos tales como: Hospital Universitari Sant Joan de Deu y Clínica Universitaria de Navarra.

¿CUÁLES SON LOS COSTOS?

El participar en este estudio no representará costos ni para usted, el Sistema Público de Salud ni su compañía de seguros

Usted no recibirá ninguna remuneración por participar en el estudio.

¿CUÁLES SON MIS DERECHOS COMO PARTICIPANTE?

La participación en el estudio es voluntaria. Usted puede escoger no participar o puede abandonar el estudio en cualquier momento. El retirarse del estudio no le representará ninguna penalidad o pérdida de beneficios a los que tiene derecho.

Le notificaremos sobre cualquiera nueva información que pueda afectar su salud, bienestar o interés por continuar en el estudio.

¿A QUIÉN DEBO LLAMAR SI TENGO UNA PREGUNTA O UN PROBLEMA?

Para preguntas acerca del estudio o por lesiones relacionadas con la investigación, comuníquese con el investigador Dra. Beatriz Ruiz de Gauna Vives, Servicio de Ginecología del Hospital Sant Joan de Deu, o con el Dr. Juan Luis Alcázar del Servicio de Ginecología de la Clínica Universitaria de Navarra

FIRMA

Acepto participar en el estudio.

Participante _____ Fecha _____



Estimada Señora,

Título:

VALIDACIÓN EXTERNA Y ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DE LAS DENOMINADAS “SIMPLE RULES” EN LA VALORACIÓN ECOGRÁFICA DE TUMORES DE OVARIO.

Se la invita a participar en este estudio que analiza las características ecográficas de las masas ováricas y su reproducibilidad mediante la aplicación de las denominadas “reglas simples”.

Objetivo del estudio: Los resultados de la ecografía serán analizados estadísticamente y se utilizan para el desarrollo y ensayo de modelos matemáticos que ayuden a predecir el carácter benigno o maligno de una masa ovárica. Se realizará una validación externa y un análisis de reproducibilidad sobre las Simple Rules en cuanto a la valoración ecográfica de tumores de ovario. Este estudio científico ha sido aprobado por el comité de ética local.

No se le va a someter a ningún procedimiento adicional que no esté previsto para su asistencia, este examen de ultrasonido es estándar para los pacientes que son diagnosticadas de una masa ovárica. La participación en este proyecto es completamente voluntaria, no supone ningún coste adicional y es independiente de la asistencia que va a recibir en este centro.

Sus datos ecográficos y clínicos serán enviados a la base de datos central en la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. Para proteger su privacidad en sus datos serán

enviados sin su nombre o dirección. Sólo los médicos que la tratan conocerán su identidad. Sus datos serán utilizados de manera confidencial y que sólo los datos anónimos se encuentran a disposición del equipo de investigación.

Debido a que el estudio no es comercial y no se realizan exámenes adicionales, no se ofrece ninguna compensación.

La persona responsable del estudio es la Dra. Beatriz Ruiz de Gauna Vives del Servicio de Ginecología del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona y el Dr. Alcázar de la Clínica Universitaria de Navarra del Departamento de Ginecología.

Le rogamos lea detenidamente esta información y consulte cualquier duda que pueda tener antes de firmar el consentimiento informado. Tómese su tiempo antes de decidir sobre su participación y consulte con su familia u otras personas si lo desea.

Le agradecemos de antemano su generosidad de valorar la posibilidad de formar parte en el estudio.



Yo.....h
e recibido del
Dr/Dra.....

...información clara y a mi plena satisfacción sobre el proyecto **“Validación externa y Análisis de reproducibilidad de las denominadas “Simple Rules” en la valoración ecográfica de tumores de ovario”** que se realiza en el **Departamento de Ginecología** de la Clínica Universidad de Navarra en el que voluntariamente quiero participar.

- Declaro que he leído la Hoja de Información al Participante sobre el estudio citado.
- Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al Participante y una copia de este Consentimiento Informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos del mismo, y que se realiza con fines de investigación.
- He tenido el tiempo y la oportunidad para realizar preguntas y plantear las dudas que poseía. Todas las preguntas han sido respondidas a mi entera satisfacción.
- Accedo a que el equipo investigador consulte los datos de mi historia clínica que sean de interés para el estudio.
- Se me ha asegurado que se mantendrá la confidencialidad de mis datos.

- El consentimiento lo otorgo de manera voluntaria y sé que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento del mismo, por cualquier razón y sin que tenga ningún efecto sobre mi tratamiento médico futuro.

En consecuencia, doy mi consentimiento para la participación en el estudio propuesto.

Doy mi consentimiento para la incorporación al estudio Sí / No

Firmo por triplicado, quedándome con una copia.

Fecha y Firma del participante/paciente

Fecha y Firma del médico que proporciona la información y la hoja de consentimiento

9.2. APROBACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dr. Pablo Ferrer Salvans, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica
Fundació Sant Joan de Déu Esplugues de Llobregat (Barcelona)

CERTIFICA

Que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Sant Joan de Déu celebrada el día 21 de marzo de 2013 se valoró el proyecto de tesis titulado "*Validación externa y análisis de reproducibilidad de las denominadas "simple rules" en la valoración ecográfica de tumores de ovario*" (PIC-17-13) presentado por la Beatriz Ruiz de Gauna Vives.

El proyecto está planteado respetando los principios éticos que rigen este tipo de estudios y a la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

Lo que firmo en Esplugues de Llobregat (Barcelona), a 12 de abril de 2013

Firmado:

Dr. Pablo Ferrer Salvans
Secretario CEIC Fundació SJD



Universidad
de Navarra

Comité de Ética de la Investigación

Doña NEREA VARO CENARRUZABEITIA, Doctora en Farmacia, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación, de la Universidad de Navarra,

CERTIFICA: Que, en la sesión ordinaria celebrada el día 2 de mayo de 2013, el Comité examinó los aspectos éticos del proyecto, presentado por el **Dr. Juan Luis Alcázar**, como Investigador Principal, titulado:

"VALIDACIÓN EXTERNA Y ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DE LAS DENOMINADAS " SIMPLE RULES" EN LA VALORACIÓN ECOGRÁFICA DE TUMORES DE OVARIO"

Se revisaron las respuestas del investigador a las cuestiones planteadas por el comité en la sesión ordinaria del día 16 de mayo de 2013, tras lo que se dictó un informe favorable para la realización de dicho proyecto, dado que ha considerado que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos que rigen en este centro.

Y para que así conste, expide el presente certificado en Pamplona a diecisiete de mayo de dos mil trece.

Dra. Nerea Varo
Secretaria del CEI

PUBLICACIÓN



Interobserver agreement in describing adnexal masses using the International Ovarian Tumor Analysis simple rules in a real-time setting and using three-dimensional ultrasound volumes and digital clips

B. RUIZ DE GAUNA*, P. SANCHEZ†, L. PINEDA‡, J. UTRILLA-LAYNA‡, L. JUEZ‡ and J. L. ALCÁZAR‡

*Barcelona Center for Maternal Fetal and Neonatal Medicine, Hospital Sant Joan de Deu and Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; †Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; ‡Department of Obstetrics and Gynecology, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

KEYWORDS: adnexal mass; reproducibility; simple rules; ultrasound

ABSTRACT

Objective To estimate the agreement between an expert and a non-expert examiner using the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) simple rules for classifying adnexal masses on real-time ultrasound and when using three-dimensional (3D) ultrasound volumes and digital clips.

Methods Forty-two non-consecutive women diagnosed as having an adnexal mass were evaluated by transvaginal power Doppler ultrasound as part of their diagnostic work-up. In each woman, examination was first performed by a non-expert examiner (a trainee) and immediately afterwards by an expert examiner. Both used the IOTA simple rules to describe the mass, blinded to each other's results. After finishing the examination, each examiner classified the mass as benign, malignant or inconclusive, according to the IOTA simple rules. Additionally, the expert recorded a short videoclip and acquired a static 3D volume of each mass, which were subsequently assessed by four trainees in obstetrics and gynecology with different levels of training, who also classified the mass as benign, malignant or inconclusive according to the IOTA simple rules. Agreement was assessed by calculating weighted and standard kappa index values with 95% CI and the percentage of agreement between observers.

Results Agreement between the observers who performed real-time ultrasound examination was good (weighted kappa = 0.76; 95% CI, 0.61–0.90; agreement = 78.6%). Agreement between trainees using videoclips plus 3D volumes was moderate (kappa values ranged from 0.45 to 0.58, depending on pair comparison).

Conclusion Interobserver agreement of the IOTA simple rules for classifying adnexal masses as benign, malignant or inconclusive using real-time ultrasound, between an expert and a non-expert examiner, might be considered good. Agreement using a videoclip plus a 3D volume was moderate for trainees with different degrees of training. Copyright © 2013 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

INTRODUCTION

In 2008, the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group proposed the so-called 'simple rules' for ultrasound classification of adnexal masses¹. The use of this approach is appealing because the simple rules are based on the identification of basic features of the adnexal mass during ultrasound examination. It has been reported that the simple rules can be applied in about 75–80% of all adnexal masses^{2–4}. When the mass can be classified as benign or malignant using the simple rules, the diagnostic performance is good, even when applied by examiners with differing levels of expertise^{5,6}.

However, to the best of our knowledge, no study has assessed the agreement between observers for classifying adnexal masses using the IOTA simple rules on real-time ultrasound. In diagnostic imaging, estimating the agreement between different observers is crucial for a given diagnostic method to be introduced into clinical practice.

The aims of this study were threefold: first, to estimate agreement on real-time ultrasound examination between one experienced and one inexperienced ultrasound examiner with regard to classifying adnexal masses as benign, malignant or unclassifiable using the IOTA simple rules;

Correspondence to: Dr J. L. Alcázar, Department of Obstetrics and Gynecology, Clínica Universidad de Navarra, Avenida Pio XII, 36, 31008 Pamplona, Spain (e-mail: jalcazar@unav.es)

Accepted: 15 November 2013

second, to estimate agreement on real-time ultrasound examination between one experienced and one inexperienced ultrasound examiner with regard to the presence of each of the 10 ultrasound features included in the IOTA simple rules; and, third, to estimate agreement between trainees with different levels of ultrasound experience with regard to classifying adnexal masses as benign, malignant or unclassifiable using the IOTA simple rules when evaluating three-dimensional (3D) ultrasound volumes and digital clips.

METHODS

This was a prospective observational study, performed in a tertiary care university hospital. Non-consecutive women diagnosed as having a persistent adnexal mass evaluated during a 2-month period (December 2012 to January 2013) were included in the study. Institutional Review Board approval was obtained and all women gave oral informed consent. Patient selection was performed according to two criteria: first, the availability of the expert examiner and trainee at the ultrasound unit; and, second, the whole mass or most of the mass could be included in a single 3D volume.

Observers included an expert examiner (J.L.A., with more than 20 years' experience in gynecologic ultrasound), a 3rd-year trainee in obstetrics and gynecology for real-time ultrasound (B.R.G., this trainee had a formal 3-month period of real-time ultrasound training, under the supervision of an expert examiner) and four trainees in obstetrics and gynecology for assessment of videoclips and 3D volumes (P.S., a 4th-year resident with 6 months' formal training in gynecological ultrasound; L.P., a 3rd-year resident with 3 months' formal training in gynecological ultrasound; J.U.L., a 2nd-year resident with 1 month of formal training in gynecological ultrasound; and L.J., a 1st-year resident with no training in practical ultrasound but who had undergone a theoretical course, including the IOTA simple rules).

All trainees learnt about the IOTA simple rules by reading the original paper published by the IOTA group¹. Additionally, the expert examiner gave a lecture to all trainees about the IOTA simple rules, showing representative images of each ultrasound feature, before the start of the study.

All women were evaluated by transvaginal ultrasound as part of our routine diagnostic work-up using a Voluson E8 equipped with a 5–9-MHz endovaginal probe, power Doppler and 3D/four-dimensional (4D) ultrasound facilities (GE Healthcare Ultrasound, Milwaukee, WI, USA). Ultrasound examination was first performed by the 3rd-year resident in obstetrics and gynecology (B.R.G.) and, immediately afterwards, the expert examiner (J.L.A.) also carried out an ultrasound examination. Examiners were blinded to each other's results. Both examiners had to evaluate the presence or absence of each benign or malignant ultrasound feature and to classify the mass as benign, malignant or inconclusive according to the IOTA simple rules¹ (Table 1), recording the findings in an Excel

datasheet (Microsoft Inc., New York, NY, USA) for subsequent analysis.

After the expert finished the real-time ultrasound evaluation he recorded a short videoclip (about 15–20 s) and acquired a static 3D volume of the mass. The video and 3D volume from each mass were subsequently assessed by the four trainees in obstetrics and gynecology. These trainees had to classify the mass as benign, malignant or inconclusive according to the IOTA simple rules, looking first at the videoclip and then manipulating the 3D volume using the 4DView™ software (GE Healthcare Ultrasound). All four of these examiners were blinded to each other's results and to the results of the real-time ultrasound examinations.

Statistical analysis

Agreement was estimated by calculating the weighted kappa index⁷ and the percentage of agreement in classifying the mass as benign, inconclusive or malignant.

We also assessed the agreement for each ultrasound feature between examiners performing real-time ultrasound by calculating the standard kappa index with 95% CI⁸. A kappa value of <0.20 indicates poor agreement, 0.21–0.40 indicates fair agreement, 0.41–0.60 indicates moderate agreement, 0.61–0.80 indicates good agreement and 0.81–1.00 indicates very good agreement⁹. GraphPad QuickCalcs software was used to calculate the kappa and weighted indices (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Power and sample size estimations were not performed.

RESULTS

Forty-two women, mean age 35.6 (SD, 11.6; range, 21–68) years, were included in the study. In 34 of 42 cases, the mass was removed surgically and histological diagnosis was available (borderline ovarian tumors, $n=4$; primary ovarian cancer, $n=9$; metastatic ovarian cancer, $n=1$; endometrioma, $n=8$; ovarian fibroma, $n=3$; serous cystadenoma, $n=2$; dermoid cyst, $n=2$; serous cystadenofibroma, $n=2$; mucinous cystadenofibroma, $n=1$; para-ovarian cyst, $n=1$; and granulosa cell tumor, $n=1$). In the eight remaining cases (in which the mass appeared benign), women were followed up with further examinations (presumed diagnoses: four hemorrhagic cysts, three endometriomas and one simple cyst).

Agreement for classifying the mass as benign, malignant or inconclusive, based on the IOTA simple rules between expert examiner and non-expert examiner on real-time ultrasound assessment, was good (weighted kappa = 0.76; 95% CI, 0.61–0.90; percentage of agreement = 78.6%) (Table 2). Agreement for each benign or malignant ultrasound feature during real-time ultrasound is shown in Table 3. Agreement was very good for the features 'unilocular tumor', 'smooth multilocular tumor with largest diameter < 100 mm' and 'irregular multilocular solid tumor with largest diameter \geq 100 mm'; good for 'presence of solid components where solid component largest diameter is < 7 mm', 'at least four papillary

Table 1 Simple rules for classifying adnexal masses proposed by the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group¹

<i>Features for malignant tumor</i>		<i>Features for benign tumor</i>	
M1	Irregular solid tumor	B1	Unilocular tumor
M2	Presence of ascites	B2	Presence of solid components where solid component's largest diameter < 7 mm
M3	At least four papillary projections	B3	Presence of acoustic shadows
M4	Irregular multilocular solid tumor with largest diameter ≥ 100 mm	B4	Smooth multilocular tumor with largest diameter < 100 mm
M5	Very strong blood flow (color score 4)	B5	No blood flow (color score 1)

Table 2 Agreement between expert examiner and trainee on real-time ultrasound examination with regard to classifying adnexal masses as benign, malignant or inconclusive using the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) simple rules

	<i>Trainee</i>			<i>Total</i>
	<i>Benign</i>	<i>Inconclusive</i>	<i>Malignant</i>	
Expert examiner				
Benign	17	0	0	17
Inconclusive	4	2	2	8
Malignant	1	2	14	17
Total	22	4	16	42

Data are given as *n*. Weighted kappa⁸ = 0.76 (95% CI, 0.61–0.90); percentage agreement = 78.6% (33 of 42).

projections' and 'very strong blood flow (color score 4)'; moderate for 'no blood flow (color score 1)', 'presence of ascites' and 'irregular solid tumor'; and fair for 'presence of acoustic shadows'.

Agreement between trainees classifying the mass as benign, inconclusive or malignant when assessing video-clips plus 3D volumes was moderate (Table 4).

DISCUSSION

In this study we found that agreement with regard to classifying adnexal masses as benign, malignant or inconclusive using the IOTA ultrasound-based simple rules between an expert and a less-experienced examiner on real-time ultrasound is good. When we focused on each ultrasound feature we observed that agreement was very good, good or moderate for most of them, but that agreement beyond that expected by chance was only fair for the presence of acoustic shadows.

The main strength of our study is that, to the best of our knowledge, this is the first to assess interobserver agreement with regard to describing adnexal masses using the IOTA simple rules during real-time ultrasound. We also estimated the agreement among trainees, with different levels of training in ultrasound, for classifying adnexal masses as benign, malignant or inconclusive using the IOTA simple rules applied to video-clips and stored 3D volumes. We found that agreement amongst them was moderate.

A limitation of this study is that the series is small and comprises a selected population. We did not perform sample size estimation, and the 95% CIs for the kappa index are wide, so estimation may be imprecise.

Additionally, the evaluation of interobserver agreement among non-expert examiners using video-clips plus 3D ultrasound should be considered suboptimal, as all examined the same stored data and, as a result, the analysis does not include inherent sources of variability between different acquisitions. It is therefore possible that the estimated interobserver agreement was overestimated.

We consider our findings are clinically relevant because recent studies have shown that IOTA ultrasound-based simple rules perform well in the hands of examiners with different degrees of experience and training¹⁰. However, the lack of consistency between observers has long been recognized as a problem in clinical diagnosis⁹. If a diagnostic approach using imaging has a good performance, but is not reproducible among observers, then its use in clinical practice could be questioned. Therefore, assessing the reliability and consistency of the method is essential⁷. Our study confirms reproducibility of results among observers with different levels of experience when using the IOTA simple rules for classifying adnexal masses.

We observed that the identification of two relatively simple features, 'the presence of acoustic shadows' and 'the presence of ascites', showed the worst agreement between expert and trainee on real-time imaging. One could argue that both features had a low prevalence and that this could affect the results because disagreement in just a couple of cases could lead to a low kappa index. However, this was also the case for other features, such as 'presence of solid component < 7 mm' or 'four or more papillary projections', in which the kappa index was higher.

Acoustic shadowing is dependent on the examiner's impression, and this could explain the discrepancy between observers. Sladkevicius and Valentin found that agreement for the presence of acoustic shadows was good¹¹. In this study, both examiners were expert examiners. In our study, one examiner was non-expert and the other was expert. It could be speculated that different expertise could affect the interpretation of acoustic shadowing, making agreement worse.

Regarding identification of 'the presence of ascites', we were surprised by the low interobserver agreement found. We used the IOTA definition of ascites as fluid outside the pouch of Douglas. In our opinion, this is also a rather subjective definition and expertise may also affect agreement. In fact, we noticed that the non-expert examiner overestimated the presence of ascites.

Table 3 Agreement between expert examiner and trainee on realtime ultrasound for each ultrasound feature included in the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) simple rules

Feature	Prevalence % (n/n)*	Kappa index (95% CI)	Percentage agreement (n/n)
B1: unilocular tumor	17.8 (15/84)	0.89 (0.75 to 1.0)	95.2 (40/42)
B2: presence of solid components where solid component's largest diameter < 7 mm	4.8 (4/84)	0.64 (0.19 to 1.0)	95.2 (40/42)
B3: presence of acoustic shadows	4.8 (4/84)	0.36 (-0.20 to 0.92)	92.9 (39/42)
B4: smooth multilocular tumor with largest diameter < 100 mm	8.3 (7/84)	0.91 (0.73 to 1.0)	97.6 (41/42)
B5: no blood flow (color score 1)	19.0 (16/84)	0.53 (0.25 to 0.82)	80.9 (34/42)
M1: irregular solid tumor	14.3 (12/84)	0.58 (0.27 to 0.88)	85.7 (36/42)
M2: presence of ascites	10.7 (9/84)	0.42 (0.03 to 0.80)	85.7 (36/42)
M3: at least four papillary projections	4.8 (4/84)	0.64 (0.19 to 1.0)	95.2 (40/42)
M4: irregular multilocular solid tumor with largest diameter ≥ 100 mm	8.3 (7/84)	0.81 (0.55 to 1.0)	95.2 (40/42)
M5: very strong blood flow (color score 4)	28.6 (24/84)	0.63 (0.40 to 0.85)	80.9 (34/42)

*Number of times the feature was observed by any observer/total number of observations.

Table 4 Agreement between trainees with regard to classifying adnexal masses as benign, malignant or unclassifiable on the basis of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) simple rules when analyzing videoclips and three-dimensional volumes

	4 th -year trainee	3 rd -year trainee	2 nd -year trainee	1 st -year trainee
4 th -year trainee	—	WK = 0.56 (0.33–0.80) [76.2%]	WK = 0.58 (0.35–0.81) [76.2%]	WK = 0.51 (0.27–0.73) [71.4%]
3 rd -year trainee	—	—	WK = 0.51 (0.26–0.74) [72.2%]	WK = 0.46 (0.21–0.71) [71.4%]
2 nd -year trainee	—	—	—	WK = 0.45 (0.20–0.71) [71.4%]
1 st -year trainee	—	—	—	—

Data are given as weighted kappa (WK) (95% CI) [percentage agreement].

It could seem surprising that agreement for two rather complicated features, 'irregular multilocular solid tumor with largest diameter ≥ 100 mm' and 'smooth multilocular tumor with largest diameter < 100 mm', was good. We do not have a clear explanation for this finding. It is probable that these features, considered to be more difficult to assess by the expert examiner, received more emphasis during training, resulting in a higher agreement.

Sladkevicius and Valentin also assessed interobserver agreement for the grayscale variable 'irregular/smooth surface' (involved in features B4 and M4). They found that agreement was moderate¹¹.

According to our results, agreement for color score (features B5 and M5) was good. This could be considered to be in agreement with the results reported by Zannoni and coworkers. In this study, seven examiners with different levels of experience assessed the reproducibility of the IOTA color score in a series of 103 digital videoclips from adnexal masses¹². They found that interobserver agreement for the four different results of the IOTA color score was good. However, Sladkevicius and Valentin, using stored 3D volumes, found that interobserver agreement was just moderate¹¹. However, it should be borne in mind that the chances of disagreement are higher when four options, instead of just two results, are possible, as used in our study. Additionally, assessing the amount of color is also subjective and dependent on the ability to adjust correctly Doppler settings and understand

the pitfalls of color Doppler imaging. In our study both examiners used the same color Doppler settings.

As stated above, we found moderate agreement for classifying adnexal masses, using the IOTA simple rules, among trainees with different levels of training. Guerriero *et al.* recently published a study estimating inter- and intraobserver agreement in the classification of adnexal masses by applying the IOTA simple rules to stored 3D volumes¹³. They used 100 stored 3D volumes that were analyzed by five different examiners (two expert examiners, one moderate expert and two trainees). Consistent with our results, they found that interobserver agreement was moderate. In our opinion, all of these findings highlight the relevance of adequate training for trainees.

We consider that our results could be generalizable, at least for examiners with similar levels of ultrasound experience and who have received education on the IOTA simple rules similar to that in this study. Additionally, our results could be generalizable for a population with similar tumor characteristics. It is likely that a study population including many tumors with equivocal ultrasound features would yield different results.

Although our series is small, the histological distribution of masses (benign/malignant) is similar to that of a larger IOTA study assessing ultrasound-based simple rules¹⁰. However, we must be cautious with our conclusions because our estimates may be imprecise, both for real-time ultrasound examination and for the use of videoclips and 3D volumes.

REFERENCES

1. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, Paladini D, Van Calster B, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 681–690.
2. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, Van Holsbeke C, Savelli L, Fruscio R, Lissoni AA, Testa AC, Veldman J, Vergote I, Van Huffel S, Bourne T, Valentin L. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; **341**: c6839.
3. Fathallah K, Huchon C, Bats AS, Metzger U, Lefrère-Belda MA, Bensaid C, Lécuru F. External validation of simple ultrasound rules of Timmerman on 122 ovarian tumors. *Gynecol Obstet Fertil* 2011; **39**: 477–481.
4. Hartman CA, Juliato CR, Sarian LO, Toledo MC, Jales RM, Morais SS, Pitta DD, Marussi EF, Derchain S. Ultrasound criteria and CA 125 as predictive variables of ovarian cancer in women with adnexal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 360–366.
5. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, Kaijser J, Johnson S, Stalder C, Husicka R, Abdallah Y, Raslan F, Drought A, Smith AA, Ghaem-Maghani S, Epstein E, Van Calster B, Timmerman D, Bourne T. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer* 2013; **108**: 2448–2454.
6. Alcázar JL, Pascual MA, Olartecoechea B, Graupera B, Aubá M, Ajossa S, Hereter L, Julve R, Gastón B, Peddes C, Sedda F, Piras A, Saba L, Guerriero S. IOTA simple rules for discriminating between benign and malignant adnexal masses: a prospective external validation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 467–471.
7. Kundel HL, Polansky M. Measurement of observer agreement. *Radiology* 2003; **228**: 303–308.
8. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; **20**: 37–46.
9. Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992; **304**: 1491–1494.
10. Sayasneh A, Kaijser J, Preisler J, Johnson S, Stalder C, Husicka R, Guha S, Naji O, Abdallah Y, Raslan F, Drought A, Smith AA, Fotopoulou C, Ghaem-Maghani S, Van Calster B, Timmerman D, Bourne T. A multicenter prospective external validation of the diagnostic performance of IOTA simple descriptors and rules to characterize ovarian masses. *Gynecol Oncol* 2013; **130**: 140–146.
11. Sladkevicius P, Valentin L. Intra- and interobserver agreement when describing adnexal masses using the International Ovarian Tumor Analysis terms and definitions: a study on three-dimensional ultrasound volumes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 318–327.
12. Zannoni L, Savelli L, Jokubkiene L, Di Legge A, Condous G, Testa AC, Sladkevicius P, Valentin L. Intra- and interobserver reproducibility of assessment of Doppler ultrasound findings in adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 93–101.
13. Guerriero S, Saba L, Ajossa S, Peddes C, Sedda F, Piras A, Olartecoechea B, Aubá M, Alcázar JL. Assessing the reproducibility of the IOTA simple ultrasound rules for classifying adnexal masses as benign or malignant using stored 3D volumes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; **171**: 157–160.



This article has been selected for Journal Club.

A slide presentation, prepared by Dr Tommaso Bignardi, one of UOG's Editors for Trainees, is available online.