

Masas anexiales: Tumores benignos de ovarios, salpinges y misceláneos.

Dr. Fred Morgan-Ortiz^{1,2,*}, Dr. Everardo Quevedo-Castro¹, Dr. Fred Valentín Morgan-Ruiz¹,
Dra. Josefina Báez-Barraza², Dr. Guadalupe López-Manjarrez¹

¹Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa

²Hospital Ángeles Culiacán

Recibido 09 de Septiembre 2015, aceptado 10 de Diciembre 2015

Las masas anexiales son un hallazgo común en mujeres en edad reproductiva y frecuentemente son, para el médico tratante, un desafío diagnóstico y terapéutico, debido a que la mayoría representan una entidad benigna o no maligna que no necesariamente requiere manejo quirúrgico inmediato.

Una tumoración o masa anexial puede ser de origen congénito, funcional, hemorrágico, neoplásico, obstructivo o inflamatorio. El diagnóstico diferencial para el manejo de la masa anexial es complejo dado la diversidad de trastornos y la gran cantidad de manejos que pueden ser adecuados, pero se resalta la importancia de descartar cualquier proceso maligno ya que el cáncer de ovario es una de las condiciones malignas más letales, con una sobrevivencia global a 5 años menor del 40%.

Palabras clave: Masa anexial, quiste de ovario, diagnóstico, manejo

The adnexal masses are a common finding in women of childbearing age and are often a diagnostic and therapeutic challenge for the treating physician, since most represent a benign or non-malignant entity that does not necessarily require immediate surgical management.

An adnexal mass may be of congenital, functional, hemorrhagic, neoplastic, obstructive or inflammatory origin. The differential diagnosis for the management of adnexal mass is complex, given the diversity of disorders and the large amount of management that may be adequate but it is emphasized the importance of ruling out any malignant processes since ovarian cancer is one of the malignant conditions more lethal, with a 5-year overall survival rate of less than 40%.

Key words: Adnexal mass, ovarian cyst, diagnosis, management

1. Introducción

Anatómicamente, los anexos están constituidos por los ovarios, salpinges, ligamento redondo y las estructuras que se encuentran en el interior de ligamento ancho que se formaron a partir de restos embrionarios. Aunque también hay que considerar las estructuras no ginecológicas que se encuentran en la pelvis como la vejiga, uréter, recto, colon, intestino delgado, peritoneo, epiplón, vasos sanguíneos y nervios de la pelvis. Una tumoración o masa anexial puede ser de origen congénito, funcional, hemorrágico, neoplásico, obstructivo o inflamatorio.

El diagnóstico diferencial para el manejo de la masa anexial es complejo dado la diversidad de trastornos y la gran cantidad de manejos que pueden ser adecuados, pero se resalta la importancia de descartar cualquier proceso maligno ya que el cáncer de ovario es una de las condiciones malignas más letales, con una sobrevivencia global a 5 años menor del 40%.¹ (Tabla 1)

Así mismo, por el riesgo de malignidad que implica una masa anexial, es importante establecer un diagnóstico y por lo tanto un tratamiento oportuno del cáncer, lo cual se relaciona con una disminución en la morbilidad y mortalidad asociadas. La alta tasa de mortalidad por cáncer de ovario ha sido atribuida a la incapacidad de detectarlo en estadios tempranos, sin embargo, la mortalidad

*Correspondencia: Dr. Fred Morgan Ortiz, Eustaquio Buelna No. 91, Col. Gabriel Leyva, CP: 80030, Culiacán, Sinaloa, México, Tel (667)7132606; Correo electrónico: fmorganortiz@hotmail.com

varía considerablemente de acuerdo al tipo histológico del tumor. Estos reportes sobre la letalidad del cáncer de ovario han hecho que todos los esfuerzos sean dirigidos a desarrollar abordajes que mejoren la detección temprana con la esperanza de reducir la morbilidad y mortalidad.^{2,3}

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la masa anexial de acuerdo al órgano en que se origina.

ORGANO AFECTADO	CARACTERISTICA DE LA MASA	
	QUISTICA	COMPONENTE SOLIDO
OVARIO	- Quiste folicular (funcional)	- Fibroma
	- Quiste del cuerpo lúteo	- Tumor de Brenner
	- Quiste teca-luteínico	- Teratoma quístico benigno (maduro)
	- Luteoma	- Teratoma quístico inmaduro (maligno)
	- Ovario poliquísticos	- Células de la Granulosa
	- Endometrioma	- Sertoly-Leydig
	- Neoplasias malignas epiteliales (serosos y mucinosos)	- Struma ovarii
SAL-PINGE	- Quiste paratubario	- Fibrotecoma
	- Piosalpinx	- Tecoma
	- Hidrosalpinx	- Disgerminoma
UTERO		- Embarazo ectópico
		- Absceso tubo-ovárico
		- Tumor maligno
INTES-TINO		- Leiomioma
	- Distensión de asas	- Mioma pediculado
	- Quiste peritoneal	- Neoplasia maligna de útero
		- Absceso apendicular
VEJIGA Y URETER	- Retención urinaria	- Diverticulitis
	- Quiste del uraco	- Ileitis
OTROS		- Neoplasia maligna intestinal
		- Riñón pélvico
		- Neoplasia de vejiga
		- Tumor retroperitoneal
		- Teratoma pre-sacro

Generalmente, si se considera que una masa anexial tiene un riesgo considerable de ser un proceso maligno, está indicado que la paciente sea sometida a una intervención quirúrgica. Sin embargo, las masas anexiales son un hallazgo co-

mún en mujeres en edad reproductiva y frecuentemente son para el médico tratante un desafío diagnóstico y terapéutico, debido a que la mayoría representan una entidad benigna o no maligna que no necesariamente requiere manejo quirúrgico inmediato.

Con el propósito de establecer la estrategia más adecuada de diagnóstico y de manejo para las pacientes, el clínico debe iniciar con evaluación del riesgo de malignidad de la masa anexial, considerando el contexto clínico de cada paciente como la edad, antecedentes familiares, y solicitando los auxiliares diagnósticos de laboratorio e imagen que consideren conveniente para el caso en particular.

Hasta el momento actual no existe una herramienta de detección que sea efectiva para identificar a las pacientes con cáncer de ovario, parcialmente debido a la baja prevalencia de esta enfermedad en la población general,⁴ y por la biología del cáncer.^{5,6}

Ante la ausencia de una prueba de detección efectiva, una masa anexial solo puede ser detectada durante la exploración pélvica anual, durante una evaluación de pacientes que se presentan con síntomas o como un hallazgo incidental en estudios de imagen obtenidos como parte de una evaluación diagnóstica por otro problema de salud no relacionado con los anexos.

Es un deber de los médicos el realizar su mejor esfuerzo por discriminar una masa benigna de una maligna, principalmente en pacientes que presentan síntomas y que podrían beneficiarse de

una cirugía, para que puedan ser referidas al especialista en el manejo de pacientes con cáncer, como el oncólogo general o el gineco-oncólogo.

Epidemiología

En los Estados Unidos de América, aproximadamente 300,000 mujeres son hospitalizadas cada año por diagnóstico de una masa anexial.⁷

Las masas anexiales son un hallazgo frecuente tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas, y todavía no existe la definición correcta sobre que es una masa anexial, aunque ya definimos previamente que es cualquier tumoración sólida o quística que se origina en los anexos o en estructuras anatómicas vecinas al útero.

Una masa anexial comúnmente compromete la sustancia ovárica por su grana predisposición para las neo-formaciones al ser un órgano muy activo, que en cada ciclo está desarrollando un folículo para expulsar un ovulo capaz de ser fecundado. En menor frecuencia, la masa anexial se origina en la salpinge, siendo generalmente secundaria a un proceso inflamatorio. Normalmente solo un folículo se vuelve dominante y progresa a la maduración, mientras que los otros sufren regresión. El folículo maduro puede tener una gran cantidad de líquido antral, lo que lo hace susceptible de ser palpado en el examen físico. Además, si el folículo dominante o de Graaf no sufre ruptura y extruye al ovulo, u otros folículos no sufren regresión se puede desarrollar un quiste folicular del ovario.

De modo similar, en condiciones normales y en ausencia de un embarazo, el cuerpo lúteo debe sufrir regresión, sin embargo ello puede no ocurrir y desarrollarse un quiste de cuerpo lúteo o bien este puede presentar hemorragia y desarrollar un quiste hemorrágico del cuerpo lúteo.⁸

Aproximadamente el 10% de las mujeres, en algún momento de su vida se someterán a una evaluación quirúrgica por una masa anexial o sospecha de una neoplasia ovárica, con una frecuencia anual de de 60,000 escisiones de masas anexiales en los Estados Unidos.⁹

La mayoría de las masas anexiales prevalentes en la población generalmente son benignas con un pequeño porcentaje de pacientes portadoras de una neoplasia ovárica maligna. Sin embargo, uno de los principales objetivos en la evaluación diagnóstica inicial de una masa anexial es el de excluir un proceso maligno, lo cual está estrechamente relacionado con el objetivo de diferenciar la masa anexial que requiere un tratamiento quirúrgico inmediato de las que solo requieren manejo médico u observación.

EVALUACIÓN INICIAL DE LAS PACIENTES CON MASAS ANEXIALES.

Existen varios criterios que ayudan al médico hacia un diagnóstico preciso e incluyen los siguientes componentes en la evaluación de una masa anexial como son: edad, antecedentes familiares y personales, hallazgos de la exploración física y los resultados de estudios de imagen y laboratorio.

EDAD

Es posible que la edad de la paciente sea el primer factor a considerar cuando se identifica una masa anexial, principalmente las de origen ovárico, ya que la frecuencia de distintas entidades se presenta con mayor frecuencia en un grupo de edad que en otro (Tabla 2).

La edad es el factor de riesgo independiente más importante para cáncer epitelial de ovario. Es poco frecuente antes de los 40 años de edad y su incidencia y mortalidad se incrementa enormemente después de la menopausia, con una edad promedio al diagnóstico de 60 años y una mayor frecuencia a los 70 años (57 casos/100,000 mujeres). El riesgo de presentar cáncer de acuerdo a la edad de la paciente, se estima que es de 1 en 2500 a los 40 años, de 1 en 1500 a los 50 años, de 1 en 600 a los 60 años y de 1 en 400 a los 70 años.¹⁰

En general el cáncer de ovario epitelial tipo I es mucho más común en mujeres jóvenes que el tipo II. Los tumores de los cordones sexuales estromales y los tumores de células germinales son más comunes en mujeres jóvenes premenopáusicas. Cuando el cáncer se presenta en una paciente joven, este generalmente es un cáncer epitelial tipo I o un subtipo no epitelial (de los cordones sexuales estromales o de células germinales)⁹. (Tabla 2)

De acuerdo a lo anterior, sobre la base de la función reproductiva, las mujeres pueden ser divididas en los siguientes periodos: infancia, etapa reproductiva, premenopausia y posmenopausia.

Recién nacidos e infancia

Al analizar el tipo y la frecuencia de masa anexiales por edad, la frecuencia de masa ováricas en prepúberes es del 2 al 5%. En los recién nacidos predominan los quistes funcionales, secundario a la presencia de hormonas maternas. Estos quistes funcionales presentan regresión en los primeros meses de vida extrauterina.

Tabla 2. Neoplasias ováricas benignas y malignas más frecuentes: Edad media de presentación y su frecuencia.

Neoplasia ovárica	Edad media	% de todas las neoplasias ováricas	Frec. en relación al origen celular	% de presentación en estadio I	Sobrevida a 5 años
- Epitelial		60%			
- Benigno	45		50-80		
- Borderline	48		15-20	90	95
- Maligno	63		5-30		
- Tipo I (Bajo grado)	43		10	90	75
- Tipo II (alto grado)	60		90	25	30
- Células germinales		28			
- Teratoma quístico maduro o quiste dermoide	30		98		
- Células germinales malignas (Teratoma inmaduro, disgerminoma)	16-20		2	60-70	90
- Cordones sexuales estromales		10			
- Fibroma o fibrotcoma (benignos)	46		78		
- Tumor de células de la granulosa (Maligno)	46		12	83-87	90
- Otros		2			

Después de este periodo de estímulo por las hormonas maternas y hasta la pubertad, en que el ovario entra en un estado de reposo, cualquier masa anexial debe plantear la presencia de una tumoración benigna o maligna. Casi todas las

neoplasias ováricas que se originan en este grupo etario son de células germinales y requieren ser exploradas quirúrgicamente. Generalmente estas lesiones son menores de 1 cm pero pueden llegar a medir hasta 10 cm o más.

En la adolescencia cuando se da el inicio de los ciclos menstruales, el diagnóstico diferencial de una masa anexial se amplía, ya que este periodo el ovario se vuelve funcional con respuesta cíclica a las hormonas hipofisarias para el desarrollo de un folículo y un ovulo maduro. Casi todas las masas anexiales en adolescentes son quistes funcionales (relacionados con la función ovárica) aunque las neoplasias continúan siendo una posibilidad que debe ser considerada.³

Adolescencia

La neoplasia más frecuente en el grupo de adolescentes son los tumores de células germinales, principalmente el teratoma quístico benigno o quiste dermoide, los cuales generalmente son de crecimiento lento y que pueden llegar a medir 5 a 10 cm diámetro promedio. En el 15 al 20% de los casos los teratomas pueden llegar a ser bilaterales. Contiene estructuras provenientes de las tres capas germinativas (endodermo, mesodermo y ectodermo) por lo cual es frecuente el hallazgo de pelo, grasa, hueso, dientes y en ocasiones tejido nervioso y tiroideo (struma ovarii). Otros tumores de células germinales de comportamiento maligno como el disgerminoma y el teratoma inmaduro son menos frecuentes.³

Es frecuente encontrar quistes que se originan en remanentes embrionarios mesonéfricos de los

ovarios y salpinges, los cuales generalmente son benignos, de aspecto quístico con pared delgada y no contienen elementos sólidos.

En este grupo en pacientes que ya han iniciado su vida sexual, ante la presencia de una masa anexial, es importante descartar la presencia de un embarazo ectópico.³

Edad fértil

En pacientes en edad fértil el origen de una masa anexial es frecuentemente el ovario y de tipo fisiológico. Las neoplasias ováricas más frecuentes son los cistadenomas seguidos por los teratomas. En este grupo de edad es frecuente el diagnóstico de endometriosis por lo que ante una masa anexial se debe descartar la presencia de un endometrioma. Así mismo en este grupo de edad se debe descartar la presencia de un embarazo ectópico, haciendo énfasis en la presencia de antecedentes como enfermedad pélvica inflamatoria, ectópico previo, cirugía tubaria y utilización de técnicas de reproducción asistida.

Otra patología que debe descartarse ante una masa anexial es la presencia de un leiomioma, por ser frecuentes en mujeres de edad reproductiva (hasta un 30 % de las pacientes en este grupo de edad tienen leiomiomas).

La torsión de un masa anexial, principalmente del ovario debe pensarse ante una paciente con dolor en la que se ha descartado un embarazo ectópico. Estas pacientes presentan un quiste de ovario que debido a su tamaño y posición hacen que el ovario se rote, con el dolor característico que aumenta y disminuye hasta que se hace

constante por la torsión completa del ovario. En este caso el flujo arterial permanece pero no así el drenaje venoso que lo que ocasiona ingurgitación y dolor. Si no es tratada rápidamente puede terminar en isquemia y necrosis del ovario, que requerirá de una ooforectomía en caso de no recuperarse la circulación del ovario.

A medida que aumenta la edad de la paciente aumenta el riesgo de un proceso maligno, aunque este es raro antes de los 40 años, si embrago debe considerarse en un pacientes en que se detecta una masa anexial.¹¹

También deben considerarse en este grupo etario, ante una masa anexial la posibilidad de que se trate de una causa no ginecológica como el riñón pelviano.

En un estudio¹² de 427 pacientes sometidas a laparoscopia por una masa anexial el diagnóstico laparoscópico más frecuente fue el quiste simple, siguiéndole en frecuencia el quiste dermoide (teratoma quístico maduro) (Tabla 3).

Perimenopausia y postmenopausia

En pacientes *premenárrquicas y postmenopáusicas*, el hallazgo de una masa anexial se considera anormal y requiere evaluación inmediata.

En pacientes perimenopáusicas y postmenopáusicas, las masas anexiales que se presentan generalmente son benignas, pero la incidencia de un proceso maligno aumenta con la edad. Pocas veces se observan quistes funcionales o fisiológicos en pacientes durante la postmenopausia, debido a que el ovario ya ha dejado de funcionar.

Tabla 3. Diagnóstico laparoscópico en 427 pacientes manejadas por una masa anexial (Metler L y cols. 2002).

Diagnóstico	N	%
Quiste simple	242	57.0
Quiste dermoide	46	10.5
Endometrioma	30	7.0
Quiste mucinoso	13	3.0
Hidrosalpinx	14	3.0
Fibroma	5	1.0
Quiste para-ovárico	3	1.0
Embarazo ectópico	8	2.0
Quiste torcido de ovario	3	1.0
Cáncer de ovario	2	0.5
Tumor borderline	2	0.5
Adherencias ováricas	50	11.5
Otro diagnóstico	9	2.0

El riesgo global de tumor ovárico maligno es de aproximadamente un 13% en premenopáusicas y se incrementa a un 45% en pacientes postmenopáusicas.¹³

Por lo que, cualquier masa palpable en pacientes posmenopáusicas requiere exploración quirúrgica por la posibilidad de un tumor ovárico principalmente de origen epitelial en esta población.⁹

HISTORIA CLÍNICA

En pacientes con masas anexiales es crucial realizar una buena historia clínica en la que se interroge sobre:

Antecedentes familiares

La incidencia de Ca de ovario en pacientes sin antecedentes familiares del mismo es de 1 en 70

(1.4%). En cambio para pacientes con antecedentes familiares de primer grado, el riesgo es de 3-4 veces mayor que el de la población general.

Se ha demostrado que existe una probabilidad del 50% en pacientes con síndromes hereditarios dominantes y estas pacientes tienen un riesgo del 3-10% de tener uno de las tres formas del síndrome de Ca de ovario hereditario:

1. Síndrome sitio específico (desarrollan la enfermedad 10-20 años más jóvenes que las pacientes sin historia familiar);
2. Síndrome de Ca de ovario-Ca de mama y,
3. Síndrome de Lynch (Historia familiar de Ca de colon no polipósico asociado con historia de cáncer de mama, endometrio u ovario).

En estos tipos de cáncer de ovario se encuentran frecuentemente mutaciones del gen BRCA1 (probabilidad del 85 % de desarrollar Ca de mama y 45% de Ca de ovario) y BRCA2 (solo incrementa la probabilidad de desarrollar Ca de ovario pero menos pronunciado que el BRCA1)

En pacientes con síndrome de Ca de Ovario y con mutaciones del gen BRCA1, se realizan exploraciones recto-vaginales, determinación de Ca-125 y USGTV anualmente hasta la edad de 35 años o cuando presente paridad satisfecha. En ese momento se recomienda realizar ooforectomía profiláctica bilateral, aunque todavía estos criterios no están firmemente establecidos.

Dolor abdominal:

Tipo, duración, localización y relación con el ciclo menstrual. Ya que en pacientes premenopáusicas puede tratarse de ruptura folicular si se presenta a la mitad del ciclo. Si se presenta posterior al coito sugiere ruptura de un quiste ovárico o bien sugerir endometriosis. Si el dolor se presenta de manera súbita y se acompaña de náusea y vómito puede sugerir la torsión de una masa anexial. Si el dolor es unilateral y se tiene una prueba de embarazo positiva puede tratarse de un embarazo ectópico. Si este dolor se acompaña de una masa anexial, fiebre y sensibilidad a la movilidad del cérvix, es probable que la paciente presente una complicación de la enfermedad pélvica inflamatoria (piosalpinx o absceso tubo-ovárico).

Historia menstrual

Las alteraciones menstruales son parte importante de la historia clínica ya que la dismenorrea o la menorragia sugieren la presencia de miomas uterinos. Así mismo es importante establecer en que día del ciclo se encuentra la paciente, ya que una paciente que acude a la mitad del ciclo y se le encuentra una masa anexial, lo más probable es que se trate de un folículo o quiste folicular. En cambio si se encuentra a final del ciclo menstrual lo más probable es se trate de un quiste del cuerpo lúteo. Si se trata de una paciente que presenta ciclos menstruales irregulares y ovarios aumentados de tamaño lo más probable es que se trate de un síndrome de ovarios poliquísticos. Se debe interrogar sobre el uso de métodos anticonceptivos, ya que las usuarias presentan un riesgo

muy bajo de desarrollar quistes funcionales (efecto anovulatorio).

Historia sexual

Las pacientes con múltiples parejas sexuales tienen un mayor riesgo de presentar una enfermedad pélvica inflamatoria y por lo tanto desarrollar una masa anexial compatible con piosalpinx o un absceso tubo-ovárico.

El sangrado en pacientes premenárquicas acompañado de una masa anexial sólida, sugiere la presencia de un tumor de células germinales. En la paciente posmenopáusica con una masa anexial es necesario interrogar sobre signos y síntomas de afección a otros órganos y sistemas (mamas, aparato gastrointestinal y genitourinario) como posibles fuentes de enfermedad metastásica. Se debe interrogar sobre antecedentes familiares de cáncer, principalmente los que tiene una base hereditaria como el de mama, ovario, endometrio y colon.

EXPLORACIÓN FÍSICA

A toda paciente en la que se sospeche la presencia de una masa anexial se le debe realizar una exploración física completa, con énfasis sobre los signos de neoplasia e infección para establecer el origen de la masa anexial. Y buscar intencionadamente:

Presencia de nódulos linfáticos periféricos.

Ascitis o derrames pleurales.

Explorar las mamas: establecer si la masa anexial no es una metástasis de un tumor primario de la mama.

Características de la masa anexial: ya sea por exploración bi-manual y rectovaginal en la cual se determine el tamaño, localización, movilidad, sensibilidad y consistencia de la masa anexial (Tabla 4).

Tabla 4. Características clínicas de bajo y alto riesgo de las masas anexiales a la exploración física.

BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
Tamaño < 10 cm	Tamaño > 10 cm
Unilateral	Bilateral
No dolor	Si Dolor
Móvil	Fija
Ascitis ausente	Ascitis presente
Quística	Sólida

En pacientes premenopáusicas con una masa anexial compleja, es importante resaltar otros hallazgos a la exploración bi-manual y rectovaginal como nodularidad de los fondos de saco, dolor a la palpación de ligamentos útero-sacros lo cual pudiera indicar endometriosis y la masa anexial un endometrioma, sin embargo el hallazgos de una masa anexial fija, de consistencia dura, acompañada de ascitis en una paciente post-menopáusica indican muy probablemente una tumoración maligna.

AUXILIARES DIAGNÓSTICOS

Estudios de imagen

Lamentablemente, aun con la historia clínica y la exploración física realizadas lo más cuidadosamente posible, la etiología o la naturaleza precisa de la masa anexial continua siendo muy incierta.

Aun en situaciones muy especiales como en el caso de las pacientes con obesidad mórbida que acuden en busca de atención por molestias abdominales inespecíficas e incremento de su circunferencia abdomino-pélvica. Es en estos casos donde la exploración física se realiza con mucha dificultad y es preciso orientar el diagnóstico basándose más en los hallazgos de estudios de imagen como la ultrasonografía, tomografía axial computada y la resonancia magnética.³

Ultrasonido.

Actualmente se considera la técnica diagnóstica más útil para evaluación de una masa anexial. El ultrasonido transvaginal (USG-TV) permite evaluar ciertos parámetros de interés de la masa anexial como: tamaño, número de lóculos, presencia de papilas o excrecencias dentro de la masa, densidad (sólida o quística) y medir el índice de pulsatilidad y resistencia de la vascularidad de la masa anexial. Los hallazgos (Tabla 5) que sugieren malignidad son:^{14,15} Múltiples lóbulos, Septos gruesos (mayores de 3 mm y mayor de 3 en número), Proyecciones papilares, nódulos o áreas sólidas dentro de la masa Grosor de la pared.

Utilizando estos hallazgos se han construido ciertos índices con la finalidad de precisar si la masa anexial es benigna o maligna. Este sistema de puntuación en un estudio,¹⁶ permitió distinguir las masas anexiales benignas de las malignas con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 83 %, un valor predictivo positivo de 37 % y un valor predictivo negativo del 100 %.

Tabla 5. Características de bajo y alto riesgo al Ultrasonido transvaginal de las masas anexiales.

BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
Tamaño ≤ 7 cm	Tamaño > 7 cm
Volumen	
Postmenopáusicas: < 10 cm ³	> 10 cm ³
Premenopáusicas: < 20 cm ³	> 20 cm ³
Unilateral	Bilateral
Quística	Sólida o compleja
Menos de tres lóculos	Más de tres lóculos
Septos delgados: menor de 3mm y menor de 3 en número	Septos gruesos e irregulares: mayor de 3mm y de 3 en número
Sin papilas intraquísticas	Papilaridad o proyecciones titulares complejas.
Cápsula delgada	Cápsula gruesa
Ascitis ausente	Ascitis presente
IP < 1.0	IP > 1.0
IR: >0.7	IR < 0.7

Tamaño de la masa anexial

Varios puntos de corte han sido utilizados para el tamaño de la masa sobre el cual esta debe ser considerada sospechosa de malignidad. En la paciente postmenopáusica (no es el motivo de esta revisión), la cual esta en mayor riesgo de padecer cáncer de ovario en comparación con la población embarazada, una masa anexial de 5 cm es utilizada como punto de corte. Sin embargo, aun en pacientes de mayor edad, una tamaño estricto de

la masa ha sido cuestionado, si la apariencia de la masa es quística simple, sin ningún otro hallazgo adicional.

De hecho en mujeres mayores de 50 años de edad, puede haber un 69% de casos de resolución espontánea de estas masas quísticas simples, uniloculares menores de 10 cm de diámetro y con baja o nula probabilidad de desarrollar cáncer, a menos de que se encontrara otro dato adicional de malignidad además del tamaño de la masa, como un septo o un componente sólido.

En un estudio que incluyó 600 pacientes premenopáusicas con masas quísticas uniloculares, solo 7 de ellas fueron malignas y ninguno de estas masas malignas fue menor de 7.5 cm.

Por lo que se ha sugerido, que en pacientes premenopáusicas con masas anexiales quísticas simples menores de 10 cm sean manejadas solamente con observación y esta recomendación se hace más firme cuando estas masas anexiales son menores de 7 cm.

Una vez que se identifica otro factor de riesgo adicional al tamaño de la masa, el clínico debe elevar su grado de sospecha. Sin embargo ninguna característica única puede ser considerada patognomónica de malignidad. De hecho, la mayoría de las masas ováricas definidas sonográficamente como "complejas" son benignas. Por esta razón, se sugiere que el término "complejo" sea evitado al describir una masa anexial ya que no es informativo y puede ser erróneo.

Cuando los hallazgos sonográficos se combinan con la realización de flujometría Doppler se

mejora la especificidad,¹⁴ sin embargo estos estudios no se han podido reproducir debido a que no se han establecido con certeza los puntos de cortes para los índices Doppler. La mayoría de los autores considera como punto de corte para el Índice de Pulsatilidad (IP) de menos de 1.0 y para el Índice de resistencia (IR) un punto de corte de 0.4 a 0.7 para sugerir malignidad.¹⁴

Tomografía Computada y Resonancia Magnética

Otros estudios de imagen como la Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) no se utilizan de manera rutinaria en la evaluación de las masas anexiales, sino posterior a un estudio de ultrasonido. La (TC) es mejor para evaluar la localización de metástasis, por su capacidad de evaluar hígado, epiplón, mesenterio y región para-aórtica. Su limitante es su incapacidad para detectar lesiones tempranas menores de 2 cm de diámetro. En lo que respecta a la (RM), ya sea simple o contrastada, proporciona imágenes anatómicas basadas en las diferencias existentes en las propiedades magnéticas de los distintos tejidos. A diferencia de la TC, la RM no utiliza radiación ionizante por lo que es muy útil para la evaluación de masas anexiales en pacientes embarazadas. Aunque es más eficaz que la TC para la evaluación de los tejidos blandos, ya que proporciona un mejor contraste, no se considera el estudio ideal para obtener imágenes de las estructuras anexiales, ya que el intestino, el músculo y las estructuras adyacentes tiene señales similares a las del ovario; por otra parte es un estudio

que tiene una mayor costo que la ultrasonografía y no se recomienda en la evaluación inicial de una masa anexial.

Sin embargo, estas modalidades pueden tener un papel en ciertas indicaciones; por ejemplo la RM distingue diferencias sutiles en las señales tisulares y da una anatomía más detallada que el ultrasonido en escala de grises y ofrece la capacidad de caracterizar patología pélvica no anexial, lo que da como resultado una mayor especificidad (87%) que el ultrasonido

EVALUACIÓN DE LABORATORIO

Marcadores tumorales

Los estudios de laboratorios más útiles en la evaluación de una masa anexial son (Tabla 6):

- a. Sub Unidad Beta de Gonadotropina Coriónica (Beta-hGC).
- b. Biometría hemática completa con diferencial.
- c. CA-125.
- d. Deshidrogenasa Láctica (DHL).
- e. Antígeno Carcinoembrionario (ACE).
- f. Alfafetoproteína (AFP).
- g. Enolasa Neurona Específica (ENE).

La Gonadotropina coriónica es útil para descartar un embarazo ectópico y la BHC para diagnóstico diferencial de enfermedades infecciosas como un piosalpinx o absceso tubo-ovárico.

En pacientes premenáuricas o adolescentes cuando existe una alta posibilidad de tumores de células germinales está indicado realizar la determinación de DHL, Beta-hGC, y la AFP.³ (Tabla 6)

CA-125

Ningún marcador ha mostrado ser suficientemente sensible o específico para contribuir al diagnóstico de cáncer epitelial de ovario.

El CA-125 es una excepción, la cual se ha estudiado extensamente, cuyos punto de corte se han establecido a ser de 35UI/ml, aunque estos niveles o mayores pueden ser encontrados en el 1% de la población normal.

Todos los tejidos derivados del epitelio celómico producen el antígeno CA-125 y los niveles séricos de este antígeno se encuentran elevados en el 80% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario.¹⁷

El CA-125 es expresado por una gran cantidad de tejidos normales y patológicos de origen Mulleriano, por lo que se considera un determinante antigénico de condiciones benignas y malignas originada de esos tejidos; dentro de las condiciones benignas de origen ginecológico que causan su elevación están el embarazo, miomas, adenomiosis, tumores de ovario, endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria y en enfermedades no ginecológicas como enfermedad hepática, peritonitis no maligna y derrames pleurales. Además un CA-125 elevado puede ser encontrado en otras condiciones malignas como Cáncer de páncreas, Colon, Pulmón y Mama.

Como se comentó previamente el antígeno CA-125 se encuentra elevado en el 80% de todas las pacientes con Ca Seroso del ovario, pero únicamente en el 50% de las pacientes con estadio I de la enfermedad.¹⁸

El antígeno tiene una baja especificidad, especialmente en mujeres premenopáusicas. En premenopáusicas con una masa anexial, el valor predictivo positivo para un punto de corte de 65 UI/ml de CA-125 fue del 49%, incrementándose la especificidad y el valor predictivo positivo conforme se eleva el punto de corte, así como también se eleva en la población postmenopáusica.¹⁹

La sensibilidad también es muy baja en cáncer epitelial en estadio temprano ya que se encuentra elevado únicamente en el 50% del cáncer epitelial seroso estadio I y no es común que se eleve en cáncer de ovario no epitelial como en los tumores de células germinales y estromales, así como tampoco en los tumores epiteliales no serosos (mucinosos).

Por lo que se recomienda con el propósito de incrementar la sensibilidad en la detección de un proceso maligno en un programa de detección realizar su determinación seriada.²⁰⁻²²

Su utilidad es mayor en pacientes posmenopáusicas, con una masa anexial sospechosa diagnosticada por ultrasonido, en las cuales un nivel mayor de 65 UI/ml tiene un valor predictivo positivo del 97%.²³ Otra utilidad es en el seguimiento de pacientes tratadas por Ca de Ovario para evaluar respuesta a tratamiento.²⁴

OTROS BIOMARCADORES: PROTEOMICA

Una gran variedad de proteínas séricas identificadas han sido consideradas que tienen un papel potencial en la detección de cáncer ovárico ya sea solas o en combinación con el CA-125. La

tecnología proteómica también ha sido investigada para determinar si un perfil de proteínas séricas podría ser utilizado para distinguir entre pacientes con cáncer y masas anexiales benignas.³

OVA1

En septiembre de 2009 la Food and Drug Administration (FDA por su siglas en inglés) aprobó una prueba sérica llamada OVA1 (un índice de pruebas multivariado),” como un adjunto para la toma de decisiones en mujeres de 18 años o más en quienes se está planeando una cirugía por una masa anexial”.²⁵

Tabla 6. Marcadores tumorales en tumores epiteliales y germinales de ovario.

	AFP	HGC	DHL	CA125	ENE
DISGERMINOMA		+	+	+	+
SEN. ENDODERM.	+			+	
T. INMADURO	+	+		+	
MIXTO	+	+		+	
CORIOCARCINOMA		+			
EMBRIONARIO	+	+			
EPITELIAL				+	

La prueba combina los resultados separados de 5 proteínas séricas utilizados como marcadores así como la ilusión del estado menopausia en una puntuación numérica entre 0 y 10 para indicar la probabilidad de que la masa anexial sea benigna o maligna. Antes de decidir su aprobación la FDA revisó un estudio de 516 pacientes, incluyendo 269 evaluados por ginecólogos no oncólogos, comparando el índice multivariado con los resultados quirúrgicos.²⁶

Cuando este índice multivariado se combinó con la información prequirúrgica como los estudios de imagenología y de laboratorio, los resultados del índice multivariado permitieron identificar más pacientes que podrían beneficiarse de la referencia al oncólogo que los identificados solo por la información prequirúrgica. Es importante enfatizar que este índice no está aprobado para la detección de cáncer de ovario y no está diseñado para reemplazar el juicio clínico. Los estudios confirmatorios están en proceso. Este índice multivariado tiene un costo en los Estados Unidos (aun no se encuentra disponible en México) de 650 dólares y debe ser considerado cuando se estén tratando de decidir entre distintas pruebas diagnósticas.

Otros bio-marcadores como la Gonadotropina coriónica humana (hGC), la deshidrogenasa láctica (DHL) y la alfa-feto-proteína pueden estar elevadas en pacientes con una neoplasia de células germinales, sin embargo la inhibina A y B pueden elevarse en pacientes con tumores de las células de la granulosa del ovario.

EVALUACION E INTERPRETACION DIAGNOSTICA DEL RIESGO DE MALIGNIDAD DE LA MASA ANEXIAL

Tener una certeza diagnóstica pre-operatoria es esencial para el manejo posterior de una paciente con una masa anexial. Las consecuencias de una pobre certeza diagnóstica incluyen selección inadecuada de pruebas subsecuentes, pobre interpretación de los resultados y finalmente un

diagnóstico y tratamiento inadecuados. La probabilidad de que exista un proceso maligno puede ser refinada utilizando factores de riesgo clínicos, genéticos y epidemiológicos en conjunto con el índice diagnóstico multivariado. Los casos de muy bajo riesgo clínico identificados con una masa anexial de complejidad moderada en los estudios de imagen pueden no requerir mayor evaluación. Sin embargo los casos de riesgo clínico intermedio con los mismos hallazgos en los estudios de imagen pueden requerir evaluación posterior para optimizar la sensibilidad diagnóstica o una posible intervención quirúrgica.

Es por lo anterior que las masas anexiales de acuerdo a sus características de riesgo basados en los hallazgos clínicos y en los estudios de imagen y laboratorio, las podemos dividir en bajo, mediano y alto riesgo.

Masas anexiales de bajo riesgo para malignidad

Si la probabilidad previa (Clínica; Tabla 4) y los estudios de imagen (Tabla 5) demuestran una masa anexial con una baja probabilidad de malignidad, se deben evitar los estudios adicionales con baja especificidad.

Estas pruebas se asocian con una alta tasa de falsos positivos sin una mejoría sustancial en la sensibilidad; más sin embargo, los resultados falsos positivos llevan a los clínicos a solicitar estudios confirmatorios que son costosos y estresantes para las pacientes. Por lo que, el uso no juicioso de la determinación del antígeno CA-125, considerado de bajo costo y no invasivo, con una

muy baja especificidad en el escenario de una masa anexial de bajo riesgo como en una mujer premenopáusicas, puede ser costoso sin añadir claridad al diagnóstico.

Masa anexial de riesgo intermedio

Quizá los casos más desafiantes para la toma de una decisión final son las masas anexiales de riesgo intermedio de malignidad. Existe una gran cantidad de entidades clínicas con las cuales se debe realizar diagnóstico diferencial ante la presencia de una masa anexial de riesgo intermedio. Sin embargo la mayoría de las masas indeterminadas serán de etiología benigna y un pequeño subgrupo de ellas serán malignas.

Para una decisión clínica óptima en este escenario, es esencial entender la certeza de la probabilidad previa y la certeza inherente de la prueba diagnóstica a utilizar.

Una gran proporción de masas anexiales de riesgo intermedio son de etiología benigna y una prueba con mayor especificidad permite establecer hasta que punto la evaluación podría obviar la necesidad de un procedimiento quirúrgico, que de otra manera se realizaría con fines puramente diagnósticos. En el caso de malignidad, sin embargo ello podría ofrecer algo más que “esperar y observar” con evaluaciones seriadas de ultrasonido.

En pacientes bien seleccionadas, la ultrasonografía tridimensional o la resonancia magnética que presentan una mejor especificidad y valor predictivo negativo comparado con la ultrasonografía bidimensional, por lo que pueden ser de

gran utilidad en la evaluación inicial de pacientes con una masa anexial de riesgo intermedio. Además, los marcadores tumorales, como el CA-125, puede ser indicado selectivamente, especialmente en la población postmenopáusicas en quienes la especificidad es más alta. Así mismo la evaluación quirúrgica puede ser considerada como una opción si el riesgo de malignidad justifica la cirugía.

Masas anexiales de alto riesgo

En el escenario de una masa anexial de alto riesgo en donde es muy probable que se requiera una intervención activa si se confirma el diagnóstico, se requieren pruebas diagnósticas con un alto valor predictivo negativo. Si existe un riesgo suficientemente alto, puede no ser necesario realizar pruebas adicionales y el clínico deseara proceder con estudios más relevantes para la planeación quirúrgica o referirla a un oncólogo ginecológico.

TRATAMIENTO

Cuando se esté considerando el manejo de una paciente con una masa anexial, es de utilidad considerar si es de riesgo bajo, intermedio o alto basado en la evaluación clínica y los estudios diagnósticos (imagenología y laboratorio). Aunque las definiciones aceptadas para determinar la probabilidad que una masa anexial sea de bajo, intermedio y alto riesgo para malignidad no existen actualmente, los clínicos deben valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio cuando se estén

considerando límites apropiados para una intervención quirúrgica en cualquier individuo. Es necesario enfatizar que el límite para una intervención quirúrgica es relativo y el riesgo de un retardo en el diagnóstico debe ser valorado en contra de los riesgos ya sean personales o financieros de sobre-tratar una paciente dada

MANEJO NO QUIRURGICO DE UNA MASA ANEXIAL DE BAJO RIESGO DE MALIGNIDAD.

Una masa anexial asintomática que tiene baja probabilidad de ser maligna (menos del 1%) puede ser manejada sin intervención. En mujeres con masas benignas sospechosas en quienes se elige un manejo no quirúrgico, se recomienda realizar un seguimiento a intervalos regulares con evaluaciones clínicas, estudios de imagen y de laboratorio.^{27,28}

El propósito de un protocolo de seguimiento es detectar una enfermedad prevalente que fue pasada por alto por pruebas diagnósticas poco sensibles, con el propósito de identificar lesiones benignas que pueden progresar en algunos casos a ser biológicamente significantes (transición a cáncer) y para ayudar a evitar sobre-tratamientos de lesiones biológicamente insignificantes (quistes de ovario funcionales, inactivos, benignos).

Existen pocos datos que comparen específicamente el tiempo o algún otro método de seguimiento en mujeres con masas anexiales que son manejadas sin un tratamiento quirúrgico.

En ausencia de evidencia sobre cuando decidir sobre las opciones de seguimiento, el propósito

de un protocolo de seguimiento debe ser analizado en el contexto de las entidades que entra en el diagnóstico diferencial y los resultados que se esperan.

Los quistes simples de ovario tienen un riesgo muy bajo de anidar un proceso maligno (menos del %). Si un quiste de ovario simple representa una neoplasia benigna (quistes de inclusión o funcionales) el potencial biológico y la historia natural del quistes simple de ovario ha sido caracterizada a través de estudios morfológicos, de epidemiología molecular y seguimiento con observación a intervalos regulares con pruebas de detección (imagen y laboratorio). En punto central a discutir en un debate sobre el manejo no quirúrgico de un quiste de ovario unilocular es si el cáncer epitelial de ovario se origina de un evento de *novo* o representa la transición de un quiste epitelial benigno pre-existente.

Si un quiste epitelial de ovario benigno representa una lesión precursora o de alguna manera indica un mayor riesgo de malignidad, entonces el punto límite para decidir una intervención quirúrgica para una masa anexial quística simple dada podría ser enormemente influenciada por esta asociación.

A través del estudio de las características histológica y genética de neoplasia ováricas epiteliales y de ovarios normales obtenidos de mujeres de alto riesgo con antecedentes familiares de cáncer ovárico familiar, no se ha demostrado que las inclusiones serosas, la pseudo-estratificación epitelial, la metaplasia y los quistes de ovario epitelial benignos representan lesiones precursoras para

un cáncer de ovario. Solo el cáncer epitelial *borderline* probablemente representa un precursor del carcinoma epitelial tipo I (de bajo riesgo y que se presenta frecuentemente en pacientes jóvenes) (Tabla 2).^{29,30}

Así mismo la remoción quirúrgica de un quiste de ovario simple persistente no se asocia con una reducción en la frecuencia de muertes esperadas por cáncer ovárico con relación a otros tipos de cáncer y que el manejo no quirúrgico (solo observación) de un quiste de ovario unilocular menor de 10 cm no se asocia con evidencia de transformación maligna en periodo de observación prolongados.³⁰

Aunque la duración y métodos de seguimiento así como el punto límite en el cual decidir una intervención es variable, se recomienda que el seguimiento de mujeres con un quiste ovárico unilocular sea realizado con ultrasonografía cada 3 a 6 meses en conjunto con la determinación seriada del antígeno CA-125.^{27,28,30}

Los protocolos que utilizan la repetición de estudios ultrasonográficos cada 3 a 6 meses parecen ser igualmente seguros ya que los cánceres identificados durante el seguimiento son raros (8 menos del 1%).

Aunque ya se sabe que la vigilancia se suspende cuando ocurre la desaparición de un quiste ovárico uniloculado durante el seguimiento, todavía no está bien establecido cuando detener o incrementar los intervalos de seguimiento con estudios de imagen en una paciente en quien el quiste ovárico simple uniloculado se ha mantenido esta-

ble en tamaño y características morfológicas o incluso ha disminuido de tamaño en las evaluaciones de seguimiento.

Sin embargo si el propósito del seguimiento es detectar casos prevalentes de cáncer que fue pasado por alto por pruebas muy poco sensibles más que monitorizar una posible progresión de una lesión benigna a una neoplasia maligna, entonces una serie limitada de pruebas diagnósticas repetidas debería incrementar la sensibilidad diagnóstica de la prueba para excluir de manera seguirá un proceso maligno con una confiabilidad aceptable.

Aunque no existen guías bien establecidas sobre este aspecto, en la opinión de un autor, uno o dos ultrasonidos realizados a intervalos de 3 a 6 meses dan una sensibilidad diagnóstica suficiente para el seguimiento de un quiste ovárico simple unilocular que es estable o disminuye de tamaño.³ Las determinaciones seriadas del antígeno CA-125 pueden ser consideradas si otros indicadores clínicos sugieren un mayor riesgo de malignidad. Las pacientes evaluadas con esta estrategia pueden tener temores y concepciones erróneas acerca del seguimiento, por lo que es importante darle información clara y consistente, quizás reforzada con material audiovisual, para reafirmarle lo que se le ha informado sobre la biología de su quiste de ovario y la seguridad de este plan clínico de seguimiento y con ello darle tranquilidad y confianza.

En caso de un cambio morfológico importante durante el seguimiento, puede ser necesaria la intervención quirúrgica. Desafortunadamente, el

umbral (límite) para definir lo que es un cambio morfológico importante no existe. Cuando se están estableciendo expectativas de una interpretación de los intervalos de seguimiento, es necesario considerar la historia natural de los quistes de ovario uniloculares definidos por estudios de seguimiento con ultrasonido tanto en mujeres pre y postmenopáusicas.

Manejo de masas anexiales en mujeres en edad reproductiva

Las masas anexiales en este grupo etario representan generalmente quistes funcionales o fisiológicos los cuales involucionan en un periodo variable de tiempo, frecuentemente en un promedio de 3 meses.

En este grupo de pacientes es conveniente dividir las masas anexiales en quísticas y no quísticas, ya que la mayoría de las masas quísticas simples (50-90%) se resuelven espontáneamente dentro de los dos ciclos menstruales siguientes.³¹ El manejo médico no ofrece ninguna ventaja sobre la observación sin intervención. Los anticonceptivos orales, utilizados durante tanto tiempo, no tienen ninguna utilidad para el manejo y resolución de quistes funcionales, aunque pueden ser de utilidad para el manejo del dolor e irregularidades menstruales asociadas y ayudar en la interpretación de los estudios de imagen, al suprimir la ovulación.^{32,33}

Las indicaciones para someter a una paciente a tratamiento quirúrgico incluyen:

- a. Tamaño mayor de 8-10 cm.
- b. Crecimiento en dos exploraciones subsecuentes (Clínica y ultrasonográfica).
- c. Dolor.
- d. Preocupación personal y familiar.
- e. Falla en resolverse espontáneamente.
- f. Hallazgo incidental durante un procedimiento quirúrgico diferente (Histerectomía).

En todos los casos se recomienda aplicar los principios de la cirugía oncológica, aún para los casos de apariencia benigna ya que una tercera parte de los tumores malignos tienen apariencia benigna.³⁴

Los quistes gigantes deben de ser removidos completos y colocados en una endobolsa donde se aspiran, cuidando de no derramar líquido para facilitar su extracción.

En el caso de masas no quísticas (sólidas o complejas) la mayoría de los autores recomiendan la laparotomía, ya que la laparoscopia puede dar falsos negativos en la identificación de tumores malignos en una tercera parte de las pacientes. Hasta donde sea posible en mujeres en edad reproductiva jóvenes, se debe de realizar quistectomía. No se recomienda la punción del quiste por su alta tasa de recurrencias.

En premenopáusicas la anexectomía es una opción aceptable.³⁵ En los endometriomas la exéresis de la cápsula tiene mejores resultados en cuanto a recurrencia que la coagulación de la pared.

Manejo en pacientes postmenopáusicas

Lo mismo sucede para el manejo de masas anexiales en postmenopáusicas, en las cuales el estándar ha sido el manejo por laparotomía exploradora para asegurar una exposición adecuada de un posible cáncer de ovario. A finales de los años 80's se ha cuestionado este abordaje ya que algunas series han observado una alta tasa de masas benignas en este grupo de pacientes (hasta un 75% de estas masas son histológicamente benignas).^{36,37}

En este grupo de pacientes está contraindicado realizar quistectomías, por lo que en todos los casos se debe realizar ooforectomía con biopsia transoperatoria y el ovario contralateral debe de ser removido si existen antecedentes familiares y si la paciente desea su remoción.

En un gran estudio de seguimiento de 4 años de duración con vigilancia ultrasonográfica, 54 % de los quistes identificados inicialmente permanecieron sin cambios durante el seguimiento y 34% se resolvieron espontáneamente en un 1 año.²⁸ Aunque un 12% desarrollaron cambios morfológicos, no hubo ningún caso de cáncer invasor identificado que fuera atribuido al quiste unilocular inicialmente identificado.

Sin embargo, una incidencia del 8 al 12% anual de nuevos quistes simples fue documentado en mujeres postmenopáusicas, lo que consistente con lo publicado previamente en la literatura.³⁸ Estos hallazgos sugieren que un protocolo de seguimiento que utiliza estudios de imagen en múltiples intervalos puede incrementar la probabili-

dad de una intervención quirúrgica sin mejora necesariamente la capacidad diagnóstica, lo cual se relaciona con el objetivo final primario: detección del cáncer de ovario.

MASA ANEXIAL DE RIESGO INTERMEDIO PARA MALIGNIDAD (POSIBLE INTERVENCIÓN QUIRURGICA)

En mujeres en las que se detecta una masa anexial de riesgo intermedio para malignidad basados en su riesgo basal y los resultados de las pruebas de detección iniciales, es necesario realizar un mayor escrutinio para valorar el riesgo de una intervención quirúrgica comparado con observación y vigilancia.

En estas pacientes existe un riesgo de malignidad que no debe ser pasado por alto (mayor al 1%) y debe ser estratificado basado en una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo clínicos basales y los resultados de las pruebas diagnósticas.

La mayoría de las masas anexiales de complejidad sonográfica intermedia son de origen benigno y frecuentemente son endometriomas, quistes hemorrágicos, hidrosalpinx y teratomas benignos. Sin embargo una pequeña proporción de estas masas anexiales serán malignas.

El riesgo potencial de un proceso maligno y las consecuencias de un retardo en el diagnóstico y una posible intervención quirúrgica de una patología significativa, si como los costos y la morbilidad potencial asociada con la cirugía si esta se realiza únicamente con propósitos diagnósticos, necesita ser considerado.

Cuando se está manejando una masa anexial de riesgo intermedio, el temor de un retardo en el diagnóstico de cáncer de ovario influye en la toma de decisiones. Por lo tanto, es adecuado entender las consecuencias potenciales del retardo en el diagnóstico.

Las tasas de cura de una cáncer de ovario son mucho más altas cuando este se detecta en etapas tempranas; por lo que un retardo en el diagnóstico de un estadio I del cáncer de ovario no es deseable, particularmente en el caso de un cáncer epitelial de ovario.

Sin embargo, es difícil diagnosticar un cáncer de ovario en etapa I, ya que la mayoría de ellos (79%) se encuentra en etapas avanzadas cuando ya han dado metástasis a otros órganos.³⁹

En cambio todos los tumores borderline que se identifican se encuentran en etapas tempranas, por lo que se debe conocer las diferencias en la biología de estas dos entidades y entender que los programas de detección no son capaces de detectar masa con una biología indolente y que son relativamente estables.

Así mismo las dificultades existentes para detectar el cáncer de ovario tipo II confinado al ovario han llevado a diseñar estudios clínicos con el objetivo de intentar estimar la historia natural preclínica del carcinoma seroso del ovario.

El cáncer de ovario tipo II parece originarse como un evento de *novo* mas que la transformación maligna de una lesión benigna precursora; sin embargo, se estima que el 90% de la enferme-

dad confinada al ovario (y por lo tanto la oportunidad de detección temprana) ocurre en una lesión con dimensiones menores de 0.9 cm.⁴⁰

Aun si esta lesión ya ha metastizado, se asume que el diagnóstico de cáncer de ovario epitelial en un momento temprano en el tiempo y con una menor masa tumoral mejorará la tasa de éxito del tratamiento. Sin embargo, la magnitud del efecto en la sobrevida con esta detección temprana de un cáncer invasor no se encuentra completamente definida.³⁹

En mujeres con masas benignas, existe también un beneficio teórico de la escisión quirúrgica en la usencia de síntomas, entre las que se pueden incluir, la prevención de un cuadro agudo que requiere una intervención quirúrgica de urgencia. Una de las condiciones más común es la torsión anexial (frecuentemente asociada con neoplasias benignas, como el cistadenoma y el teratoma). Otra puede ser la ruptura espontanea de un quiste (como un teratoma quístico maduro un endometrioma).

Las consecuencias potenciales de la torsión ovárica y la ruptura de un quiste, como la hemorragia y la peritonitis química en caso del teratoma, se encuentran bien descritas en la literatura.

En el escenario de la ruptura espontanea de un teratoma quístico maduro, la fuga de material sebáceo puede dar como resultado una peritonitis química dramática, aunque esto no es frecuente que ocurra cuando la ruptura ocurre durante el manejo quirúrgico en el cual se tiene el cuidado

de aspirar todo este material y evitar que se disemine a toda la cavidad abdominal.⁴¹

Realmente estos eventos son raros entre las mujeres con una masa anexial benigna, el riesgo real de torsión y ruptura espontánea atribuibles a una masa anexial se desconoce debido a que no se conoce la prevalencia real de las masas anexiales.

Sin embargo, en el caso de quiste dermoide del ovario, la tasa de ruptura iatrogénica intraoperatoria reportada del 15% al 28% y la peritonitis asociada reportada en la literatura exceden por mucho el riesgo de ruptura espontánea.⁴¹

Aunque las neoplasias epiteliales benignas no parecen incrementar el riesgo de carcinoma epitelial del ovario, el teratoma quístico maduro y el endometrioma son entidades benignas que se asocian con un riesgo de transformación maligna del 0.17 al 1%, en las pacientes que se someten a cirugía por estas indicaciones.⁴²

Sin embargo, se desconocen el riesgo real de una transformación maligna entre las mujeres con estas condiciones y el impacto global de la escisión quirúrgica con propósitos preventivos.

MASA ANEXIAL DE ALTO RIESGO PARA MALIGNIDAD (REQUIERE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA Y REFERENCIA AL ONCOLOGO)

Las masas anexiales sospechosas de malignidad por los hallazgos clínicos, de imagen y marcadores tumorales requieren exploración quirúrgica. Se ha demostrado que la sobrevida es ma-

yor en pacientes con cáncer de ovario cuyo tratamiento inicial fue manejado por gineco-oncólogo comparado con el de un ginecólogo general.^{43,44}

Por otra parte, el realizar una segunda intervención por una estadificación quirúrgica inicial inadecuada o una citorreducción tiene costos y morbilidad sustanciales.

Para facilitar una evaluación inicial adecuada, el Colegio y la Sociedad de Oncólogos Ginecológicos han publicado unas guías para la referencia de mujeres con masas pélvicas que tienen altas probabilidades de ser un cáncer de ovario.

Estas guías incluyen la siguiente lista de indicadores, que de estar presente en una mujer postmenopáusica requieren ser referidas al Oncólogo Ginecólogo:

- a. Nivel elevado de CA-125
- b. Ascitis
- c. Masa pélvica nodular o fija
- d. Evidencia de metástasis abdominal o a distancia
- e. Historia familiar de cáncer de ovario o mama en uno o más familiares de primer grado
- f. CA-125 mayor de 200 UI/mL

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE UNA MASA ANEXIAL

Morbilidad y mortalidad quirúrgica

Ante cualquier decisión con respecto a decidir realizar una cirugía anexial para el manejo de una masa anexial, debe entenderse el riesgo de morbilidad y mortalidad secundaria a la cirugía. Los

riesgos de morbilidad y mortalidad quirúrgica están influenciados por una gran cantidad de variables como las características de la paciente, edad, co-morbilidades, tipo de abordaje quirúrgico (laparoscopia o laparotomía), extensión del procedimiento quirúrgico realizado y el diagnóstico (carcinoma o patología benigna)

En Estados Unidos, el riesgo de mortalidad global identificado en casos de abordaje laparoscópico puede variar del 0.2 al 2.3% durante el manejo de una masa anexial; las tasas de riesgo de mortalidad son más altas para laparotomía, variando de un 0.6 al 14%.⁴⁵

Aunque el riesgo de mortalidad identificado para laparoscopia parece ser bajo, las complicaciones operatorias como hemorragia, lesión a órganos y conversión a laparotomía se reportan en el 1.7 al 22% de las mujeres sometidas a laparoscopia por una masa anexial.⁴⁵

Extensión de la cirugía

Si se decide llevar a cabo un procedimiento quirúrgico, entonces el abordaje y extensión del procedimiento deben ser considerados cuidadosamente para disminuir el riesgo de morbilidad.

Tratamiento laparoscópico

Para muchos el manejo quirúrgico tradicional de las masas anexiales ha sido la laparotomía exploradora, aunque en las últimas dos décadas, con los avances en las técnicas laparoscópicas, se ha dado un incremento en la utilización de la laparoscopia en cirugía ginecológica.

La principal preocupación con el abordaje laparoscópico para el manejo de la masa anexial es el riesgo de estar tratando un cáncer de ovario. Con los métodos de diagnóstico más recientes como la utilización del antígeno CA-125, el ultrasonido transvaginal, incluyendo el ultrasonido Doppler y las biopsias intra-operatorias por congelación, el tratamiento laparoscópico de las masas anexiales se considera seguro, ofreciendo a las pacientes una disminución en el riesgo de morbilidad, mortalidad y costos sin afectar la atención de la minoría de pacientes con masas anexiales malignas.

Una de las principales ventajas del manejo laparoscópico de las masas anexiales, es evitar la laparotomía y el sobretratamiento, además de los beneficios ya conocidos de la laparoscopia como menor estancia hospitalaria, recuperación más rápida, disminución del dolor postoperatorio, menor formación de adherencias y menor costos para la paciente y el hospital. Ya que la mayoría de las masas anexiales son benignas, con una frecuencia de malignidad en premenopáusicas del 7-13% y del 8-45% en postmenopáusicas. La incidencia de cáncer de ovario no sospechado al momento de la laparoscopia es del 0.04%.⁴⁶

Un diagnóstico de certeza al momento de la cirugía es la clave para el manejo exitoso de las masas anexiales en mujeres en edad reproductiva. Los indicadores más confiables de malignidad son la combinación de la exploración laparoscópica y las biopsias transoperatorias,⁴⁷ aunque se ha reportado una discrepancia del 3% entre las biopsias transoperatorias por congelación con el diagnóstico histopatológico final. Por lo tanto, aunque

la laparoscopia es segura y confiable para el diagnóstico y tratamiento de masa anexiales, siempre hay que tener en mente los principios de la cirugía oncológica.

Cáncer de ovario

Las indicaciones de laparoscopia en pacientes con cáncer de ovario son:

- a. Estadificación.
- b. Laparoscopia de segunda mirada.

La laparoscopia es muy atractiva para estadificar un cáncer de ovario, debido a la magnificación, ya que se puede explorar completamente la cavidad peritoneal. En manos experimentadas la laparoscopia puede ser una opción para estadificar un cáncer de ovario sin afectar el resultado.³⁶

Pero aun la laparoscopia debe ser considerada únicamente en estudios bien diseñados. En lo que respecta a la laparoscopia de segunda mirada, este es el método más certero para evaluar el estado de la enfermedad en pacientes que han sido sometidas a estadificación y han recibido quimioterapia.

Riesgos de la laparoscopia en el manejo de las masas anexiales

- a. Falla para reconocer una masa maligna.
- b. Incapacidad para proceder a una laparotomía si se detecta un cáncer y por lo tanto retardo del tratamiento.
- c. Ruptura y derrame del contenido del quiste.
- d. Metástasis en los sitios de los puertos.
- e. Diseminación intraperitoneal del tumor.

El principal riesgo es el manejo inadecuado del cáncer de ovario, ya que se ha reportado hasta un retardo del tratamiento de 4 semanas posterior al diagnóstico inicial, lo cual puede alterar desfavorablemente el resultado.³⁴

El derrame del contenido de una masa quística es un problema tanto en la laparoscopia como en la laparotomía tratándose de condiciones benignas o malignas. Por los ejemplos mencionados anteriormente, para el manejo de cistadenomas mucinosos (pseudomixoma peritoneal) y teratoma quístico benigno (peritonitis). El derrame de líquido de un quiste maligno cambia la estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) de un Estadio Ia a Ic, sin embargo algunos estudios no han encontrado que este cambio en la estadificación afecte la tasa de recaídas o el pronóstico ya que la sobrevivida a 5 años para paciente con estadio I de cáncer de ovario es similar en paciente con y sin ruptura intraoperatoria del quiste, sin embargo la ruptura espontánea si afecta la sobrevivida, por lo que se recomienda hasta donde sea posible evitar la ruptura y derrame del líquido del quiste (Tabla 7).^{48,49}

Las metástasis de los sitios del puerto han sido reportadas tanto con laparotomía como con laparoscopia, la cual se ha dado en el 1% aproximadamente después de laparotomía y del 1-2% después de laparoscopia.⁵⁰ El mecanismo es la contaminación directa por el procedimiento quirúrgico durante la extracción del tumor. Otro mecanismo propuesto es la influencia que pueda tener el CO₂ utilizado para insuflación, aunque esto únicamente se ha observado en estudios de animales

y estos modelos no son aplicables a los humanos.⁵¹

Cistectomía comparada con ooforectomía

La elección entre cistectomía ovárica y ooforectomía está en función de varios factores entre los que se incluyen el diagnóstico preoperatorio, edad de la paciente, deseo de fertilidad futura y la presencia de síntomas.

En lesiones de bajo riesgo, como el cistadenomas, el teratoma maduro benigno o un endometrioma, la preservación ovárica mediante una cistectomía es un procedimiento razonable, especialmente en pacientes premenopáusicas.

En el caso de una masa anexial de riesgo intermedio para malignidad en la cual el diagnóstico de un proceso maligno no puede ser excluido, se debe evaluar el riesgo de ruptura del quiste y el consecuente cambio de estadificación del tumor (de la a Ic) con el beneficio potencial de la preservación del ovario afectado y la afectación en la sobrevida a 5 años por el cambio de estadificación. Tabla 7. Sobrevida a 5 años libre de enfermedad en pacientes con cáncer de ovario Estadio Ia y Ic.

RUPTURA	N	Sobrevida a 5 años libre de enfermedad % (DE)
No	859	83.3 (1.4)
Antes de la cirugía	122	70.2 (4.6)
Durante la cirugía	89	71.6 (4.8)
Desconocido	475	75.4 (5.4)

En mujeres postmenopáusicas se recomienda la salpingo-ooforectomía unilateral con biopsia transoperatoria por congelación es una conducta

aceptable como abordaje inicial y el procedimiento definitivo será dictado por el resultado de la biopsia transoperatoria.

CONDUCTA A SEGUIR EN CASO DE UN OVARIO CONTRALATERAL NORMAL

En la mujer premenopáusica, la remoción quirúrgica de un ovario contralateral normal tiene una reducción mínima en el riesgo de desarrollar cáncer en el futuro y además existen varios argumentos clínicos a favor de la preservación del ovario contralateral normal.

Además de los beneficios conocidos sobre el impacto en la calidad de vida de la preservación de la función ovárica y de los efectos de la menopausia quirúrgica en el riesgo de mortalidad global subsecuente asociada al incremento en el riesgo cardiovascular y la fractura de cadera.⁵²

La preservación del ovario contralateral es deseable en el caso de una masa unilateral benigna o un proceso bilateral benigno susceptible de ser manejado con cistectomía. No parece existir un beneficio oncológico apreciable de remover ovario en mujeres premenopáusicas con un tumor de células germinales, estromal o epitelial borderline estadio I.⁵³⁻⁵⁵

CERTEZA DIAGNOSTICA DE LA BIOPSIA TRANSOPERATORIA POR CONGELACION

La decisión de realizar o no un procedimiento más extenso (exéresis del ovario contralateral, histerectomía, omentectomía, etc) generalmente recae en el diagnóstico histopatológico de una

biopsia transoperatoria con cortes por congelación.

El diagnóstico de certeza de una biopsia por congelación ha sido muy estudiada y generalmente tiene una sensibilidad y especificidad aceptables, por no decir perfectas en lesiones benignas bien documentadas.⁵⁶

La certeza diagnóstica de la biopsia por congelación para distinguir una masa benigna de un tumor borderline es del 95% comparado con el diagnóstico final de patología benigna, incrementándose a un 98% en la distinción entre un tumor benigno y uno maligno.

Sin embargo, esta fue considerablemente menor para la distinción entre un tumor borderline y uno maligno; con una concordancia entre la biopsia con cortes congelados y el estudio final en únicamente 51% de los casos.

También existe una baja certeza diagnóstica en el caso de los tumores mucinosos si como en masas anexiales demasiado grandes.⁵⁷

Lo anterior debe ser considerado cuando se solicite un estudio transoperatorio con cortes por congelación para determinar una conducta operatoria. El dialogo directo con el personal del servicio de patología proporciona un intercambio más detallado de la información que puede ser de utilidad para las partes involucradas.

Por último hay que enfatizar que la identificación de una enfermedad en estadios tempranos, especialmente en mujeres premenopáusicas; y la necesidad de estratificar el riesgo de estas pacientes con una masa anexial de riesgo elevado

basado en todos los indicadores clínicos disponibles.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66.
2. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingham SL, Terplan MS, Cline KE, et al. Management of adnexal mass. Evidence report/technology assessment No. 130. AHRQ Publication No. 06-E004. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2006.
3. Liu JH, Zanotti KM, Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol* 2011;117:1413–28. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821c62b6
4. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, Cohn DE, Kauff ND, Duska LR, et al. SGO White paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* 2010;119:7–17.
5. Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol* 2004;22:1315–27.
6. Brown PO, Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer; defining the target for early detection. *PLoS Med* 2009;6:e1000114.
7. Curtin J.P. Management of the adnexal mass. *Gynecol. Oncol* 1994;55: S42-46.
8. Russell DJ. Masas Anexiales. Detección y evaluación. En: *Imágenes en ginecología*. Fleisher AC, Javitt MC, Jeffrey RB, Jones HW. (Eds) Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 1997, pp:41-46.
9. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. 7th ed. St. Louis (MO): Mosby; 2007.

10. Surveillance epidemiology and end results. SEER incidence statistics: ovarian carcinoma. Available at: <http://seer.cancer.gov/statistics>. Accessed April 25, 2011.
11. Goodman MT, Howe HL, Tung KH, Hotes J, Miller BA, Coughlin SS, et al. Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States, 1992–1997. *Cancer* 2003;97: 519–23.
12. Mettler L, Schollmyer T, Doshi P, Lehmann-Wiltenbrock E, Hohn A, Moharram AE. Laparoscopic management of cystic adnexal masses. *Gynaecological Endoscopy* 2002;11: 261–265.
13. Koonings, P.P., K. Campbell, D.R. Mishell, Jr. & D.A. Grimes.. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet. Gynecol* 1989;74: 921-926.
14. Kurjak, A., I. Zalud & Z. Afirevic.. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J. Ultrasound. Med* 1991;10: 295-297.
15. 15.- Mettler L. The cystic adnexal mass: patient selection, surgical techniques and long-term follow-up. *Current Opinion Obstet Gynecol* 2001;13:389-397.
16. Sassone, A., I. Timor-Tritch, A. Artner, *et al.* Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet. Gynecol* 1991;78: 7-11.
17. Bast RC Jr, Klug TL, St. John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883–7.
18. Jacobs, I., A.P. Davies, J. Bridges, *et al.* Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA125 measurement and ultrasonography. *Br. Med. J* 1993;306: 1030-1032.
19. Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT, Zurawski VR Jr, Podratz KC, Stanhope CR, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:341–6.
20. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, Rosenthal AN, Oram DH, Knapp RC, et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003;21(10 Suppl):206s–10s.
21. Menon U, Skates SJ, Lewis S, Rosenthal AN, Rufford B, Sibley K, et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 7919–26.
22. Lu KH, Skates SJ, Bevers TB, Newland W, Moore RG, Leeds L, et al. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):5003.
23. Brooks SE. Preoperative evaluation of patients with suspicious ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55: 80-90.
24. Meyer T, Rustin GSJ. Role of tumor markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000;82: 1535-1538.
25. U.S. Food and Drug Administration. FDA news release: FDA clears a test for ovarian cancer. Available at: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm_182057.htm. Retrieved September 15, 2010.
26. Ueland F, DeSimone C, Seamon L, Ware R, Goodrich S, Podzielinski I, et al. The OVA1 test improves the preoperative assessment of ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2010;116:S23.

27. Castillo G, Alcazar JL, Jurado M. Natural history of sonographically detected simple unilocular adnexal cysts in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 2004;92: 965–9.
28. Greenlee RT, Kessel B, Williams CR, et al. Prevalence, incidence, and natural history of simple ovarian cysts among women 55 years old in a large cancer screening trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:373.e1–9.
29. Scully RE. Early de novo ovarian cancer and cancer developing in benign ovarian lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49(Suppl):S9 –15.
30. Poels LE, Powell De, DePriest PD, Gallion HH, Hunter JE, Kryscio RJ, et al. Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;47:53–7.
31. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25–40 years old. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:345–50.
32. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub3.
33. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Ricci E, Crosignani PG. Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions. A review. *Contraception* 1998;57:11–8.
34. Maiman M, Seltzer V, Boyce J. Laparoscopic excision of ovarian neoplasms subsequently found to be malignant. *Obstet Gynecol* 1991;77: 563-765.
35. Mettler L, Jacobs V, Brandenburg K, Jonat W, Semm K. Laparoscopic management of 641 adnexal tumors in Kiel Germany. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8: 74–82.
36. Childers JM., Nasser A, Surwit EA. Laparoscopic management of suspicious adnexal masses. *Am. J Obstet Gynecol* 1996;175: 1171-1179.
37. Shalev, E, Eliyahu S, Peleg D, Tsabar A.. Laparoscopic management of adnexal cystic masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;83: 594-596.
38. Van Nagell JR Jr, DePriest PD, Ueland FR, DeSimone CP, Cooper AL, McDonald JM, et al. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer* 2007;109:1887–96.
39. artridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, Williams C, Xu JL, Church TR, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2009;113:775–82.
40. Brown PO, Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer; defining the target for early detection. *PLoS Med* 2009;6:e1000114.
41. Kondo W, Bourdel N, Cotte B, Tran X, Botchorishvili R, Jardon K, et al. Does prevention of intraperitoneal spillage when removing a dermoid cyst prevent granulomatous peritonitis? *BJOG* 2010;117:1027–30.
42. Erzen M, Rakar S, Klančnik B, Syrjänen K, Syrjänen K, Klančar B. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol* 2001;83:100–8.
43. Elit L, Bondy SJ, Paszat L, Przybysz R, Levine M. Outcomes in surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87:260–7.
44. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves

- survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:589–98.
45. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingham SL, Terplan MS, Cline KE, et al. Management of adnexal mass. Evidence report/technology assessment No. 130. AHRQ Publication No. 06-E004. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2006.
46. Hulka JT, Parker WH, Surrey MW, et al.. American Association of Gynecologists and Laparoscopists Survey of management of ovarian masses in 1990. *J Reprod Med* 1992;**37**: 599-602.
47. Nezhat, FR, Nezhat CH, Welander CE, Benigno B. Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;**167**: 790-796.
48. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*1990;**75**: 263-272.
49. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357:176-182.
50. Childers JM, Aqua KA, Surwit EA, et al.. Abdominal wall tumor implantation after laparoscopy for malignant conditions. *Obstet. Gynecol* 1994; **84**: 765-769.
51. Canis M, Botchorishvilli R, Wattiez A, et al. Cancer and laparoscopy, experimental studies: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;**91**: 1-9.
52. Teplin V, Vittinghoff E, Lin F, Learman LA, Richter HE, Kuppermann M. Oophorectomy in premenopausal women: health-related quality of life and sexual functioning. *Obstet Gynecol* 2007;109(2 Pt 1):347–54.
53. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180–9.
54. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;55(3 Pt 2): S62–72.
55. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007;10:25:2928 –37.
56. Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI, Stein AT, Bozzetti MC, Zelmanowicz A, et al. Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:192–202.
57. Geomini PM, Zuurendonk LD, Bremer GL, de Graaff J, Kruitwagen RF, Mol BW. The impact of size of the adnexal mass on the accuracy of frozen section diagnosis. *Gynecol Oncol* 2005;99:362–6.