

Massa anexial: diagnóstico e manejo

Número 1 – Julho de 2020

A Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para prática clínica.

PONTOS-CHAVE

- Massas anexiais ocorreram em mulheres de todas as faixas etárias e sua etiologia e frequência variam de acordo com a idade.
- A maior parte das massas anexiais são benignas, assintomáticas e diagnosticadas incidentalmente, podendo ser candidatas a uma conduta expectante.
- O diagnóstico diferencial entre massas tumorais benignas e malignas é fundamental.
- Os painéis de biomarcadores não são suficientes para a avaliação inicial de uma massa anexial.
- A ultrassonografia transvaginal é a propedêutica mais eficaz para a avaliação de uma massa anexial.
- Em caso de malignidade, o câncer de ovário é neoplasia de pior prognóstico e deve ser tratado rapidamente e em centro de referência em oncologia.
- Pacientes com câncer de ovário tratadas por um ginecologista oncológico apresentam melhor prognóstico.

RECOMENDAÇÕES

- A ultrassonografia transvaginal (USTV) é a propedêutica mais eficaz para a avaliação de uma massa anexial.
- Os cistos ovarianos suspeitos devem ser avaliados pelo CA125 sérico e nova USTV.
- Tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) não são recomendadas na avaliação inicial de massas anexiais.
- O extravasamento do conteúdo do cisto deve ser evitado no pré e intraoperatório.
- As biópsias por congelamento para o diagnóstico intraoperatório de uma massa anexial suspeita são recomendadas quando disponíveis.
- Em casos de confirmação de malignidade na histologia, durante ou após a laparoscopia diagnóstica, deve ser realizado um relatório médico cirúrgico, se possível com inclusão das imagens, com encaminhamento para um centro de referência em oncologia para tratamento adequado.
- Considere a salpingectomia oportunística (no momento da ligadura tubária ou histerectomia) como uma cirurgia de baixo risco e eficaz para profilaxia de câncer de ovário.

CONTEXTO CLÍNICO

As massas tumorais originárias dos ovários, tubas uterinas e estruturas em torno desses órgãos são denominadas massas anexiais. Ocorrem em mulheres de todas as idades e sua etiologia e frequência variam de acordo com a idade. A massa anexial pode advir de alterações funcionais ou fisiológicas, processos inflamatórios, endometriose e de tumor benigno e maligno. O diagnóstico diferencial de uma condição não ginecológica também deve ser realizado.⁽¹⁾ A real incidência de massas anexiais na população em geral é desconhecida, já que a maioria é assintomática e não diagnosticada. Elas geralmente são detectadas no exame clínico ou por meio de métodos de imagem. Apesar de menos comum, uma massa anexial pode apresentar sintomas como dor aguda ou intermitente.⁽¹⁾

A incidência e a mortalidade por câncer ovariano permaneceram estáveis nas últimas três décadas e representam a principal causa de morte por neoplasia maligna do trato genital feminino em países desenvolvidos.⁽²⁾ A literatura não embasa o rastreamento de rotina para o câncer ovariano na população em geral e nenhuma sociedade médica recomenda essa conduta atualmente.⁽³⁾

O diagnóstico de massa anexial em mulheres com sintomas pélvicos ou incidental é frequente na prática ginecológica e frequentemente apresenta dilemas de diagnóstico e manejo.⁽¹⁾ O principal foco no manejo de massas anexiais é a exclusão de malignidade. A caracterização dos achados de malignidade por imagem – USTV ou RM – é fundamental, pois mulheres com câncer ovariano devem preferencialmente ser tratadas

em centros de referência em oncologia o mais rápido possível. As taxas de falso-negativos são incomuns e massas anexiais benignas podem ser candidatas a conduta expectante ou cirurgia conservadora em hospitais não especializados em oncologia⁽⁴⁾

COMO DIFERENCIAR DOENÇA BENIGNA DE DOENÇA MALIGNA?

Estimar o índice de risco de malignidade é essencial na avaliação de uma massa anexial. A definição baseia-se nas características da imagem, idade, história pessoal e familiar oncológica, sintomas, achados no exame clínico e níveis de marcadores tumorais.⁽²⁾ As pacientes são classificadas como alto ou baixo risco de malignidade (Quadro 1). Atenção específica deve ser dada aos fatores de risco ou de proteção para malignidade, avaliados na anamnese, como sintomatologia compatível com neoplasia maligna, história familiar de câncer de ovário, intestino ou mama.^(5,6) O exame clínico completo, incluindo avaliação do *performance status*, índice de massa corporal, linfonodos superficiais palpáveis e avaliação do linfedema nas pernas, é útil para caracterizar a paciente. O exame clínico do abdômen pode evidenciar sinais sugestivos de malignidade, como ascite, massa palpável abdominopélvica, mobilidade, combinados com suas relações anatômicas com o útero, bexiga e retossigmoide avaliados pelo exame vaginal.⁽⁵⁾ A imagem e os exames laboratoriais podem esclarecer a etiologia suspeita de uma massa pélvica. O teste de gravidez em mulheres em idade reprodutiva é obrigatório.⁽¹⁾

Quadro 1. Estratificação de risco de massas anexiais

Característica	Alto risco	Baixo risco
Idade	>50 anos	<50 anos
História familiar	Presente	Ausente
Sintomas	Persistentes e múltiplos	Ausentes
Achados do exame clínico	Massa grande, fixa e irregular, evidência de ascite ou metástase	Não sugestivos de alto risco
Marcadores tumorais	Elevados	Normais
Achados ultrassono-gráficos	≥10 cm, septação espessa, multilocular, ecogenicidade aumentada e/ou mista e/ou componente sólido, excrescência papilar presente	<10 cm, septação ausente ou fina (1-2 mm), unilocular, hipocogênico, homogêneo, excrescência papilar ausente

IDADE

A idade é um fator de risco independente significativo para malignidade ovariana na população em geral, com aumento significativo na incidência após a menopausa. A frequência do câncer ovariano aumenta

consideravelmente com a idade, sendo relativamente rara antes dos 50 anos.⁽²⁾ Apesar do risco mais elevado de malignidade em mulheres na pós-menopausa que na pré-menopausa, a maioria das massas anexiais em mulheres na pós-menopausa são neoplasias benignas, como os cistoadenomas. Cistos simples e hemorrágicos em mulheres em idade reprodutiva são quase sempre fisiológicos.⁽⁷⁾ Os cistos simples em mulheres na pós-menopausa também são comuns e sem repercussões clínicas.⁽⁷⁾ Devem ser realizados testes adequados para exclusão do câncer ovariano em mulheres na pós-menopausa com sintomas inespecíficos nos 12 meses anteriores, compatíveis com a síndrome do intestino irritável, sintomas gastrointestinais inespecíficos, perda de peso inexplicada e aumento do volume abdominal. Isso é particularmente verdadeiro em mulheres com mais de 50 anos de idade ou histórico familiar significativo de câncer de ovário, intestino ou mama.⁽⁵⁾

CONTEXTO PESSOAL E FAMILIAR

Nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, raça caucasiana, infertilidade primária e endometriose são fatores que contribuem para um maior risco de câncer ovariano.⁽¹⁾ No entanto, o fator de risco pessoal mais importante para esse tipo de câncer é uma forte história pessoal ou familiar de câncer de mama ou de ovário, já que os indivíduos podem ser portadores de mutações deletérias em genes relacionados a esses dois tipos de câncer. A maioria dos cânceres ginecológicos é esporádica, mas 10%-18% dos casos de câncer ovariano têm um padrão hereditário atribuído a mutações em um dos genes BRCA.⁽⁸⁾ As mutações BRCA1 e BRCA2 oferecem um risco de 39%-46% e 11%-27%, respectivamente, de desenvolvimento do câncer ovariano ao longo da vida.⁽⁹⁾ Outros genes além do BRCA1 e BRCA2 também estão relacionados ao câncer ovariano.⁽¹⁰⁾ Até os 70 anos de idade, mulheres com síndrome de Lynch têm um risco estimado de 5%-10% para câncer ovariano.⁽¹⁾ Se o histórico pessoal ou familiar indicar alto risco de predisposição hereditária para câncer de mama e ovário, um geneticista deve ser consultado.

Sintomas e exame clínico

Pacientes com massas anexiais sintomáticas, principalmente climatéricas, têm maior risco de malignidade.⁽²⁾ O câncer ovariano apresenta sintomas inespecíficos nos 12 meses anteriores, similares aos da síndrome do intestino irritável, sintomas gástricos inespecíficos, fadiga e perda de peso inexplicada. Mais especificamente, sinais de infiltração ou compressão podem ser observados com o aumento do volume abdominal, levando a dor pélvica, alterações nos hábitos intestinais, sangramento uterino anormal e sensação de bexiga cheia. O aparecimento desses sintomas geralmente é súbito, recente e persistente.^(10,11) Embora o exame clínico tenha baixa sensibilidade para detectar massas

anexiais, ele pode fornecer alguns critérios para diferenciar lesões benignas e malignas (Quadro 2).

Quadro 2. Sintomas e achados no exame clínico sugestivos de malignidade

Sintomas	Achados do exame clínico
Dor (pélvica, abdominal ou lombar), empachamento, aumento do volume abdominal, sintomas múltiplos, sintomas persistentes	Emagrecimento, massa anexial grande, massa fixa com irregularidades, presença de nodulações na reflexão retouterina, ascite, implante na cicatriz umbilical (sinal de Sister Mary Joseph), edema de membros inferiores

IMAGEM

A USTV é a maneira mais eficaz de avaliar uma massa ovariana.^(1,6) TC, RM e PET não são recomendadas na avaliação inicial de massas anexiais. O tamanho e a composição da massa (cística, sólida ou mista), sua bilateralidade, bem como a presença ou ausência de septações, nódulos murais, excrescências papilares ou líquido livre na pelve, devem ser avaliados pela USTV. A USTV com Doppler colorido pode ser útil para avaliar as características vasculares das lesões na pelve.⁽¹⁾ Os aspectos morfológicos presentes na USTV sugestivos de malignidade são: (1) paredes e septos irregulares e espessos; (2) projeções papilares; (3) lesões sólidas; (4) ecogenicidade moderada no ultrassom.

Grandes massas ovarianas e extraovarianas devem ser avaliadas pela abordagem combinada de USTV e transabdominal.⁽⁶⁾ A avaliação morfológica do risco de câncer ovariano é melhor quando associada aos achados do Doppler colorido.⁽¹²⁾ Os exames de TC, RM e PET devem ser evitados como primeira linha da avaliação de massas anexiais^(1,6), mas essas outras modalidades de imagem podem ser úteis em lesões complexas.⁽⁶⁾ Caso a ultrassonografia seja inconclusiva para caracterizar cistos ovarianos, a RM pode ser a opção de segunda linha de exame de imagem.^(5,12) A TC é a melhor abordagem para suspeita de doença extraovariana ou para descartar essa possibilidade.⁽¹²⁾

O grupo IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis*) padroniza critérios para classificação de massas anexiais de acordo com as características da superfície ovariana, presença de septos, vegetação papilar, parede do cisto e vascularização. O grupo IOTA propôs dois sistemas para estimar o risco de malignidade em massas anexiais. De acordo com “*The Simple Ultrasound Rules*”, as massas são classificadas como benignas, malignas e inconclusivas, e no modelo “ADNEX” é utilizado um ponto de corte de 10% na predição de malignidade.⁽¹³⁾ Os sistemas têm sensibilidade de 92% e 96,5% e especificidade de 96% e 71,3%, respectivamente, para massas benignas e malignas.⁽¹⁴⁾ Enfatizamos que nenhum desses instrumentos deve ser utilizado para rastreamento de

câncer ovariano, mas somente para encaminhamento para centros de referência para tratamento.⁽¹⁵⁾

MARCADORES TUMORAIS SÉRICOS

Marcadores tumorais podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com exames de imagem e informações clínicas para o diagnóstico diferencial de massas anexiais. O marcador sérico pode ajudar na definição de risco de malignidade e de necessidade de cirurgia.⁽¹⁾

Em 80% dos carcinomas ovarianos, a glicoproteína transmembrana CA125 está elevada, principalmente em tumores avançados.⁽¹⁶⁾ Esse marcador tumoral é o mais utilizado para diferenciar massas anexiais benignas e malignas. As taxas de sensibilidade do CA125 para diferenciar condições benignas e malignas variam de 61% a 90%, as taxas de especificidade variam de 71% a 93% e os valores preditivos positivo e negativo variam de 35% a 91% e 67% a 90%, respectivamente.⁽¹⁷⁾ O CA125 está elevado em menos da metade das mulheres com carcinoma ovariano inicial e pode estar elevado em mulheres com doenças pré-menopáusicas benignas, incluindo condições fisiológicas, endometriose, gravidez e menstruação.⁽¹⁸⁾ Os níveis de CA125 não devem ser usados isoladamente para determinar a malignidade da massa anexial. Embora um valor muito alto possa auxiliar no diagnóstico, um valor médio não exclui o câncer de ovário, dada a natureza inespecífica desse teste.⁽⁵⁾

Não é necessário realizar uma avaliação de CA125 sérico em todas as mulheres na pré-menopausa com um cisto ovariano simples diagnosticado por ultrassom.⁽⁶⁾ No entanto, naqueles casos em que o CA125 for superior a 200 unidades/mL, é recomendada a avaliação conjunta com oncologia ginecológica.⁽⁶⁾

A HE4 (proteína 4 do epidídimo humano) é uma proteína envolvida na maturação espermiática que aumenta em alguns tipos de neoplasias ovarianas e tem sido utilizada no diagnóstico diferencial de massas anexiais.⁽¹⁹⁾ Além das neoplasias malignas, outros fatores influenciam as concentrações séricas de HE4. Podem ocorrer variações pela idade, tabagismo e doença renal crônica, mas não devido ao ciclo menstrual, contraceptivos e endometriose, mostrando a utilidade desse marcador.^(20,21) Lactato desidrogenase (LDH), α -fetoproteína (α -FP) e hCG devem ser solicitados somente entre mulheres jovens, com menos de 40 anos e massa ovariana complexa devido à possibilidade de tumores de células germinativas.⁽⁶⁾

TESTES MULTIMODAIS

A eficácia do uso de painéis de biomarcadores combinados com a avaliação clínica e radiológica para a distinção entre massas anexiais benignas e malignas foi estudada.⁽¹⁾ Embora o uso desses painéis de biomarcadores não seja recomendado na avaliação ini-

cial de massas anexiais, eles podem ajudar a avaliar quais pacientes podem se beneficiar de encaminhamentos para atendimento especializado.⁽¹⁾ Atualmente, não há evidências suficientemente fortes para recomendar um teste específico.

O algoritmo de índice de risco de malignidade (IRM) combina o valor dos níveis séricos de CA125, ultrassom e *status* da menopausa. É usado para avaliar o risco de malignidade e calculado usando a seguinte fórmula: $IRM = U \times M \times CA125$ (U = escore, M = *status* da menopausa, níveis séricos de CA125), atribuindo valor 1 quando a US apresentar apenas um achado anormal e valor 3 quando mais de um achado anormal for identificado, assim como atribui-se valor 1 para *status* pré-menopausal e valor 3 para *status* pós-menopausal. Ao fator CA125, atribui-se o valor absoluto.⁽²²⁾ Ao usar o ponto de corte 200 no IRM, a sensibilidade e a especificidade do método são de 85% e 97%, respectivamente. Pacientes com valores maiores que 200 têm risco 42 vezes maior de câncer do que pacientes com um IRM de 0,15. Uma revisão sistemática de estudos de diagnóstico concluiu que o IRM é o mais eficaz para estimar o risco de câncer ovariano entre mulheres com massas anexiais.⁽⁶⁾

O uso mais frequente do HE4 é na avaliação do risco de malignidade por meio do algoritmo ROMA (Risco de Malignidade Ovariana), um teste quantitativo que combina a concentração de CA125, HE4 e o *status* menopausal.⁽²³⁾ No cálculo desse teste, são usadas duas fórmulas de regressão logística separadamente para mulheres na peri e pós-menopausa, considerando o logaritmo das concentrações de CA125 e HE4.^(24,25) Nenhum desses testes – CA125, HE4 isoladamente, IRM e ROMA – tem especificidade para diferenciar categoricamente massas anexiais malignas e benignas. No entanto, são úteis para avaliar o risco e, juntamente com as informações clínicas e de imagem, determinar se a recomendação à paciente deve ser a conduta expectante, investigação em hospitais gerais ou encaminhamento para centros oncológicos devido ao alto risco de neoplasia maligna. O HE4 é útil na diferenciação de massas anexiais com CA125 elevado e sugestivo de endometriose, pois não sofre grandes alterações nessa última condição.⁽²⁴⁾

ABORDAGEM DE MASSA ANEXIAL

A idade da paciente é importante para definir a abordagem?

A incidência de massas anexiais na infância e adolescência é muito baixa, sendo maior no primeiro ano de vida devido a fenômenos hormonais e aumentando novamente perto da menarca. A proporção de neoplasias malignas é maior em mulheres pré-púberes do que na menacme.⁽²⁶⁾ Por esses motivos, nessa faixa etária, qualquer massa anexial com componente sólido deve ser investigada com o exame anatomopatológico. A abordagem terapêutica

deve incluir o diagnóstico diferencial de malignidade e os aspectos hormonais e reprodutivos da paciente. Sempre que possível, o procedimento deve ser minimamente invasivo, focado na preservação dos ovários. Os teratomas, tumores de células germinativas mais comuns, sintomáticos ou maiores que 2,0 cm podem e devem ser removidos sem comprometer o restante do ovário. Até tumores germinativos malignos podem permitir tratamento conservador.⁽²⁷⁾

Na menacme, massas anexiais benignas são tratadas por cistectomias, ooforectomias ou salpingo-ooforectomias em mais de um terço dos casos e, nas pacientes na perimenopausa, em cerca de 50%. Nos tumores limítrofes, ooforectomias com ou sem salpingectomia são realizadas em aproximadamente 70% dos casos nessa faixa etária.⁽²⁸⁾ No entanto, a tendência nos últimos anos tem sido a preservação dos ovários em massas ovarianas benignas. Essa abordagem parece apropriada, pois, mesmo os ovários sendo órgãos bilaterais, sua preservação deve ser um objetivo diante de doenças benignas em mulheres jovens. Em mulheres na perimenopausa, mesmo com preservação ovariana, a salpingectomia oportunista tem sido cada vez mais recomendada devido a novos conceitos relacionados à carcinogênese ovariana.⁽²⁹⁾ O carcinoma seroso de alto grau se origina no epitélio tubário.⁽³⁰⁻³³⁾

A maioria dos carcinomas ovarianos ocorre em mulheres com mais de 50 anos de idade. Dessa forma, os cistos ovarianos em mulheres na pós-menopausa devem ser inicialmente avaliados pela medição do nível sérico de CA125 e com USTV.⁽⁵⁾ Quando suspeitos para malignidade, devem ser tratados em centros de referência em oncologia devido à alta morbidade e mortalidade ocasionada pelo carcinoma ovariano. Aproximadamente 25% dos pacientes com carcinoma seroso ovariano de alto grau morrem nos primeiros 90 dias e 40% morrem antes de completar o primeiro ano do diagnóstico.⁽³⁴⁾ As pacientes tratadas em hospitais gerais que não aderem a protocolos rígidos, em comparação com os centros de referência, têm sobrevida geral em cinco anos de 11,4 meses *versus* 49,5 meses, respectivamente.⁽³⁵⁾ A centralização do tratamento das pacientes com carcinoma ovariano nos centros de referência demonstrou um aumento considerável na sobrevida geral.⁽³⁶⁾

Por que adotar conduta expectante?

O câncer ovariano, embora tipicamente cístico, não surge de cistos de aparência benigna. Na pré-menopausa, após uma ultrassonografia de boa qualidade em mulheres em idade reprodutiva, não é recomendado o acompanhamento de um corpo lúteo clássico ou cisto simples <5 cm no maior diâmetro. Use 1 cm como limiar para cistos simples em mulheres na pós-menopausa.⁽⁷⁾ Mulheres com cistos ovarianos simples pequenos (menos de 50 mm de diâmetro) geralmente

não precisam de acompanhamento, pois muito provavelmente são fisiológicos e quase sempre se resolvem ao longo de três ciclos menstruais. Mulheres com cistos ovarianos simples de 50 a 70 mm de diâmetro devem fazer um acompanhamento anual por ultrassonografia e aquelas com cistos simples maiores devem ser consideradas para exames de imagem mais acurados (RM) ou intervenção cirúrgica.⁽⁶⁾ É improvável que cistos ovarianos persistentes ou que aumentam de tamanho sejam funcionais, portanto o tratamento cirúrgico pode ser necessário.⁽⁶⁾ A pílula contraceptiva oral combinada não promove a resolução dos cistos funcionais ovarianos.⁽⁶⁾

Em mulheres na pós-menopausa, cistos ovarianos assintomáticos, simples, unilaterais e uniloculares com menos de 5 cm de diâmetro apresentam baixo risco de malignidade. Na presença de níveis séricos normais de CA125, esses cistos podem ser conduzidos de forma conservadora, com uma nova avaliação em quatro a seis meses. Após um ano, essas mulheres podem ser dispensadas do acompanhamento se o cisto permanecer inalterado ou diminuir de tamanho e os níveis de CA125 forem normais, levando em consideração o desejo da mulher e sua condição física para uma cirurgia.⁽⁵⁾ Se uma mulher for sintomática, é necessária avaliação cirúrgica adicional. Mulheres com massa anexial complexa suspeita ou persistente demandam que seja estimado o risco de malignidade e avaliação cirúrgica.⁽⁵⁾

Qual é a melhor abordagem cirúrgica?

A cirurgia minimamente invasiva é uma via bem estabelecida na propeleutica e tratamento de massas anexiais benignas e tem sido progressivamente indicada em oncologia. Essa abordagem apresenta vantagens significativas se for realizada seleção cuidadosa das pacientes e cuidados para não disseminação de células neoplásicas.⁽³⁷⁾ Nas mulheres submetidas à cirurgia para tumores ovarianos benignos, a laparoscopia foi associada a menores taxas de febre, infecção do trato urinário, complicações e dor no pós-operatório, tempo de hospitalização e custo total.⁽³⁸⁾ Existem preocupações quanto ao extravasamento do líquido intracístico e disseminação das células neoplásicas. O extravasamento do conteúdo do cisto deve ser evitado sempre, já que a avaliação pré e intraoperatória não exclui a malignidade em absoluto.⁽⁶⁾ O espécime cirúrgico deve ser removido da cavidade abdominal com uso de *endobag* sem derramamento intraperitoneal através do portal umbilical, pequena incisão de Pfannenstiel ou via transvaginal.⁽⁵⁾ A ruptura pode alterar o estadiamento em caso de malignidade nos casos iniciais e pode levar à indicação de quimioterapia adjuvante por esse motivo isoladamente. A aspiração por punção transparietal ou transvaginal não é recomendada na abordagem de cistos ovarianos em mulheres na pós-menopausa, exceto para fins de controle de sintomas em mulheres com malignidade avançada e

não candidatas a cirurgia ou intervenção adicional.⁽⁵⁾ Na presença de grandes massas com componentes sólidos ou multisseptados (cistos dermoides grandes ou cistoadenomas mucinosos, por exemplo), a laparotomia pode ser apropriada.⁽⁶⁾

Razões para encaminhamento para oncologia ginecológica

Quando uma paciente com uma massa anexial complexa suspeita ou persistente requer avaliação cirúrgica, um médico especialista, como um ginecologista oncológico, deve realizar a operação para estadiamento e citorredução adequada. Abaixo estão listados os critérios (um ou mais devem ser atendidos) do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas para o encaminhamento de mulheres com massa anexial para a oncologia ginecológica:⁽¹⁾

- Pós-menopausa, elevação dos níveis de CA125, ultrassonografia com características de malignidade, ascite, massa pélvica nodular ou fixa, ou evidência de metástase abdominal ou a distância;
- Pré-menopausa, elevação dos níveis de CA125, ultrassonografia com características de malignidade, ascite, massa pélvica nodular ou fixa, ou evidência de metástase abdominal ou a distância;
- Pré ou pós-menopausa, risco aumentado na avaliação de testes formais como o teste de índice multivariado, IRM, ROMA, ou um dos sistemas de pontuação baseados em ultrassom do grupo Internacional de Análise de Tumor Ovariano.

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda a avaliação por um ginecologista oncológico para todas as pacientes com suspeita de malignidade ovariana. Dados publicados demonstram que a avaliação primária e a ressecção ampla realizadas por um oncologista ginecológico resultam em maior sobrevida.⁽³⁾

Qual é a importância da biópsia por congelação intraoperatória?

As biópsias por congelação para o diagnóstico intraoperatório de uma massa anexial suspeita são recomendadas quando houver disponibilidade e houver preferência da paciente.⁽¹²⁾ Essa recomendação é baseada em uma metanálise que incluiu 38 estudos de diagnósticos de biópsias de congelação em 11.181 participantes, com sensibilidade geral de 90,0% (intervalo de confiança [IC] de 95%; 87,6%-92,0%); a maioria dos estudos relatou intervalo de 71% a 100% e especificidade média de 99,5% (IC 95%; 99,2%-99,7%; intervalo 96%-100%). Se a biópsia de congelação apresentasse neoplasia benigna ou câncer invasivo, o diagnóstico final permaneceria o mesmo na média de 94% e 99%

dos casos, respectivamente. Quando o diagnóstico da biópsia de congelação era um tumor *borderline*, em média 21% dos diagnósticos finais eram câncer invasivo.⁽³⁹⁾ Em caso de dúvida e para preservação do ovário, é recomendável remover apenas a massa anexial sem ruptura ou extravasamento de conteúdo na cavidade peritoneal. Em seguida, aguardar o resultado definitivo do exame de parafina para definir a natureza da doença e realizar a cirurgia definitiva, se necessário.

O que fazer com o diagnóstico de malignidade após cirurgia não oncológica?

Os encaminhamentos a especialistas em oncologia para tratamento adicional devem ocorrer ao encontrar malignidade durante a laparoscopia ou após análise histológica.⁽⁵⁾ Os casos devem ser reavaliados com os dados disponíveis, exames pré-operatórios, descrição ou registro de imagem da cirurgia, e resultado anatomopatológico. Nos casos iniciais, deve-se discutir o estadiamento adequado ou a complementação da cirurgia. A quimioterapia pós-operatória pode ser recomendada após a análise dos resultados cirúrgicos. Todos os pacientes em estágio II-IV com suspeita de doença residual e potencialmente ressecável devem ser submetidos a cirurgia para citorredução completa. Os casos de estágio II-IV com doença residual e irressecável devem ser avaliados para citorredução de intervalo antes do quarto ciclo de quimioterapia.⁽³⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Massas anexiais são condições que afetam mulheres de todas as idades, desde a primeira infância à senilidade. São mais comuns na menacme, quando a ocorrência de doenças benignas também é maior. Os diagnósticos de malignidade são mais frequentes nos extremos da vida, pré-adolescência e pós-menopausa. Há recomendações contra o rastreamento de rotina para câncer ovariano, incluindo o uso de USTV e marcadores tumorais. O diagnóstico diferencial entre massas anexiais benignas é feito pela história clínica, ultrassonografia, outros métodos de imagem e marcadores tumorais. Nenhum método isolado ou em combinação tem sensibilidade e especificidade suficientes para o diagnóstico de certeza de malignidade. No entanto, são úteis para diferenciar pacientes com baixa probabilidade de malignidade, que podem ser tratados em hospitais gerais, daqueles com alta probabilidade de malignidade, que devem ser tratados em centros de referência em ginecologia oncológica com equipes multidisciplinares e alto volume, dentro de protocolos definidos. A cirurgia minimamente invasiva deve ser a via de escolha em massas anexiais benignas. A remoção sistemática de ovários em doenças ovarianas benignas deu lugar para cirurgias com conservação das gônadas. Por outro lado, a remoção

oportuna das tubas uterinas em cirurgias para contracepção (ligadura tubária) ou por doença benigna uterina (histerectomia) deve ser estimulada.

REFERÊNCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Practice Bulletin No. 174: evaluation and management of adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):e210-26. doi: 10.1097/AOG.0000000000001768
2. Lima RA, Viotti LV, Cândido EB, Silva-Filho AL. Abordagem das massas anexiais com suspeita de câncer de ovário. *Femina.* 2010;38(6):259-62.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer [Internet]. Version 1.2020. 2020 [cited 2020 Mar 11]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gts/default.aspx#ovarian
4. Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson HO. Centralisation of services for gynaecological cancers – a Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2):286-90. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.04.012
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management ovarian cysts in postmenopausal women. London: RCOG; 2016.
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Ovarian masses in premenopausal women, management of suspected. London: RCOG; 2011.
7. American College of Radiology. Don't recommend follow-up imaging for clinically inconsequential adnexal cysts [Internet]. 2012 [cited 2019 Dec 12]. Available from: <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-college-radiology-follow-up-imaging-for-adnexal-cysts/>
8. Graffeo R, Livraghi L, Pagani O, Goldhirsch A, Partridge AH, Garber JE. Time to incorporate germline multigene panel testing into breast and ovarian cancer patient care. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(3):393-410. doi: 10.1007/s10549-016-4003-9
9. Ring KL, Garcia C, Thomas MH, Modesitt SC. Current and future role of genetic screening in gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(5):512-21. doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.011
10. Ebell MH, Culp MB, Radke TJ. A systematic review of symptoms for the diagnosis of ovarian cancer. *Am J Prev Med.* 2016;50(3):384-94. doi: 10.1016/j.amepre.2015.09.023
11. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA.* 2004;291(22):2705-12. doi: 10.1001/jama.291.22.2705
12. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2012;19(4):e244-57. doi: 10.3747/co.19.980
13. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the simple rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(4):424-37. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.007
14. Sayasneh A, Ferrara L, De Cock B, Saso S, Al-Memar M, Johnson S, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model: a multicentre external validation study. *Br J Cancer.* 2016;115(5):542-8. doi: 10.1038/bjc.2016.227
15. Abramowicz JS, Timmerman D. Ovarian mass-differentiating benign from malignant: the value of the International Ovarian Tumor Analysis ultrasound rules. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):652-60. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.019
16. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem.* 2001;276(29):27371-5. doi: 10.1074/jbc.M103554200
17. Sehoul J, Akdogan Z, Heinze T, Könsgen D, Stengel D, Mustea A, et al. Preoperative determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the discrimination between benign and malignant pelvic tumor mass: a prospective study. *Anticancer Res.* 2003;23(2A):1115-8.

18. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod.* 1989;4(1):1-12. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136832
19. Huhtinen K, Suvitie P, Hiisla J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer.* 2009;100(8):1315-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6605011
20. Anastasi E, Granato T, Falzarano R, Storelli P, Ticino A, Frati L, et al. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2013;6:44. doi: 10.1186/1757-2215-6-44
21. Hallamaa M, Suvitie P, Huhtinen K, Matomäki J, Poutanen M, Perheentupa A. Serum HE4 concentration is not dependent on menstrual cycle or hormonal treatment among endometriosis patients and healthy premenopausal women. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):667-72. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.011
22. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(10):922-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x
23. Chudecka-Głaz AM. ROMA, an algorithm for ovarian cancer. *Clin Chim Acta.* 2015;440:143-51. doi: 10.1016/j.cca.2014.11.015
24. Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, Maciel GAR, Baracat EC, Carvalho JP. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(5):437-41. doi: 10.6061/clinics/2012(05)06
25. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):40-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031
26. Hermans AJ, Kluivers KB, Janssen LM, Siebers AG, Wijnen MHWA, Bulten J, et al. Adnexal masses in children, adolescents and women of reproductive age in the Netherlands: a nationwide population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2016;143(1):93-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.096
27. Reddihalli PV, Subbian A, Umadevi K, Rathod PS, Krishnappa S, Nanaiah SP, et al. Immature teratoma of ovary – outcome following primary and secondary surgery: study of a single institution cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;192:17-21. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.017
28. Aslam MF, Ghayoori R, Khulpateea N. Adnexal masses: relative accuracy of sonography and frozen section in predicting final pathology. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(2):187-9. doi: 10.3109/01443610903461444
29. Kotsopoulos J, Narod SA. Prophylactic salpingectomy for the prevention of ovarian cancer: who should we target? *Int J Cancer.* 2020 Feb 9. doi: 10.1002/ijc.32916. [ahead of print].
30. Kurman R, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(3):433-43. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79
31. Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011;42(7):918-31. doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.003
32. Diniz PM, Carvalho JP, Baracat EC, Carvalho FM. Fallopian tube origin of supposed ovarian high-grade serous carcinomas. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(1):73-6. doi: 10.1590/S1807-59322011000100013
33. Carvalho JP, Baracat EC, Carvalho FM. Ovarian cancer previvors: how to manage these patients? *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e1343. doi: 10.6061/clinics/2019/e1343
34. Urban RR, He H, Alfonso R, Hardesty MM, Gray HJ, Goff BA. Ovarian cancer outcomes: predictors of early death. *Gynecol Oncol.* 2016;140(3):474-80. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.12.021
35. Erickson BK, Martin JY, Shah MM, Straughn JM Jr, Leath CA 3rd. Reasons for failure to deliver National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – adherent care in the treatment of epithelial ovarian cancer at an NCCN cancer center. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):142-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.006
36. Dahm-Kähler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johannesson L. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival – A population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2016;142(2):211-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.05.025
37. Casarin J, Laganà AS, Uccella S, Cromi A, Pinelli C, Gisone B, et al. Surgical treatment of large adnexal masses: a retrospective analysis of 330 consecutive cases. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2019 Aug 2. doi: 10.1080/13645706.2019.1649700. [ahead of print].
38. Medeiros LRF, Rosa DD, Bozzetti MC, Fachel JMG, Furness S, Garry R, et al. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD004751. doi: 10.1002/14651858.CD004751.pub3
39. Ratnavelu ND, Brown AP, Mallett S, Scholten RJPM, Patel A, Founta C, et al. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(3):CD010360. doi: 10.1002/14651858.CD010360.pub2

Como citar:

Silva Filho AL, Moretti-Marques R, Carvalho JP. Massa anexial: diagnóstico e manejo. *Femina.* 2020;48(7):391-7.

A versão original deste artigo está publicada na Rev Bras Ginecol Obstet. 2020;42(7):438-44. A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia autoriza a publicação deste artigo, no idioma português, na Revista Femina.

Aginaldo Lopes da Silva Filho

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Renato Moretti-Marques

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Jesus Paula Carvalho

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesses:

nada a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:

Walquíria Quida Salles Pereira Primo

Membros:

Angélica Nogueira Rodrigues
 Caetano da Silva Cardial
 Delzio Salgado Bicalho
 Eduardo Batista Candido
 Francisco José Cândido dos Reis
 Jesus Paula Carvalho
 Marcia Luiza Appel Binda
 Renato Moretti Marques
 Ricardo dos Reis
 Sophie Françoise Mauricette Derchain
 Suzana Arenhart Pessini