

Cáncer de ovario

Presentación, pruebas diagnósticas, factores de riesgo y grupos de alto riesgo de cáncer de ovario. Recomendaciones para médicos de atención primaria y otras especialidades.

Autor: Sudha Sundar, Richard D Neal, Sean Kehoe *Diagnosis of ovarian cancer. BMJ 2015;351:h4443*

Introducción

El cáncer de ovario es el séptimo cáncer más común en las mujeres de todo el mundo, con 239.000 casos nuevos diagnosticados en 2012. Al igual que muchos otros tipos de cáncer, la incidencia y la mortalidad tienen una gran variación geográfica. La incidencia es **mayor** en las regiones del mundo económicamente desarrolladas.

La incidencia mundial es mayor en las mujeres de 50 a 70 años; el 75% de los casos diagnosticados ocurre en mujeres **>55 años**. En el 80% de las mujeres, la enfermedad ya está **avanzada** en el momento de la presentación, con una baja tasa de supervivencia a los 5 años, que en el Reino Unido es del 46%, lo que en este caso ha sido atribuido, al menos en parte, al retardo diagnóstico.

¿Cuáles son los tipos de cáncer de ovario y por qué tiene importancia diferenciarlos?

El cáncer de ovario comprende un conjunto de cánceres de tipos histológicos diversos. La mayoría es de origen **epitelial**, el 70-80% de los casos son carcinomas serosos de alto grado mientras que los tipos más raros son el cáncer de células claras (3%), el cáncer endometriode (<5%) y el cáncer mucinoso (<3%). Los tipos histológicos de cánceres no epiteliales son los tumores de células germinales, más raros, y los tumores del estroma.

Las diferencias histológicas están relacionadas con las diferentes características moleculares y el comportamiento clínico. Actualmente, según los patrones clínicos o moleculares e histológicos, el cáncer de ovario puede dividirse en 2 tipos: cánceres de tipo 1—de células claras, mucinoso, endometriode y, y seroso de bajo grado histología—y, cánceres de tipo 2—serosos de alto grado.

Los cánceres de tipo 1 pueden ser más difíciles de tratar, ya que son menos sensibles a la quimioterapia.

Los cánceres de **tipo 1** tienden a tener un crecimiento lento, indolente y tienen más probabilidades de ser detectados antes por la ecografía, mientras que los cánceres de **tipo 2** suelen ser de crecimiento rápido y de pronta propagación. Paradójicamente, los cánceres de tipo 1 pueden ser más difíciles de tratar, ya que son menos sensibles a la quimioterapia.

En los últimos años se ha comprobado que el cáncer anteriormente denominado "de ovario", en realidad se trata de un cáncer del extremo distal de la trompa de Falopio, que aparentemente es el principal sitio de origen de muchos cánceres serosos de alto grado, lo que tiene implicancias en las estrategias de detección y prevención.

¿Qué factores de riesgo están asociados al cáncer de ovario?

Factores de riesgo epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos muestran que el **número** de ciclos ovulatorios que una mujer tiene en toda su vida es **proporcional** a su riesgo de desarrollar cáncer de ovario, ya que un número reducido de ciclos ovulatorios, como el embarazo o el uso de anticonceptivos orales, tiene un **efecto protector**. Por el contrario, la nuliparidad, el antecedente de cáncer de mama y una historia familiar de cáncer de mama y de ovario son reconocidos factores de riesgo. Los informes recientes muestran un pequeño aumento del riesgo relacionado con la terapia de reemplazo hormonal. El cáncer de ovario también es mucho más común en la posmenopausia.

Un número reducido de ciclos ovulatorios, como el embarazo o el uso de anticonceptivos orales, tiene un efecto protector.

Factores de riesgo genéticos

Los estudios de grandes cohortes muestran que aproximadamente el 20% de las mujeres porta una mutación genética heredada que les confiere un gran riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Hacia los 70 años, el riesgo de por vida de cáncer de ovario y cáncer de mama en las mujeres con una mutación **BRCA1** es 63% y 85%, respectivamente, y en las mujeres con una mutación **BRCA2** es 27% y 84%, respectivamente. Tanto las mujeres con una pesada carga familiar de cáncer de mama y de ovario, o que tienen una historia conocida de una mutación BRCA deben ser consideradas con mayor riesgo de cáncer de ovario.

La comunidad judía, en especial la población Ashkenazi, tiene una alta tasa de mutaciones BRCA y debe ser considerada en mayor riesgo para el desarrollar cáncer de mama y ovario. Dos grandes estudios prospectivos de comunidades judías de Israel

y Londres, independientemente de los antecedentes familiares, mostraron que con 3 mutaciones fundadoras en los genes BRCA, 1 de cada 3 mujeres con mutaciones BRCA no tenía antecedentes familiares de cáncer. Una importante serie de casos y controles demostró que las mujeres con mutaciones BRCA tienden a tener tumores que son sensibles a al platino y tienen metástasis viscerales, con una supervivencia de 10 años, similar a la de las cohortes sin mutaciones BRCA.

Las tasas de supervivencia global combinada a los 10 años fueron 30% para los no portadores de mutaciones BRCA, 25% para las portadoras de BRCA1 y 35% para los cánceres BRCA2.

¿Cómo se presentan las mujeres con cáncer de ovario?

Estudios retrospectivos de casos y controles recientes hallaron que en general, las mujeres tienen varios **síntomas inespecíficos** persistentes o de presentación frecuente que incluyen distensión o "hinchazón" abdominal, sensación de plenitud gástrica o anorexia, dolor pélvico o abdominal, aumento de la urgencia urinaria o polaquiuria, pérdida de peso inexplicable, fatiga o cambios en el hábito intestinal.

Estos síntomas son comunes; el registro de los datos del interrogatorio de la práctica general muestra que en promedio, 2 mujeres de 45 a 70 años consultan a su médico de cabecera anualmente por estos síntomas. Esto representa un dilema diagnóstico, dada la baja incidencia de cáncer de ovario (en promedio, un médico general del Reino Unido ve a 1 mujer con cáncer de ovario, 1 vez cada 3-5 años), el bajo valor predictivo positivo de los síntomas y la falta de procesos diagnósticos claros.

Un gran estudio de las experiencias de las pacientes del Reino Unido halló que previo al diagnóstico, el 36% de las mujeres que después recibieron el diagnóstico de cáncer de ovario había consultado a su médico de cabecera por los síntomas ≥ 3 veces. En el Reino Unido, lapso promedio desde los primeros síntomas hasta la primera consulta es de 39 días y desde la primera consulta hasta el diagnóstico es de 21 días. De hecho, el cáncer de ovario es uno de los diversos tipos de cáncer clasificados como "más difícil de sospechar."

El análisis de los datos nacionales agrupados del procedimiento diagnóstico muestra que en casi un tercio de las mujeres con cáncer de ovario del Reino Unido un recibe, el diagnóstico se hace en el departamentos de emergencia y en otro tercio en el departamento de atención especializada.

Las mujeres que consultan en los servicios de emergencia suelen tener ascitis, derrame pleural, obstrucción intestinal e hipoalbuminemia, con efectos negativos en las opciones terapéuticas y la supervivencia. Las mujeres que consultan por un cuadro de emergencia tienen menos supervivencia que las mujeres diagnosticadas de forma electiva a través de un acceso rápido a la atención clínica.

¿Cuándo se debe sospechar el cáncer de ovario en atención primaria?

Las guías del National Institute for Health and Care Excellly (NICE) del Reino Unido y el National Comprehensive Cancer Network con sede en EE.UU. recomiendan estudiar activamente los síntomas para detectar el cáncer de ovario. Las mujeres con síntomas persistentes de distensión abdominal o "hinchazón", saciedad precoz, anorexia, dolor pélvico o abdominal, aumento de la urgencia urinaria o polaquiuria, pérdida de peso inexplicable, fatiga o cambios en el hábito intestinal deben ser estudiadas en el ámbito de la atención primaria y derivadas con urgencia a la atención secundaria, con el objetivo de hacer un diagnóstico y tratamiento rápidos y así mejorar la supervivencia.

NICE recomienda la prueba secuencial de **CA125 en suero**, y si su nivel es ≥ 35 UI/L, hacer una ecografía abdominopélvica. Las mujeres con hallazgos clínicos de ascitis y un tumor pélvico o abdominal deben ser derivadas con urgencia. Estas recomendaciones se basan en la evidencia de estudios de casos y controles pero desde entonces, dos grandes estudios prospectivos bien realizados, de más de 6.500 mujeres, mostraron que la determinación del nivel de CA125 y la ecografía solicitadas por la presencia de síntomas no modificaron el estadio del cáncer de ovario, pero puede dar lugar a que más pacientes sean sometidas a la extirpación quirúrgica completa del tumor, lo que indica que las mujeres cuyos estudios fueron motivados por la presencia de síntomas tienen menor carga tumoral. En la actualidad se desconoce el impacto en la mortalidad de aplicar la estrategia de solicitar estudios por la presencia de síntomas.

La implementación de los estudios diagnósticos desencadenada por la presencia de síntomas es un reto en la práctica clínica. Una encuesta realizada a médicos generales halló que la mayoría de ellos derivaría al especialista a las pacientes que tienen niveles elevados de CA125, incluso si la ecografía fuera normal. Recientemente una auditoría demostró que la atención en clínicas de acceso rápido ha mejorado la detección del cáncer pero sin impacto sobre el estadio del mismo.

Esta auditoría también informó que la mayoría de las derivaciones no fueron motivadas por la recomendación de hacer pruebas secuenciales ante la sospecha de cáncer de ovario (90%), la mayoría de las pacientes derivadas tenía síntomas heterogéneos y casi todas ellas se hicieron según el criterio que el médico tenía del aumento de los niveles de CA125 o los hallazgos anormales en la ecografía. Por otra parte, la mayoría de las mujeres derivadas (66%) eran premenopáusicas, un grupo con riesgo bajo de cáncer de ovario. La guía de NICE no establece ningún límite de edad, pero hace hincapié en que el grupo de alto riesgo es el de las mujeres >50 años.

¿Son confiables el análisis del CA125 y la ecografía?

Análisis del CA125

El CA125 es un marcador **inespecífico** cuyos niveles pueden aumentar en varias condiciones, muchas de ellas benignas, como la endometriosis y la menstruación. Este concepto debe ser comunicado a las mujeres a las que se les solicita al igual

que el hecho de que el desarrollo de un quiste ovárico es un prerrequisito fisiológico para la ovulación. Un factor complicante adicional es que el nivel de CA125 solo aumentó el 50% en la etapa 1 del cáncer.

Ecografía

Actualmente no hay un puntaje acordado universalmente para clasificar a las mujeres con sospecha de tumores anexiales benignos o malignos detectados mediante la ecografía en atención primaria. En EE. UU., esto puede dificultar a la interpretación de los informes ecográficos de los médicos generales, especialmente porque la guía de NICE no contiene recomendaciones sobre lo que constituye la anormalidad en los hallazgos ecográficos.

Los tumores ováricos multiloculares, bilaterales, sólidos o asociados a ascitis y metástasis son extremadamente sospechosos y son indicación de una pronta derivación. Los datos del UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening en atención primaria y de otros estudios prospectivos importantes en el contexto de la atención secundaria muestran que el hallazgo de quistes simples o uniloculares (es decir, quistes de contenido líquido) y un tamaño <5 cm en la ecografía es tranquilizador y se asocia con un riesgo de malignidad <1%.

Grandes estudios prospectivos del consorcio International Ovarian Tumour Analysis indican que la utilización de la regla "m" (maligno) y "b" (benigno) para identificar los tumores sospechosos puede ser muy precisa. Utilizando estas normas, la sensibilidad fue del 95% y la especificidad del 91%, con un cociente de probabilidad positivo de 10,37 y un cociente de verosimilitud negativo de 0,06.

La exactitud de estas normas ha sido demostrada en atención secundaria, sobre todo por especialistas en ecografía. Trasladando esto a un establecimiento de atención primaria se puede tener un impacto positivo, pero posiblemente sea difícil de alcanzar debido a la variación en los servicios y los ecografistas como así en la calidad del seguro de salud del paciente.

¿Cómo se puede detectar el cáncer de ovario en las mujeres premenopáusicas?

Aunque es de rara presentación, un grupo importante de mujeres <25 años con un tumor pélvico puede haber desarrollado un tumor de células germinales y deben ser derivadas con urgencia al hospital ya que la cirugía conservadora seguida de quimioterapia puede salvar sus vidas. En este subgrupo, el aumento del nivel de los marcadores tumorales gonadotropina coriónica humana β , fetoproteína α y lactato deshidrogenasa puede ayudar al diagnóstico y deben ser solicitados sin retrasar la derivación.

A los 65 años, el 4% de las mujeres han sido hospitalizadas por un quiste ovárico, siendo en Inglaterra el cuarto motivo de internación entre las causas ginecológicas. En el Reino Unido, todos los años se diagnostica el cáncer de ovario en casi 1.000 mujeres <50 años. Entre las mujeres premenopáusicas, más del 90% de los casos tratados quirúrgicamente son benignos, en comparación con solo el 60% en la población posmenopáusica.

La recomendación actual para que el médico general haga la derivación al especialista se basa en los **síntomas** y los **resultados** del análisis del CA125, aunque el procedimiento diagnóstico óptimo para las mujeres premenopáusicas con un tumor ovárico complejo y un nivel elevado de CA125 todavía no ha quedado definido. En este grupo de mujeres, una elevación considerable de los niveles de CA125 (>200 unidades/ml) o un aumento rápido de esos niveles debe aumentar el nivel de sospecha. Se puede tranquilizar a las mujeres informándoles que el nivel del CA125 puede ser anormal como resultado de la menstruación, y que los quistes ováricos pueden ser fisiológicos.

La investigación se centra en las mujeres que refieren síntomas y aumento del nivel del CA125, o tienen tumores anexiales anormales, con el objetivo de mejorar la capacidad del triage (N. del T.: método de selección y clasificación de pacientes basado en sus necesidades terapéuticas y recursos disponibles para su atención) en las mujeres. El proyecto ROCKETES ha sido financiado por el National Institute for Health Research para identificar, obtener y validar mejores pruebas y puntajes de riesgo para las mujeres pre postmenopáusicas, tanto en atención primaria como secundaria. Este proyecto está en marcha y proporcionará información útil sobre el mejor procedimiento diagnóstico para el futuro.

¿Cuál es el papel del cribado y las estrategias de prevención?

Un gran ensayo aleatorizado realizado en EE.UU. comparó el cribado anual mediante el análisis del CA125 y la ecografía con voluntarios en el grupo control a los que no se les realizó ningún estudio. Este ensayo **no halló** una modificación del estadio ni un beneficio en la mortalidad por cáncer de ovario.

Sin embargo, hacia fines de este año se publicarán los resultados de un ensayo aleatorizado controlado más grande, el Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening del Reino Unido (200.000 mujeres), que evaluó una estrategia diferente para el cribado aplicando el algoritmo ROCA (algoritmo para el riesgo de cáncer de ovario), que utiliza los niveles seriados del CA125. Los resultados más recientes del estudio muestran que la prueba seriada usando el algoritmo ROCA duplica el número de cánceres de ovario detectados, comparado con las pruebas utilizando los umbrales individuales del CA125.

Dado que reciente se ha comprobado que en muchas mujeres el sitio de inicio de la transformación neoplásica es el extremo de las fimbrias de la trompa de Falopio, actualmente, en Inglaterra, Columbia y Canadá se están evaluando en la población los resultados de la salpingectomía posparto oportunista, como una estrategia para prevenir el cáncer epitelial de ovario. Dentro de 10 años se conocerán los datos de la incidencia y la mortalidad a largo plazo.

¿Qué se recomienda para las mujeres con predisposición genética conocida?

La salpingooforectomía para reducir el riesgo es una práctica muy difundida, y es un componente clave para reducir el riesgo del

cáncer de mama y ginecológico en las mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2, una vez completadas sus familias. Se han propuesto estrategias alternativas, como la salpingectomía tardía, para así preservar la menopausia. El estudio Familial Ovarian Cancer Screening en las portadoras de mutaciones BRCA muestra que la vigilancia con 4 pruebas CA125 mensuales y la ecografía no redujo la mortalidad por cáncer de ovario.

¿Existen pruebas en el horizonte?

Sería muy bienvenido contar con mejores "pruebas" para discriminar entre los tumores ováricos malignos y benignos, ya que se reduciría los estudios innecesarios, las visitas al hospital y, sobre todo, la angustia asociada a un diagnóstico de posible malignidad cuando ése puede no ser el caso.

Los biomarcadores más nuevos, como el HE4 o el OVA1, individualmente o en combinación con el CA125, pueden mejorar la detección del cáncer de ovario pero todavía no se ha probado en la población de atención primaria. Las pruebas nuevas utilizando sofisticadas tecnologías genómicas son prometedoras para la detección precoz del cáncer de ovario. El ADN tumoral circulante en el plasma puede identificar pequeñas cargas tumorales. En un estudio reciente con una serie pequeña de 40 mujeres se pudo identificar con precisión a células tumorales ováricas en el frotis cervical. Ambas pruebas son dignas de más investigaciones.

¿Qué tratamientos existen para el cáncer de ovario?

El pilar del tratamiento del cáncer de ovario es una combinación de **cirugía y quimioterapia**—generalmente con platino. Los mejores resultados se obtienen en las mujeres cuya enfermedad está en un estadio temprano y en aquellas con enfermedad avanzada en las que todo el tumor pudo ser extirpado quirúrgicamente y la enfermedad es sensible a la quimioterapia con platino. Incluso en los grupos con enfermedad avanzada más favorables para ser tratados, alrededor del 70% sufrirá una **recaída** dentro de los 18 meses. En algunas mujeres con enfermedad avanzada, el mejor enfoque puede ser iniciar el tratamiento con la quimioterapia y no con la cirugía, postergando esta última hasta después de 3 ciclos de quimioterapia.

Dependiendo del momento de la recaída de la enfermedad, algunas mujeres alcanzarán remisiones prolongadas, pero la realidad objetiva es que el manejo de la recaída es paliativo y no curativo. El tratamiento en este estadio será principalmente la quimioterapia (u otros agentes) mientras que la cirugía puede tener un papel en mujeres seleccionadas.

¿Cuáles son las estadísticas de supervivencia?

Al cabo de 10 años, una supervivencia del 35% sigue siendo escasa. La supervivencia del cáncer de ovario depende mucho del estadio (supervivencia relativa a los 5 años en el estadio I, 92% vs. 5% en el estadio IV). Es probable que si en las etapas III-IV si se produce una modificación del estadio de presentación o una reducción de la carga tumoral haya una mejoría sustancial de la supervivencia y debe ser un objetivo esencial de la investigación y de los cambios en los programas del National Health Service a implementar en el futuro.

Preguntas para la investigación futura

- ¿Cuáles son los procedimientos diagnósticos óptimos en atención primaria y secundaria para las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con síntomas inespecíficos (www.birmingham.ac.uk/ROCKETS)
- ¿Pueden las nuevas tecnologías (por ej., ADN tumoral circulante en plasma; secuenciación de ADN del tumor en el frotis de la exfoliación cervical, perfil de esteroides urinarios) mejorar las pruebas de diagnóstico para el cáncer de ovario?
- ¿Cuál es la mejor estrategia de seguimiento para las pacientes con mutaciones BRCA que están en alto riesgo de desarrollar cáncer de ovario?
- ¿Pueden las clínicas multidisciplinarias que estudian a las mujeres con síntomas inespecíficos mejorar la detección precoz del cáncer de ovario?
- Los médicos generales ¿pueden identificar a las pacientes que deben ser estudiadas o derivadas, para mejorar la detección temprana del cáncer de ovario?

Traducción y resumen objetivo: Dra. Marta Papponetti

Referencias

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase No 11, 2013. <http://globocan.iarc.fr>.
- 2 Lowe KA, Chia VM, Taylor A, et al. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol Oncol* 2013;130:107-14.
- 3 Cancer Research UK. 2014. www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/ovary/incidence/uk-ovarian-cancer-incidence-statistics.
- 4 Cancer Research UK. 2013. www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/ovary/incidence/uk-ovarian-cancer-incidence-statistics.
- 5 Maringe C, Walters S, Butler J, et al. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership. *Gynecol Oncol* 2012;127:75-82.
- 6 Sundar S. Benign and malignant ovarian masses. In: *Obstetrics and gynaecology: an evidence-based text for MRCOG*. 2010, Hodder.
- 7 Perets R, Wyant GA, Muto KW, et al. Transformation of the fallopian tube secretory epithelium leads to high-grade serous ovarian cancer in Brca;Tp53;Pten models. *Cancer Cell* 2013;24:751-65.
- 8 Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163.
- 9 Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2654-63.
- 10 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of women with a genetic predisposition to gynaecological cancers. Scientific Impact paper No 48, Feb 2015.
- 11 Manchanda R, Loggenberg K, Sanderson S, et al. Population testing for cancer predisposing BRCA1/BRCA2 mutations in the Ashkenazi-Jewish community: a randomized

- controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:379.
- 12 Manchanda R, Legood R, Burnell M, et al. Cost-effectiveness of population screening for BRCA mutations in Ashkenazi Jewish women compared with family history-based testing. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:380.
- 13 Candido-dos-Reis FJ, Song H, Goode EL, et al. Germline mutation in BRCA1 or BRCA2 and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:652-7.
- 14 Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-7.
- 15 Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009;339:b2998.
- 16 Wheatley G. Ovarian cancer. Usefulness of abdominal symptoms in early diagnosis. *BMJ* 2009;339:b3954.
- 17 Pitts MK, Heywood W, Ryall R, et al. High prevalence of symptoms associated with ovarian cancer among Australian women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:71-8.
- 18 Lim AW, Mesher D, Sasieni P. Estimating the workload associated with symptoms-based ovarian cancer screening in primary care: an audit of electronic medical records. *BMC Fam Pract* 2014;15:200.
- 19 Sharma A, Menon U, Jacobs IJ. Symptoms in the diagnosis of ovarian cancer. In: *The yearbook of obstetrics and gynaecology*. T Hillard, ed. 2007, 159-70.
- 20 Lyratzopoulos G, et al., Variation in number of general practitioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 National Cancer Patient Experience survey in England. *Lancet Oncol* 2012;13:353-65.
- 21 Lyratzopoulos G, Neal RD, Barbiere JM, Rubin GP, Abel GA. The relative length of the patient and the primary care interval in patients with 28 common and rarer cancers. *Br J Cancer* 2015;112(Suppl 1):S35-40.
- 22 Lyratzopoulos G, Wardle J, Rubin G. Rethinking diagnostic delay in cancer: how difficult is the diagnosis? *BMJ* 2014;349:g7400.
- 23 Elliss-Brookes L, McPhail S, Ives A, et al. Routes to diagnosis for cancer—determining the patient journey using multiple routine data sets. *Br J Cancer* 2012;107:1220-6.
- 24 Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer* 2015;112(Suppl 1):S92-107.
- 25 National Comprehensive Cancer Network. 2015. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.
- 26 National Institute for Health and Care Excellence, The recognition and initial management of ovarian cancer. (Clinical guideline 122.) 2011. <http://guidance.nice.org.uk/CG122>.
- 27 Gilbert L, Basso O, Sampalis J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol* 2012;13:285-91.
- 28 Andersen MR, Lowe KA, Goff BA. Value of symptom-triggered diagnostic evaluation for ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2014;123:73-9.
- 29 Moss EL, Moran A, Reynolds TM, Stokes-Lampard H. Views of general practitioners on the role of CA125 in primary care to diagnose ovarian cancer. *BMC Womens Health* 2013;13:8.
- 30 Rai N, Nevin J, Downey G, et al. Outcomes following implementation of symptom triggered diagnostic testing for ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;187:64-9.
- 31 Valentin L, Ameje L, Franchi D, et al. Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:80-9.
- 32 Sharma A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Assessing the malignant potential of ovarian inclusion cysts in postmenopausal women within the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS): a prospective cohort study. *BJOG* 2012;119:207-19.
- 33 Timmerman D, Ameje L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;341:c6839.
- 34 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists/British Society for Gynaecological Endoscopy. Green top guideline No 62. Management of suspected ovarian masses in premenopausal women. Nov 2011, RCOG.
- 35 Menon U, Ryan A, Kalsi J, et al. Risk algorithm using serial biomarker measurements doubles the number of screen-detected cancers compared with a single-threshold rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol* 2015;33:2062-71.
- 36 McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:471 e1-11.
- 37 Manchanda R, Burnell M, Abdelraheim A, et al. Factors influencing uptake and timing of risk reducing salpingo-oophorectomy in women at risk of familial ovarian cancer: a competing risk time to event analysis. *BJOG* 2012;119:527-36.
- 38 Rosenthal AN. Ovarian cancer screening in the high-risk population—the UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS). *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(Suppl 1):S27-8.
- 39 Forshew T, Murtaza M, Parkinson C, et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci Transl Med* 2012;4:136ra68.
- 40 Kinde I, Bettgowda C, Wang Y, et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci Transl Med* 2013;5:167ra4.
- 41 Vaughan S, Coward JI, Bast RC Jr, et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer* 2011;11:719-25.