

# PUNCIÓ ECOGUIADA I ESCLEROSI AMB ETANOL EN EL MANEIG DELS QUISTS SIMPLS ANNEXIALS

Tesi doctoral presentada per

**Marta Castellarnau Visús**

Per optar al grau de Doctora en Medicina

Co-Directors de la tesi:

**Dra. Amparo García Tejedor**

**Dr. Jordi Ponce i Sebastià**

**Dr. Ramon Carreras Collado**

**UAB**

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva

2015



# ÍNDEX

## ABREVIATURES

### 1. INTRODUCCIÓ

#### 1.1 LES MASSES ANNEXIALS

##### 1.1.1 DEFINICIONS

- a. DEFINICIÓ DE MASSA ANNEXIAL
- b. DEFINICIÓ DE QUIST ANNEXIAL
- c. DEFINICIÓ DE QUIST SIMPLE ANNEXIAL

##### 1.1.2 RELLEVÀNCIA DE LES MASSES ANNEXIALS I EPIDEMIOLOGIA

##### 1.1.3 EINES PEL DIAGNÒSTIC DELS QUISTS ANNEXIALS

###### a. PROVES D'IMATGE

- a.1 GENERALITATS
- a.2 ECOGRAFIA
- a.3 RESSONÀNCIA MAGNÈTICA (RM)
- a.4 TOMOGRAFIA COMPUTERITZADA (TC)

###### b. MARCADORS TUMORALS I BIOMARCADORS

- b.1 CA 125
- b.2 HE4
- b.3 ROMA (algoritme per al risc de malignitat en càncer d'ovari)

###### c. MÈTODES COMBINATS D'IMATGE I LABORATORI

#### 1.2 ELS QUISTS SIMPLES ANNEXIALS

##### 1.2.1 DIAGNÒSTIC HISTOLÒGIC DELS QUISTS SIMPLES ANNEXIALS

##### 1.2.2 PAPER DE LA CITOLOGIA EN ELS QUISTS SIMPLES ANNEXIALS

##### 1.2.3 QUISTS SIMPLES D'OVARI EN PACIENTS POSTMENOPÀUSIQUES

###### a. FACTORS DE RISC PER L'APARICIÓ DE QUISTS SIMPLES D'OVARI EN PACIENTS POSTMENOPÀUSIQUES

###### b. LA IMPORTÀNCIA DELS QUISTS SIMPLES D'OVARI EN PACIENTS POSTMENOPÀUSIQUES

###### c. HISTÒRIA NATURAL DELS QUISTS SIMPLES D'OVARI EN PACIENTS POSTMENOPÀUSIQUES

###### d. EVOLUCIÓ DEL MANEIG DELS QUISTS SIMPLES EN DONES POSTMENOPÀUSIQUES

#### 1.2.4 MASSES ANNEXIALS I QUISTS SIMPLS EN DONES PREMENOPÀSIQUES

#### 1.2.5 MANEIG DELS QUISTS SIMPLS ANNEXIALS

##### a. MANEIG CONSERVADOR

Seguiment ecogràfic en els quists simples annexials

Complicacions del maneig conservador

##### b. MANEIG INTERVENCIONISTA

###### b.1 PUNCIÓ ASPIRACIÓ AMB AGULLA FINA (PAAF)

Procediment de la punció ecoguiada, descripció de la tècnica

Complicacions de la PAAF

###### b.2 PUNCIÓ I COL.LOCACIÓ DE DRENATGE ASPIRATIU

###### b.3 PUNCIÓ AMB ESCLEROSI

A. Característiques de l'etanol com a agent esclerosant

B. Procediment de l'esclerosi amb etanol, descripció de la tècnica

C. Efecte de l'etanol a mig termini: reducció progressiva del quist en el seguiment

D. Possibles efectes adversos de l'etanol

E. Efecte de l'esclerosi amb etanol de quists annexials sobre la fertilitat

###### b.4 CIRURGIA

A. Laparotomia:

B. Laparoscòpia

B.1 Complicacions de la laparoscòpia

B.2 Efecte de la quistectomia sobre la fertilitat

C. Altres vies alternatives d'abordatge quirúrgic:

C.1 Exèresi transvaginal:

## 2. JUSTIFICACIÓ DELS ESTUDIS

## 3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

### 3.1 HIPÒTESIS

1. Hipòtesi principal (H1)

2. Hipòtesi secundària (H2)

### 3.2 OBJECTIUS

### 3.2.1 OBJECTIUS PRINCIPALS

### 3.2.2 OBJECTIUS SECUNDARIS

## 4. INVESTIGACIÓ I RESULTATS

4.1 PRIMER ARTICLE: Ultrasound-Guided Aspiration of Adnexal Cysts With a Low Risk of Malignancy: Is It a Recommendable Option? J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med 2015;34:985–91.

4.2 SEGON ARTICLE: Preliminary Results: Ethanol Sclerotherapy After Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Without Anesthesia in the Management of Simple Ovarian Cysts. J Minim Invasive Gynecol 2015;22:475–82.

4.3 TERCER ARTICLE: Ultrasound-Guided Aspiration with and without Ethanol Sclerotherapy in the Management of Simple Adnexal Cysts: A Single Centre Experience. (In press in The Journal of Minimally Invasive Gynecology)

## 5. DISCUSSIÓ

### 5.1 RELLEVÀNCIA DE LES NOSTRES TROBALLES

5.1.1 COMPARACIÓ DELS RESULTATS PUBLICATS EN ELS ESTUDIS PREVIS I EN ELS NOSTRES ESTUDIS

5.1.2 DIAGNÒSTIC DELS QUISTS ANNEXIALS I CRITERIS D'INCLUSIÓ EN LES NOSTRES PUBLICACIONS.

### 5.2 DESCRIPCIÓ DE LA TÈCNICA APLICADA

### 5.3 COMPLICACIONS DETECTADES

### 5.4 SEGUIMENT DESPRÉS DEL PROCEDIMENT

#### 5.4.1 IMPORTÀNCIA DE LA DEFINICIÓ DE RECIDIVA D'UN QUIST ANNEXIAL

##### 5.4.1.1 TIPUS DE RECIDIVA

#### 5.4.2 EFECTE DE L'ETANOL A MIG TERMINI. PROPOSTA DE SEGUIMENT

#### 5.4.3 EFECTE DE LA PAAF A LLARG TERMINI I PROPOSTA DE SEGUIMENT

### 5.5 AVALUACIÓ DE POSSIBLES FACTORS DE RISC DE RECIDIVA

#### 5.5.1 IMPLICACIÓ DE LA MIDA INICIAL DEL QUIST EN EL RISC DE RECIDIVA

#### 5.5.2 ESTATUS MENOPÀUSIC COM A FACTOR DE RISC DE RECIDIVA

#### 5.5.3 ALTRES FACTORS QUE PODRIEN ESTAR IMPLICATS EN LA RECIDIVA

##### 5.5.3.1 L'EDAT

##### 5.5.3.2 ELS QUISTS RECURRENTS (DESPRÉS DE PUNCIÓ ASPIRATIVA O CIRURGIA)

## 6. LÍNIES FUTURES

## 7. CONCLUSIONS

8. BIBLIOGRAFIA

9. ANNEX

# ABREVIATURES

OMS	Organització Mundial de la Salut
EUA	Estats Units d'Amèrica
NE	nivell d'evidència
RM	ressonància magnètica
TC	tomografia computeritzada
VPN	valor predictiu negatiu
VPP	valor predictiu positiu
CA 125	antigen de carcinoma 125
IOTA	grup internacional per a l'anàlisi de les tumoracions ovàriques (International Ovarian Tumor Analysis Group)
HE4	proteïna-4 de l'epidídim humà
ROMA	algoritme per al risc de malignitat en càncer d'ovari
NHI	Institut Nacional de Salut dels Estats units
PAAF	punció i aspiració amb agulla fina
cm	centímetre
mm	mil·límetre
ml	mil·lilitre
FSH	hormona fol·licle-estimulant
AMH	hormona antimülleriana
CA 19.9	antigen de carcinoma 19.9
CA15.3	antigen de carcinoma 15.3
CEA	antigen carcinoembriogènic
AFP	alfafetoproteïna
$\beta$ HCG	$\beta$ -gonadotropina coriònica humana





# 1. INTRODUCCIÓ I ESTAT DE L'ART



## **1.1 LES MASSES ANNEXIALS**

### **1.1.1 DEFINICIONS**

#### **a. DEFINICIÓ DE MASSA ANNEXIAL**

El terme massa annexial és força inespecífic i en defineix com a tumoració o quist d'ovari o trompa

#### **b. DEFINICIÓ DE QUIST ANNEXIAL**

Un quist es defineix com un sac tancat amb una membrana diferenciada que es desenvolupa anormalment en una cavitat o estructura del cos.

Els annexes consisteixen en els ovaris, les trompes de Falopi i les estructures dels lligaments amples que es formen de restes embrionàries.

#### **c. DEFINICIÓ DE QUIST SIMPLE ANNEXIAL**

Un quist simple es defineix ecogràficament com un espai arrodonit o ovalat amb parets primes i llises, reforçament acústic posterior, absència de component sòlid o d'envans i sense fluxe intern a l'estudi Doppler [1].

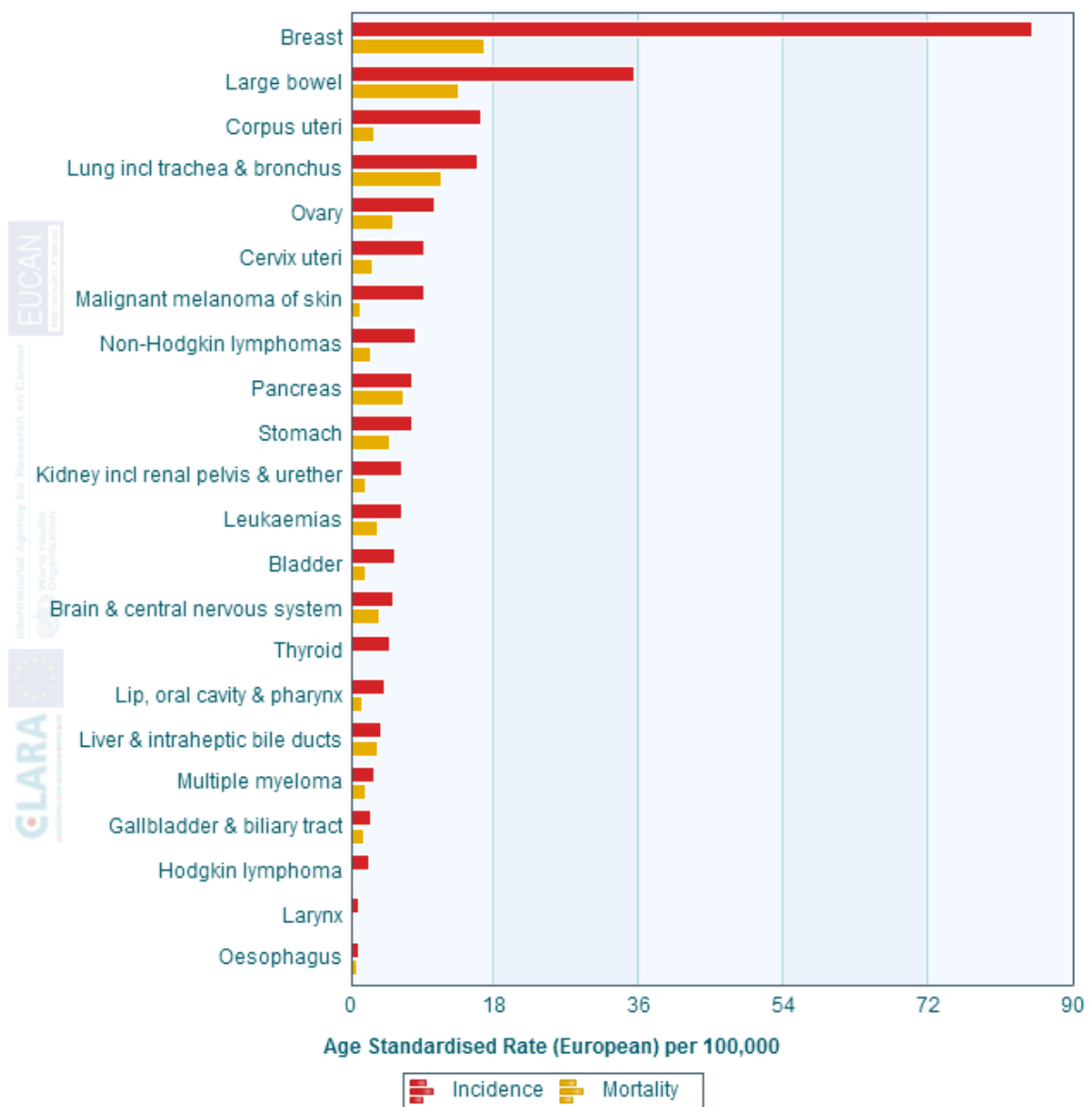
Gran part de les masses annexials diagnosticades són quists simples. Més endavant veurem que la majoria dels quists simples d'ovari d'origen orgànic (no funcional) són cistoadenomes.

### **1.1.2 RELLEVÀNCIA DE LES MASSES ANNEXIALS I EPIDEMIOLOGIA**

Les masses annexials representen un problema important entre les dones, doncs la seva incidència i prevalença no són menyspreables. Aproximadament el 6.7% de dones presentaran una massa annexial al llarg de la seva vida [2]. La prevalença de massa annexial en dones asimptomàtiques és del 0.17% al 5.9%, mentre que en dones simptomàtiques és del 7.1% al 12% [3].

S'estima que el 99.6% d'aquestes masses seran benignes [2]. La prevalença del càncer d'ovari en els països industrialitzats de l'oest d'Europa està entre el 0.09% i el 1.4% [2,4]. La incidència del càncer d'ovari a Espanya l'any 2012 va ser de 3236 casos (10.3/100.000) i la mortalitat associada a aquest càncer va ser de 1878 dones (5.3/100.000). El càncer d'ovari és la causa principal de mort relacionada amb tumors malignes ginecològics i la segona neoplàsia ginecològica més comuna en els Estats Units i l'oest de Europa [5], com veiem en la **Figura 1.1**.

**Estimated incidence and mortality for women in Spain, 2012**



**Figura 1.1.** Incidència i mortalitat estimades degudes als tumors més freqüents en les dones a Espanya l'any 2012. (Extret de l'Agència Internacional per a la Investigació en Càncer, OMS. <http://eco.iarc.fr/eucan/Country.aspx?ISOCountryCd=724>)

Però inclús en cas de benignitat, les masses annexials tenen implicacions rellevants en la salut de la població i en la despesa sanitària global. A França, el risc anual d'hospitalització a causa d'un quist d'ovari és del 1.3% i l'any 2012 hi van haver 45.000 ingressos hospitalaris deguts a quists simples suggestius de benignitat [6]. S'ha calculat que als Estats Units d'Amèrica (EUA) aproximadament entre un 5% i un 10% de les dones s'operaran per un quist d'ovari al llarg de la seva vida [7]. Myers et al. en la seva meta-anàlisi, van estimar que la mortalitat de la cirurgia diagnòstica (laparoscòpia o laparotomia) en les masses annexials era del 0.061% [8]. Segons aquesta meta-anàlisi la morbiditat també era baixa i tendia a reduir-se amb l'ús de laparoscòpia [8].

Qualsevol massa annexial té risc de torsionar-se, tot i que les tumoracions malignes tenen menys risc, possiblement perquè solen estar més fixades a teixits adjacents. La incidència global de torsió annexial és desconeguda, però s'ha descrit que un 2.7% de les cirurgies urgents en dones es deuen a una torsió annexial [9]. Entre les cirurgies urgents en ginecologia s'ha descrit la torsió annexial com la cinquena causa en freqüència, per darrera de gestació extrauterina, cos luti hemorràgic amb hemoperitoneu, malaltia pelviana inflamatòria i apendicitis. A més, el 15- 30% de les cirurgies de masses annexials es deuen a torsió de la massa [5,10]. El principal factor de risc per a la torsió de la massa annexial és el diàmetre  $\geq 5\text{cm}$  [11,12] i el diagnòstic d'un teratoma quístic [13].

Per tant, a l'estudiar el maneig de les masses annexials, incloent els quists simples d'ovari, ens enfrontem a una situació força prevalent entre les dones, que els genera un alt grau d'angoixa i que representa un consum de recursos sanitaris considerable.

### **1.1.3 EINES PEL DIAGNÒSTIC DELS QUISTS ANNEXIALS**

#### **a. PROVES D'IMATGE**

### a.1 GENERALITATS

L'ecografia és la tècnica de primera línia per al diagnòstic diferencial entre els tumors ovàrics funcionals i orgànics (Grau C)<sup>1</sup>. L'ecografia és l'eina adequada per a la caracterització dels quists uniloculars anecòics (quists simples) < 7 cm (Grau A), mentre que en quists > 7 cm la valoració completa per ecografia és més difícil (NE2). Alguns quists de >7.5cm podrien tenir petits nòduls a la paret del quist difícilment visibles per ecografia i ser erròniament orientat com a quists simples [14]. La RM és l'eina diagnòstica de segona línia en quists annexials > 7 cm (Grau B) [1].

En el cas de quists amb component sòlid, s'aconsellen tècniques d'imatge amb perfusió i difusió (Grau C).

Per a les lesions no classificables degut a una visualització deficient o a que no compleixen criteris de baix risc de malignitat ni d'alt risc de malignitat, altrament denominades "masses complexes» o «masses indeterminades», l'ecografia no permet establir un diagnòstic etiològic i caldrà altres proves complementàries com la ressonància magnètica (RM) incloent les seqüències T1 i T2 (Grau B) [15]. La ressonància magnètica proporciona una millor caracterització dels teixits que la tomografia computada (TC) (NE2) [16].

### a.2 ECOGRAFIA

L'ecografia pelviana transvaginal és la tècnica d'imatge d'elecció per a l'estudi de les tumoracions ovàriques. La seva especificitat per al diagnòstic de les lesions ovàriques suggestives de benignitat és aproximadament del 80-81%, la seva sensibilitat del 90-96% (NE1) [17,18] i el seu valor predictiu negatiu (VPN) del 95-99% [8,18] i el seu VPP del 47% [18].

L'ecografia transabdominal és útil si es requereix una visió més general o per tumors grans (NE2).

---

<sup>1</sup> Veure els graus de recomanació (Grau) d'evidència i nivells d'evidència (NE) en l'Annex 1.

L'experiència de l'ecografista és el mitjà més eficaç per diferenciar entre tumors malignes i benignes (NE1). Tanmateix, entre el 6 i el 16% de casos no es pot definir el risc de malignitat d'una lesió annexial en l'estudi ecogràfic inicial, orientant-se com massa annexial indeterminada. En aquests casos es recomana la realització d'una nova ecografia per un ecografista expert (Grau A) i/o la realització d'una RM (Grau B).

### **L'ús de models ecogràfics en l'avaluació del risc de les masses annexials**

Per tal de millorar el valor predictiu positiu (VPP) i l'especificitat de l'ecografia, s'han dissenyat diversos models que donen un resultat útil en la classificació de qualsevol massa annexial [19] i estableixen el risc de malignitat per a cada lesió [20–22]. Diferents autors han establert models de valoració ecogràfica on es puntuen entre 0 i 5 les diferents característiques, en funció del risc de malignitat que suposa la seva presència en una massa annexial.

Per exemple, Sassone et al. l'any 1991 avaluaven i puntuaven els següents paràmetres: l'estructura i el gruix de la càpsula del quist, el gruix dels septes i l'ecogenicitat del contingut [21]. L'especificitat d'aquest mètode era del 83% i la sensibilitat del 100%, amb un VPP del 37% i un VPN del 100%.

DePriest et al. també van dissenyar un model on puntuaven l'estructura capsular, el volum total de l'ovari i l'estructura del septe o àrea sòlida [22], amb un VPP en dones postmenopàusiques del 45%.

Myers et al. en una meta-anàlisi de l'any 2006 van avaluar diferents sistemes de puntuació existents en 36 estudis que incloïen pacients premenopàusiques i postmenopàusiques. L'especificitat més alta era del 90-95% amb una sensibilitat del 65-80% [8]. Alguns models inclouen els valors de CA 125, a més de les característiques ecogràfiques de la massa i, en ocasions, factors de risc de les pacients [8,15].

Més endavant, a la **Taula 1.4** es presenta un resum de la sensibilitat i especificitat dels principals models de puntuació ecogràfica i d'altres tècniques diagnòstiques.

La falta de consens en les definicions i criteris ecogràfics per al diagnòstic i classificació de les masses annexials va empènyer el Grup Internacional d'Anàlisi dels Tumors Ovàrics (IOTA) a establir, en el seu document de consens de l'any 2000, els termes, definicions i mesures per a descriure les característiques ecogràfiques de les tumoracions annexials [23]. Segons aquest document es van definir unes *regles simples* per a classificar qualitativament les tumoracions ovàriques segons tres criteris. Segons aquest grup les masses annexials es poden classificar en una de les sis categories en funció de dos criteris inicials, si és unilocular / multilocular i si és quística / sòlida:

- Quist unilocular, es tracta d'un quist sense septes, sense parts sòlides ni papil·les.
- Quist sòlid unilocular, es defineix com un quist unilocular amb un contingut sòlid mesurable o amb una estructura papil·lar, com a mínim.
- Quist multilocular, es tracta d'un quist que conté com a mínim un septe però no conté cap papil·la ni part sòlida.
- Quist multilocular sòlid, es defineix com un quist multilocular que conté com a mínim una estructura papil·lar o un component sòlid.
- Tumor sòlid, quan el component sòlid representa  $\geq 80\%$  de la lesió.
- No classificable, degut a visualització deficient

Un tercer criteri es basa en la característica principal del contingut del quist i distingeix entre els quists anecoics i els quists no anecoics. A mode de resum dels criteris de IOTA s'inclou la **Taula 1.1**.

<b>Criteri 1</b>	<b>Criteri 2</b>	<b>Criteri 3</b>	<b>Definició</b>
Quist	Quist	Anecoic	Contingut negre. Sense envans, parts sòlides o estructures papil·lars.



unilocular			Coneguts com 'quistos simples'.
	Quist	No anecoic	Ecogenicitat de baix nivell, aparença en 'terra de vidre', ecogenicitat mixta. Sense envans, parts sòlides o estructures papil·lars.
	Quist i Sòlid		Component sòlid mesurable o almenys una estructura papil·lar $\geq 3$ mm.
Quist multilocular	Quist	Anecoic	Contingut negre. Almenys un envà però sense components sòlids mesurables o projeccions papil·lars.
	Quist	No anecoic	Ecogenicitat de baix nivell, aparença en 'terra de vidre', ecogenicitat mixta. Almenys un envà però sense components sòlids mesurables o projeccions papil·lars.
	Quist i Sòlid		Component sòlid mesurable o almenys una estructura papil·lar $\geq 3$ mm
Tumor sòlid			Component sòlid que comprèn el 80% o més del tumor quan s'avalua amb ecografia 2D.
No classificable			Visualització deficient

**Taula 1.1.** Classificació ecogràfica qualitativa modificada, basada en les definicions del Grup Internacional d'Anàlisi dels Tumors Ovàrics (IOTA) per descriure masses ovàriques presumptament benignes. (Extreta de Brun J, Fritel X, Aubard Y, Borghese B, Bourdel N, Chabbert-buffet N, et al. Management of presumed benign ovarian tumors: updated French guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;183:52–8. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.10.012. [17]).

El mateix grup va definir i validar posteriorment la utilitat d'aquestes *regles simples* per classificar les masses annexials com a malignes o benignes. Els resultats d'aquesta validació s'inclouen a la **Taula 1.2**. Finalment aquest grup va concloure que aquestes regles permetien classificar les masses annexials independentment de l'experiència de l'ecografista i que tenien la mateixa capacitat de discriminar les masses que l'avaluació subjectiva per un ecografista experimentat.

Característica ecogràfica	Valor predictiu
<b>Per predir un tumor maligne (característiques M)</b>	
M1—Tumor sòlid irregular	96 (88 to 98); 64/67
M2—Presència d'ascites	97 (93 to 99); 157/162
M3— $\geq 4$ papil·les	88 (80 to 93); 75/85
M4—Tumor multilocular sòlid irregular $\geq 100$ mm de diàmetre màxim	84 (77 to 90); 103/122
M5—Abundant vascularització ( <i>colour score</i> 4)	88 (82 to 92); 131/149
Mínim 1 característica M	87 (84 to 90); 340/389
<b>Per predir un tumor benigne (característiques B)</b>	
B1—Unilocular	99 (98 to 99); 673/681

B2—Presència de component sòlid de <7 mm	100 (90 to 100); 33/33
B3—Presència d'ombra acústica posterior	95 (92 to 97); 223/234
B4—Tumor multilocular sòlid regular <100 mm de diàmetre màxim	99 (97 to 100); 190/191
B5—Sense vascularització ( <i>colour score 1</i> )	98 (96 to 99); 615/629
Mínim 1 característica B	97 (96 to 98); 1083/1112

Regla 1: Si hi ha una o més característiques M en absència de característiques B, la massa es classifica com maligna.

Regla 2: Si hi ha una o més característiques B en absència de característiques M, la massa es classifica com benigna.

Regla 3: Si hi ha característiques M i B o si no hi ha característiques M ni B, el resultat no és conclouent i es recomana una segona prova diagnòstica

**Taula 1.2.** Valor predictiu de les característiques ecogràfiques incloses en les *regles simples* per a classificar les masses annexials (benigna/maligna/indeterminada). Els valors són percentatges (interval de confiança del 95%); nombres. Extreta de la publicació de Timmerman et al. (grup IOTA) de l'any 2010 on es classificaven 1501 masses annexials: Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;341:c6839. doi:10.1136/bmj.c6839. [24].

L'avantatge principal d'aquestes *regles simples* és la seva facilitat d'ús i la seva aplicabilitat. El seu principal desavantatge és que hi ha un 25% de resultats no conclouents.

### a.3 RESSONÀNCIA MAGNÈTICA (RM)

La ressonància magnètica és la segona tècnica d'imatge d'elecció per a l'estudi dels quists annexials (Grau C). Sobretot està indicada en casos dubtosos, quan l'avaluació ecogràfica és difícil (per exemple en quists >7cm) [1] o per a masses complexes o indeterminades en l'ecografia. En aquestes situacions cal incloure les seqüències T1 i T2 (Grau B). En el cas que el quist presenti un component sòlid, s'aconsellen imatges de perfusió i difusió (Grau C).

Degut a la seva alta resolució permet avaluar de forma precisa el tipus i la mida de la lesió i distingir entre quists simples i complexes. Les seqüències de saturació de greix permeten distingir el contingut hemàtic del quist (en endometriomes o quists hemorràgics) i el greix (en teratomes). D'altra banda, les pacients no estan exposades a radiacions ionitzants, que és especialment important en les dones en edat reproductiva.

### a.4 TOMOGRAFIA COMPUTERITZADA (TC)

En les dones amb masses ovàriques indeterminades per ecografia, la RM proporciona una millor caracterització dels teixits que la TC (NE2) [16]. La utilitat de la TC en el diagnòstic de quists simples annexials és limitada i es veu clarament superada per l'ecografia i la RM.

Es recomana la tomografia computeritzada per l'estadificació preoperatòria i seguiment del tractament de les neoplàsies annexials malignes, així com la localització de petites metàstasi peritoneals.

## **b. MARCADORS TUMORALS I BIOMARCADORS**

### **b.1 CA 125**

La relació entre la CA-125 i el càncer d'ovari va ser descrita en 1981 per Bast et al. [25]. El CA 125 és una glicoproteïna que s'expressa en les cèl·lules de l'epitel·li cel·lular i en les cèl·lules de tumors epitelials de l'ovari i la seva elevació no és específicament tumoral. En el 99% de les dones sanes CA-125 és inferior a 35 U/ml [26], però s'ha descrit que el 20% de càncers d'ovari en estadis inicials també cursen amb CA 125 <35 U/ml. L'augment de CA-125 en el càncer d'ovari varia en funció de les troballes histològiques i l'estadi tumoral clínic [27].

Diverses situacions relativament freqüents poden cursar amb elevacions de CA 125: afeccions hepàtiques, vessament pleural, vessament pericàrdic o ascites, afectació peritoneal (infecciosa o maligna), patologia ginecològica benigna (endometriosis, salpingitis, miomes, quists i tumors benignes d'ovari, etc.), situacions fisiològiques com la menstruació, la gestació o el postpart, en dones fumadores, en cas de diverticulitis, pancreatitis i durant el postoperatori abdominal, entre altres. El CA 125 també es pot trobar elevat en altres tumors com el de mama, d'endometri, de pàncrees i tumors gastrointestinals.

El CA-125 té una major sensibilitat que especificitat en el diagnòstic del càncer d'ovari.

En dones premenopàusiques amb una massa annexial sospitosa o de risc intermedi de malignitat, l'elevació de CA 125 >35 U/ml té una sensibilitat i especificitat <80%, i inclús del 50-60% segons una meta-anàlisi realitzada per Myers et al. l'any 2006. L'especificitat en la premenopàusica freqüentment es veu limitada per les situacions descrites anteriorment, per això algun autor ha suggerit que s'augmenti el valor de tall del CA 125 >200 U/ml, en dones premenopàusiques [28], però de moment aquest canvi no s'ha acceptat de forma generalitzada.

Tant l'especificitat com la sensibilitat del Ca 125 són millors en dones postmeopàusiques que en dones premenopàusiques. A més s'ha vist que l'especificitat i sensibilitat del CA 125 i de les proves d'imatge per a detectar el risc de malignitat de les masses annexials és major si es combinen ambdues proves que si es realitza la prova d'imatge o la determinació de CA 125 per separat [8,29].

El CA 125 no es considera un bon marcador independent per al diagnòstic de càncer d'ovari inicial però sí és molt útil per monitoritzar el tractament del càncer d'ovari i la seva resposta a la quimioteràpia [30,31]. Tanmateix, el paper de la CA-125 com a factor pronòstic segueix sent controvertit.

En vista de la seva bona sensibilitat en el diagnòstic de càncer d'ovari, el CA-125 segueix sent l'objecte de molta recerca. Nombrosos estudis recomanen la combinació de CA-125 amb altres eines diagnòstiques de laboratori i d'imatge per tal de millorar-ne l'especificitat [32–35]

## b.2 HE4

La proteïna-4 de l'epidídim humà (HE4) recentment s'ha convertit en un dels marcadors tumorals més intensivament estudiats per al càncer d'ovari. Encara que la seva funció segueix sense estar clara, la HE4 apareix involucrada en l'adhesió, la migració i el creixement de les cèl·lules tumorals [36].

La HE4 s'expressa en molts teixits epitelials normals, incloent l'epiteli de l'epidídim, l'epiteli dels òrgans genitals femenins (endocervical, d'endometri, trompes de Falopi, les glàndules de Bartholin), l'epiteli de la cavitat oral, el nas i el tracte respiratori superior, la epiteli dels conductes mamaris, ronyó conductes excretors, grans i petites glàndules salivals, així com les cèl·lules de la pituïtària anterior i tiròcits.

Malgrat que també s'expressa en tumors epitelials del pulmó, de mama o de pàncrees, l'expressió més alta sempre s'observa en els teixits de pacients amb càncer d'ovari [37]. A més, la seva expressió varia en funció de la histopatologia tumoral: en carcinomes endometrioides l'expressió de HE4 és del 100%, en carcinomes serosos l'expressió d'HE4 és del 93%, en carcinoma de cèl·lules clares l'expressió és del 50% i en carcinoma mucinos no s'expressa [38]. Així mateix, el grau de diferenciació del tumor també sembla estar relacionat amb l'expressió d'HE4, de forma que en el càncer d'alt grau serós s'expressa HE4 en el 100% de casos i el càncer de baix grau serós s'expressa en el 79% [39]. Els valors d'HE4 a més, poden orientar sobre el l'èxit de la cirurgia de citorreducció primària del càncer d'ovari, la resposta a la quimioteràpia basada en platí i pot ajudar en el diagnòstic de la recurrència del càncer d'ovari i en l'avaluació de la supervivència global i el temps lliure de malaltia en pacients amb càncer d'ovari [34].

L'HE4, a diferència del CA 125, no es modifica pel cicle menstrual, no varia en cas d'endometriosi, i s'eleva amb menor freqüència en cas de patologia annexial benigna.

### b.3 ROMA (algoritme per al risc de malignitat en càncer d'ovari)

S'ha suggerit que el CA 125 i l'HE4 podrien ser marcadors complementaris en pacients amb lesions annexials neoplàsiques. Nombrosos estudis han demostrat una millora significativa de la sensibilitat i especificitat en la predicció de malignitat d'ovari quan s'utilitzen aquests dos marcadors junts [33–35].

L'any 2008 Moore et al. [40] van publicar un estudi on avaluaven diversos biomarcadors en 233 pacients amb masses annexials i van determinar que l'HE4 tenia la sensibilitat més alta,

especialment en carcinoma d'ovari en estadi I. En aquest mateix estudi, la sensibilitat del CA-125 es va incrementar de 43% a 76,4% quan s'interpretava conjuntament amb l'HE4.

El ROMA (Risk of Malignancy Algorithm for ovarian cancer) és una prova quantitativa basada en la concentració sèrica de CA-125 i HE4 i combinada amb l'estat menopàusic que permet classificar el risc de malignitat de les tumoracions annexials. Els valors de tall depenen dels mètodes de laboratori i l'estat hormonal pel què són diferents per a dones pre i postmenopàusiques.

L'any 2009, Moore et al. [33] van descriure per primera vegada el ROMA. En aquest estudi prospectiu multicèntric s'inclouen 248 dones premenopàusiques i 283 dones postmenopàusiques amb masses annexials. Els resultats del model de regressió logística es mostren a la taula següent (**Taula 1.3**).

	Sensibilitat	Especificitat
Premeopausa	76,5%	74,8%
Postmenopausa	92,3%	74,7%

**Taula 1.3.** Sensibilitat i especificitat per als grups de dones premenopàusiques i postmenopàusiques amb massa annexial, segons el model de regressió logística ROMA (Segons les dades publicades per 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;112:40–6. doi:10.1016/j.ygyno.2008.08.031. [33]).

La sensibilitat i especificitat d'aquest algoritme el ROMA podria millorar afegint altres paràmetres al càlcul, com ara l'edat de la pacient o les troballes ecogràfiques.

Als EUA s'ha aprovat l'ús del ROMA en dones >18 anys que presenten una lesió annexial. S'ha de combinar amb l'avaluació clínica i radiològica de la massa i no pot ser utilitzat com una prova de screening ni com una prova de diagnòstic independent, en dones embarassades, en dones

tractades per neoplàsia ni durant la quimioteràpia. Els resultats poden veure's alterats en pacients amb elevació del factor reumatoide en plasma.

### c. MÈTODES COMBINATS D'IMATGE I LABORATORI

En una meta-anàlisi realitzada per Myers et al l'any 2006 es van revisar 153 articles i es va determinar la sensibilitat i especificitat de diverses proves diagnòstiques (**Taula 1. 4**).

<u>Prova diagnòstica</u>	<u>Sensibilitat (IC 95%)</u>	<u>Especificitat (IC 95%)</u>
<b>Mètodes diagnòstics:</b>		
Sistema de puntuació de Sassone (1991) [21]	0.86 (0.79–0.91)	0.77 (0.73–0.81)
Sistema de puntuació de DePriest (1993) [22]	0.91 (0.84 - 0.95)	0.68 (0.49 - 0.82)
Sistema de puntuació de Ferrazzi (1997) [20]	0.87 (0.80 - 0.92)	0.81 (0.62 - 0.91)
Sistema de puntuació Mainz Score (1998) [18]	0.96 (-)	0.80 (-)
<b>Ecografia i estudi Doppler:</b>		
Morfologia ecogràfica	0.82 – 0.91 (-)	0.68 – 0.81 (-)
IR en estudi Doppler	0.72 (0.61 – 0.82)	0.90 (0.84 – 0.94)
IP en estudi Doppler	0.80 (0.74 – 0.85)	<b>0.73</b> (0.62 – 0.81)
VSM en estudi Doppler	0.74 (0.56 – 0.86)	0.81 (0.59 – 0.83)
Presència de vascularització	0.88 (0.80 – 0.92)	0.78 (0.65 – 0.87)
Combinació de morfologia ecogràfica i estudi Doppler	0.86 (0.79 – 0.91)	0.91 (0.8. – 0.97)
<b>Altres proves d'imatge:</b>		
RM	0.91 (0.86 – 0.94)	0.87 (0.83 – 0.90)
TC	0.90 (0.83 – 0.94)	0.75 (0.36 – 0.94)
PET	0.67 (0.52 – 0.79)	0.79 (0.70 – 0.85)
<b>Marcadors tumorals i altres biomarcadors:</b>		
CA-125 (>35 U/mL)	0.78 (0.75 – 0.81)	0.78 (0.71 – 0.82)

IC, interval de confiança; IR, índex de resistència; IP, índex de pulsilitat; VSM, velocitat sistòlica màxima; RM, ressonància magnètica; TC, tomografia computeritzada; PET; tomografia per emissió de positrons. (-), dades no disponibles.

**Taula 1.4.** Sensibilitat i especificitat de les diferents proves diagnòstiques, a partir de les dades de Merz et al. [18], Myers et al. [8] i de Liu i Zanotti [15]. Sensibilitat i especificitat de diversos mètodes diagnòstics per les masses annexials.

La tendència actual per a discriminar les lesions annexials d'alt i baix risc, com hem comentat anteriorment, és a trobar algun model que combini els resultats de l'estudi de laboratori amb els resultats dels models d'avaluació ecogràfica de les proves d'imatge, conjuntament amb dades clíniques de les pacients.

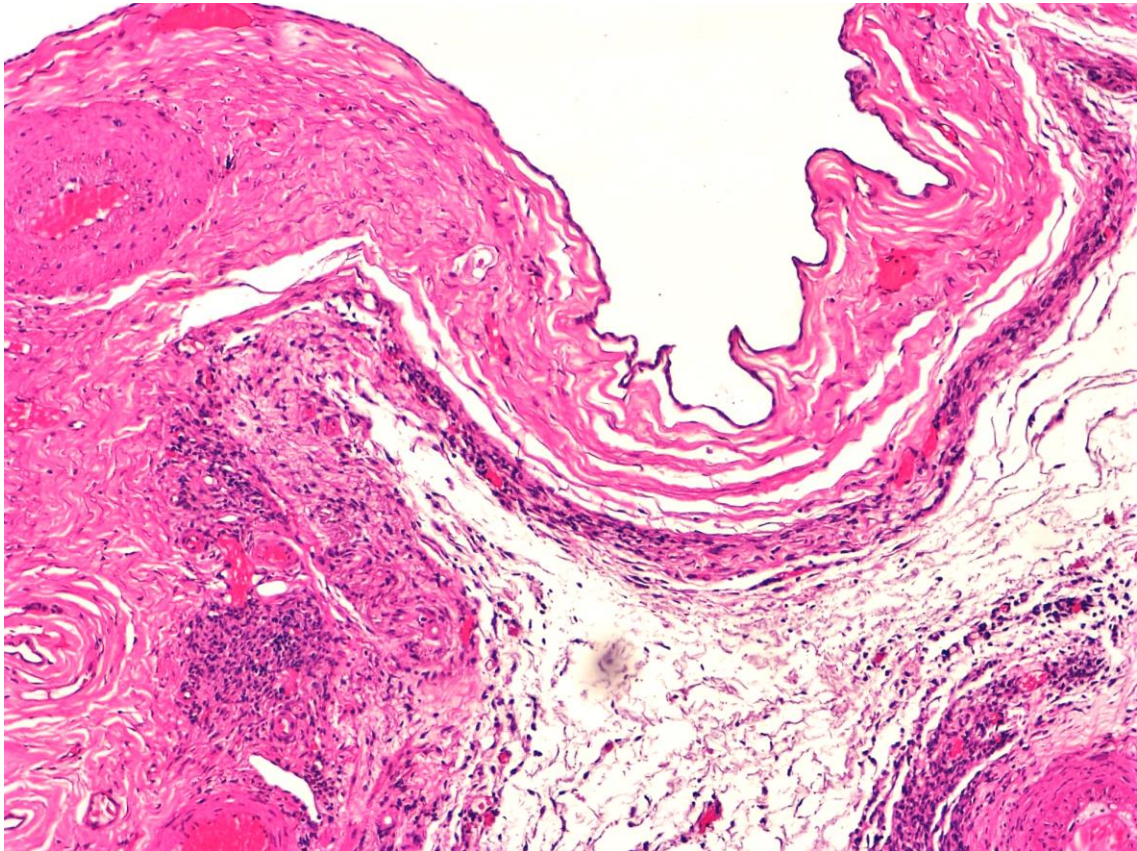
## **1.2 ELS QUISTS SIMPLES ANNEXIALS**

### **1.2.1 DIAGNÒSTIC HISTOLÒGIC DELS QUISTS SIMPLES ANNEXIALS**

Gran part dels quists simples annexials diagnosticats són quists funcionals. En un estudi retrospectiu publicat per Eriksson et al. l'any 1985 el 65.3% del les tumoracions annexials extretes en un total de 101 dones es diagnosticaren de quists funcionals [41]. Progressivament s'han anat depurant els criteris diagnòstics de quists annexials funcionals i en conseqüència les indicacions de cirurgia davant la presència de quists simples annexials s'han modificat. La majoria dels quists simples extrets quirúrgicament són benignes. Concretament, fins al 84% dels quists simples extrets quirúrgicament són cistoadenomes serosos [42], seguits en menor mesura per endometriomes i per quists funcionals [43]. El percentatge de malignitat és molt baix, com veurem més endavant.

En l'estudi macroscòpic dels cistoadenomes serosos de l'ovari, generalment s'identifiquen quists uniloculars que contenen un líquid clar, de color palla. Microscòpicament, el revestiment del quist consisteix en un epiteli simple ciliat que pot ser columnar o pla (**Figura 1.2**).





**Figura 1.2.** Cistoadenoma serós de l'ovari (x20 augments), tinció d'hematoxil.lina eosina L'interior del quist és a la part superior de la imatge i en parènquima ovàric a la part inferior. (Imatge cedida pel servei d'anatomia patològica de l'Hospital General de l'Hospitalet-Consorci Sanitari Integral).

### **1.2.2 PAPER DE LA CITOLOGIA EN ELS QUISTS SIMPLS ANNEXIALS**

Un estudi realitzat per Gerber et al. l'any 1997 comparava les troballes en l'estudi citològic i histològic en 140 dones premenopàusiques amb quists simples. L'estudi histològic va revelar 21 (15.0%) quists funcionals, 9(6.4%) endometriomes, 3 (2.1%) teratomes quístics, 12 (8.6%) quists indiferenciats i 64 (45.7%) cistoadenomes; el diagnòstic citològic fou correcte només en 53 (37.9%) dels casos [44].

Una de les principals controvèrsies en l'ús de la citologia com a eina diagnòstica en els quists annexials és la precisió qüestionable de l'examen citològic del líquid quístic. La sensibilitat de la citologia del líquid del quist d'ovari varia de 25% a 50%, però l'especificitat oscil·la des de 97 fins 100% [45–48]. Aquests valors es representen a la **Taula 1.5**.

Autor (any)	Sensibilitat (%)	Especificitat (%)	VPP (%)	VPN (%)	N
Sheombar et al. (1993)	44	67	40	71	-
Dordoni et al. (1993)	40	100	100	94	53
Moran et al. (1993)	26	100	-	76	118
Papathanasiou et al. (2004)	50	97	-	-	120
Cole et al. (2010)	50	100	100	92	67

-, dades no disponibles.

**Taula 1.5.** Sensibilitat i especificitat de la citologia en quists annexials.

Martínez-Onsurben et al. [49] van comparar l'estudi citològic de l'aspirat intraquíctic durant laparoscòpia o laparotomia amb l'estudi histològic d'aquests quists en 132 casos. El 94% van ser quists benignes (quists funcionals, endometriomes, quists serosos i mucinosos) i 7 casos van resultar malignes. La menor sensibilitat en el diagnòstic citològic es va descriure en quists funcionals i en quists serosos benignes (50%), mentre que tant en endometriomes com en quists malignes la sensibilitat és força alta (71 i 76%, respectivament). El percentatge de mostres inadequades o acel·lulars representava el 43%. En aquest estudi, 2 dels 7 casos malignes van ser diagnosticats com a "material insuficient per al diagnòstic", i per tant en una mostra insatisfactòria, no es pot excloure malignitat.

El contingut acel·lular del quist és generalment benigne i no s'hauria de considerar com a no diagnòstic [50]. Tanmateix, es recomana seguiment clínic en les dones amb aquest resultat citològic [51].

Com veiem en la **Taula 1.6**, la sensibilitat de la citologia és de les més baixes de les eines diagnòstiques comparades mentre que l'estudi ecogràfic és de les proves diagnòstiques avaluades amb major sensibilitat. Per contra, l'especificitat de la citologia i el VPP són molt alts, amb importants diferències en comparació amb l'ecografia i la determinació de CA 125. Per tant, l'estudi exclusivament citològic del quist és inadequat per excloure malignitat i s'hauria d'usar en combinació amb l'avaluació ecogràfica [52].

Prova diagnòstica	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	p
CA-125 >35 U/ml 70	70	85	54	92	>0.05
Diàmetre >5cm	90	35	21	95	>0.05
Diàmetre >10cm	80	77	40	95	>0.05
Quist complex en proves d'imatge	86	52	21	96	>0.05
Citologia d'atípia o malignitat	50	100	100	92	>0.05

S, sensibilitat; E, especificitat; VPP, valor predictiu positiu; VPN, valor predictiu negatiu.

**Taula 1.6.** Comparació de sensibilitat i especificitat entre CA 125 plasmàtic i paràmetres radiològics i citològics. (Extret de Cole L, Mount S, Nuzzo E, Wong C. Aspiration cytology of ovarian cystic masses: histologic correlation and review of the literature. *Acta Cytol* 2010;55:19–25. doi:10.1159/000320873. [48]).

### **1.2.3 QUISTS SIMPLES D'OVARI EN PACIENTS POSTMENOPÀSIQUES**

#### **a. FACTORS DE RISC PER L'APARICIÓ DE QUISTS SIMPLES D'OVARI EN PACIENTS POSTMENOPÀSIQUES**

Segons l'anàlisi multivariable realitzat per Greenlee et al. [5], els principals factors de risc potencials per la prevalença de quists simples d'ovari són:

- Alt nivell d'estudis: dones amb carrera universitària (OR 1,32, IC 1,14-1,53) o l'educació de postgrau (OR 1,19; IC 1,02-1,40).
- Antecedents de quists ovàrics benignes (OR 1.29, IC 1.09-1,52).
- Cirurgia ginecològica prèvia (OR 1,48, IC 1,33- 1,66).
- Menopausa precoç (OR 2,09; IC 1,77-2,46).

Els factors protectors suggerits per Greenlee et al. són:

- Edat del primer embaràs als 25-29 anys (OR 0,85) o a partir dels 30 anys (OR 0,71).
- Edat avançada (comparant dones de 60-64 anys amb dones de 55-59 anys; OR 0,83, IC 0,73-0,94).

Modesitt et al. també consideren que l'edat avançada és un factor protector per a la prevalença dels quists simples d'ovari, però suggereixen que a partir dels 70 anys torna a augmentar-ne la incidència [53].

Les dones fumadores o ex-fumadores tenen una major incidència de quists simples d'ovari (OR 1,25, IC 1,00-1,56); malgrat que, sobretot en fumadores actives la prevalença de quists simples és menor que en no fumadores (OR 0,75, IC 0,61-0,91). D'aquí s'extreu que l'hàbit tabàquic seria un factor de risc per a l'aparició de quists simples d'ovari però que aquests quists desapareixerien amb més facilitat que en pacients no fumadores [5].

#### **b. LA IMPORTÀNCIA DELS QUISTS SIMPLS D'OVARI EN PACIENTS POSTMENOPÀUSIQUES**

En les dones postmenopàusiques els ovaris no són òrgans estàtics, sinó que tenen certa activitat i conserven la capacitat per generar lesions quístiques.

Un estudi de cohort realitzat per l'Institut Nacional de Salut dels Estats units (NHI) entre els anys 1993 i 2001 determinava que la prevalença de quists simples d'ovari en pacients postmenopàusiques era del 14.1% [5]. L'edat va resultar un factor de risc estadísticament significatiu ( $p = 0,001$ ) per la detecció de quists simples, essent lleugerament més comú per a les dones de 55 a 59 (16%) que per a les dones en grups de més edat (13%). La incidència anual de nous quists simples en l'esmentat estudi va ser aproximadament del 8%.

Prèviament s'havien realitzat estudis amb cohorts de menor tamany i la prevalença de quist simple d'ovari en pacients postmenopàusiques es situava entre el 3.3% i el 18.3% [5,43,53-55] (**Taula 1.7**). El risc de malignitat dels quists simples en pacients postmenopàusiques, en general, es considera baix.

Autor (any)	N	% de pacients	% de pacients diagnosticades de càncer d'ovari entre les
-------------	---	---------------	--

		amb quists	pacients prèviament diagnosticades de $\geq 1$ quist simple
Wolf et al. (1991)	149	14.8	-
Conway et al. (1998)	1769	6.6	0
Andolf i Jorgensen (1988)	534	5.6	0
Aubert et al. (1998)	622	5.7	0
Bailey et al. (1998)	7705	3.3	0
Levine et al. (1992)	184	17.4	0
Modesitt et al. (2003)	15106	18.3	0.36
Greenlee et al. (2010)	15735	14.1	0.41

N, nombre de pacients; % percentatge; -, dades no disponibles.

**Taula 1.7.** Prevalença de quists simples d'ovari en dones postmenopàusiques asimptomàtiques i risc de malignitat. (Extreta de la taula publicada per: Oyelese Y, Kueck AS, Barter JF, Zalud I. Asymptomatic postmenopausal simple ovarian cyst. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:803–9. [54] i ampliada amb dades recents [5,43,53,55–59] .

### c. HISTÒRIA NATURAL DELS QUISTS SIMPLES D'OVARI EN PACIENTS POSTMENOPÀUSIQUES

En els ovaris amb un sol quist simple podem trobar tres situacions durant el seguiment: la primera és la resolució completa, la segona la persistència d'un sol quist simple i la tercera l'evolució en forma de múltiples quists simples o de massa annexial complexa.

Segons Greenlee et al., al control a l'any del diagnòstic d'un quist simple d'ovàric únic en les pacients postmenopàusiques, el 32% presenten desaparició completa del quist mentre que en el 54% de dones persisteix un sol quist simple d'ovari, al voltant del 8% es detecten múltiples quists simples i en el 6% es desenvolupen quists més complexos o masses sòlides [5].

Modesitt et al. van seguir una cohort de 15106 dones postmenopàusiques i van detectar una resolució espontània completa en 69.4% de les dones que presentaven quists simples. La persistència d'un quist simple en aquesta cohort va ser del 6.8%, mentre que la progressió a quist complex va representar el 22.3% dels quists. En aquesta cohort, cap dona diagnosticada d'un quist simple d'ovari únic va desenvolupar càncer d'ovari [53].

En ovaris que contenen múltiples quists simples la resolució completa de tots els quists en és molt menor, mentre que augmenta la propensió a presentar quists complexos o masses sòlides a l'any següent (7% en cas de presentar 2 quists simples i 11% per més de 3 quists simples) [5].

Tant Greenlee et al. com Modesitt et al. conclueixen que la presència d'un o més quists simples d'ovari no augmenta el risc de càncer invasiu d'ovari [5,53].

#### **d. EVOLUCIÓ DEL MANEIG DELS QUISTS SIMPLES EN DONES POSTMENOPÀUSIQUES**

Clàssicament es recomanava el maneig quirúrgic de qualsevol massa annexial en dones postmenopàusiques [60–63], però actualment la tendència és cap a un maneig més conservador [15,64,65]. Sobretot es deu als resultats de l'estudi histològic dels quists extrets, doncs la majoria són quists benignes i el percentatge de malignitat és molt baix. En la revisió de diversos estudis previs realitzada per Roman et al. s'inclouen 569 pacients postmenopàusiques amb quists simples i la incidència de càncer d'ovari resultant fou del 0.7% [66].

El debat sobre el maneig quirúrgic o conservador dels quists simples annexials es centra en el seu potencial risc de malignitat. La qüestió del debat rau en si el càncer epitelial d'ovari apareix de novo o pot representar una transformació d'un quist epitelial benigne preexistent.

Múltiples estudis han estudiat les característiques histològiques i genètiques del càncer epitelial d'ovari. Mentre que el tumor borderline epitelial de l'ovari sí que s'ha establert com a precursor

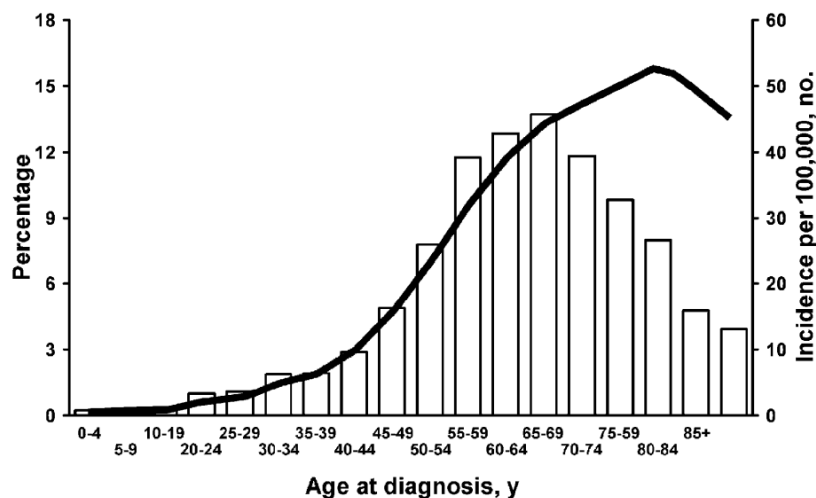
del carcinoma epitelial d'ovari [67], no s'ha demostrat de forma significativa que les lesions ovàriques benignes (quistes simples, inclusions seroses, pseudoestratificació epitelial, metaplàsies, etc.) n'actuin com a precursors [15,68–72].

En aquest línia, hi ha amplis estudis de cohorts i estudis observacionals prospectius que no evidencien cap associació entre l'exèresi de quistes simples i la reducció en la mortalitat per càncer epitelial d'ovari [73]. A més, suggereixen que el control sense intervenció dels quistes simples d'ovari <10 cm tampoc no s'associa amb la seva malignització [5,28,42,43,53].

En resum, davant el dilema clínic entre identificar el càncer d'ovari el més aviat possible i evitar cirurgies innecessàries, la tendència actual és el maneig conservador dels quistes simples annexials, obviant la cirurgia en la majoria de casos. Per tant, la majoria de guies proposen un seguiment ecogràfic seriat en quistes <7cm, però no estableixen quin és el moment òptim per a finalitzar el seguiment anual o si aquest ha de continuar de forma indefinida [1].

#### **1.2.4 MASSES ANNEXIALS I QUISTES SIMPLS EN DONES PREMENOPÀUSIQUES**

El risc de malignitat d'una massa annexial és menor en dones premenopàusiques que en dones postmenopàusiques. De fet, menys del 15% del total de neoplàsies malignes d'ovari es donen en dones <50 anys [74], com veiem representat en la gràfica de la **Figura 1.3**.



**Figura 1.3.** Les masses annexials malignes són més freqüents en dones postmenopàusiques que en dones premenopàusiques. (Extreta de Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data. Am J Obstet Gynecol. 1986;154: 639–647. [75])

Una sèrie de 1101 dones amb masses annexials va trobar que en dones < 55 anys el 80% de les masses annexials eren quists funcionals o endometriomes, mentre que el 8% eren teratomes, cistadenomes o leiomiomes i només 0.4% eren carcinomes [76]. Un altre estudi realitzat en 773 dones premenopàusiques afectes de quists annexials confirmava la baixa incidència de malignitat en aquestes pacients, entorn a 1.4% [77] (**Taula 1.8**).

Autor (any)	Nombre de pacients amb massa annexial	Percentatge de pacients diagnosticades de càncer d'ovari
Nezhat et al. (1992)	1101	0.4
Mecke et al. (1992)	773	1.4

**Taula 1.8.** Risc de malignitat de les masses annexials en dones premenopàusiques.

### **1.2.5 MANEIG DELS QUISTS SIMPLS ANNEXIALS**

Clàssicament es recomanava exèresi quirúrgica per la majoria de quists simples d'ovari, sobretot en quists simples d'ovari  $\geq 5$ cm en dones postmenopàusiques i en les masses annexials persistents en dones premenopàusiques [78].

Donat que la majoria dels quists simples d'ovari són benignes i que el maneig quirúrgic comporta un cert risc de complicacions i morbiditat i representa una despesa econòmica considerable, s'ha proposat un canvi de paradigma en el seu maneig. La tendència actual és proposar un maneig més conservador, sigui basat en conducta expectant o bé en tècniques mínimament invasives com la punció i aspiració amb agulla fina o la punció i esclerosi del quist.



#### **a. MANEIG CONSERVADOR**

Zanetta va descriure la resolució espontània en el 44.6% de pacients amb quists simples d'ovari tractades de forma conservadora [79], amb conducta expectant. Aquest era un estudi que comparava la conducta expectant amb la punció amb aspiració de quists simples d'ovari. En l'estudi es realitzava un control ecogràfic 6 mesos després de l'ecografia inicial o de la punció amb aspiració. En la branca del maneig conservador es van incloure 141 pacients, però no es va definir el temps transcorregut entre el diagnòstic inicial del quist i l'ecografia inicial d'inclusió en l'estudi. Per tant no queda clar si en aquestes 44.6% de pacients en què es resolien espontàniament els quists simples d'ovari s'hi inclouen possibles quists funcionals que, per tant, haurien desaparegut amb una observació de 2-6 mesos. Sarkar et al. [65] exposaven xifres similars de resolució espontània (46.3%) en 378 quists simples seguits ecogràficament en dones postmenopàusiques. La taxa global de resolució espontània dels quists simples en la cohort estudiada per Modesitt et al. [53] va ser del 69.4%.

Malgrat que molts autors coincideixen en proposar els controls ecogràfics seriatos com una alternativa al maneig dels quists simples annexials, hi ha escassa evidència en la bibliografia sobre quins són els quists simples que poden ser ignorats i quins són els que cal seguir periòdicament [1]. Així mateix, tampoc no s'ha establert la periodicitat recomanada en el seguiment dels quists simples.

#### **Seguiment ecogràfic en els quists simples annexials**

La Societat americana de Radiòlegs i Ecografistes va establir un document de consens pel maneig de les diferents lesions annexials en funció de l'estatus menopàusic de les pacients [1]. En aquest document de consens publicat l'any 2010 es considera que els quists simples  $\leq 3$ cm en dones premenopàusiques i  $\leq 1$  cm en dones postmenopàusiques són fisiològics i sense repercussió clínica i no requereixen cap seguiment. Alguns autors recomanen que llindar per a controlar els quists simples en dones postmenopàusiques sigui també de  $>3$ cm i que per tant en els dos grups els quists  $\leq 3$  cm es considerin sense repercussió clínica i no tributaris de seguiment ecogràfic. La resta de recomanacions proposades en el document es resumeixen a la **Taula 1.9**.

	PREMENOPAUSA	POSTMENOPAUSA
Quists $\leq 1$ cm	No requereixen seguiment ecogràfic	No requereixen seguiment ecogràfic
Quists $>1$ i $\leq 3$ cm	No requereixen seguiment ecogràfic	Seguiment ecogràfic anual
Quists $>3$ i $\leq 5$ cm	No requereixen seguiment ecogràfic	Seguiment ecogràfic anual
Quists $>5$ i $\leq 7$ cm	Seguiment ecogràfic anual	Seguiment ecogràfic anual
Quists $>7$ cm	RM o cirurgia	RM o cirurgia

**Taula 1.9.** Recomanacions de la Societat americana de Radiòlegs i Ecografistes en el maneig dels quists simples annexials basades en l'estatus menopàusic de les pacients segons Levine et al. [1].

Els quists paraovàrics i paratubàrics generalment es consideren conjuntament amb els quists d'ovari, si bé ni tan sols els de petita mida no es poden considerar deguts a la fol·liculogènesi com en el cas dels petits quists d'ovari  $\leq 3$ cm. La probabilitat que els quists simples de paraovari siguin malignes és extremadament baixa [80]. Els estudis que mostren la naturalesa benigna dels quists simples avaluen el conjunt de quists annexials, sense diferenciar entre quists d'ovari o de paraovari [14,42].

Els quists simples fins a 10 cm són molt probablement benignes i, independentment de l'edat, el risc de malignitat és  $< 1\%$  [5,8,14,28,42,43,53].

Anteriorment hem vist que Levine et al. publicaren el consens de la Societat de Radiòlegs Ecografistes (Society of Radiologists in Ultrasound) l'any 2010. En aquesta publicació es recomana un seguiment ecogràfic anual en dones postmenopàusiques amb quists simples entre 1 i 7 cm i en dones premenopàusiques amb quists simples entre 5 i 7 cm [1].

Recentment s'han publicat les guies franceses del maneig dels quists d'ovari suggestius de benignitat. En aquesta publicació, Brun et al. contemplan la conducta expectant com una opció en el maneig dels quists simples d'ovari  $<10$  cm en dones asimptomàtiques i sense antecedents de càncer ginecològic (Grau d'evidència B) [17].

### **Complicacions del maneig conservador:**

Les principals complicacions del maneig conservador dels quists simples annexials són la possibilitat de torsió annexial o torsió de l'ovari i la ruptura del quist.

La incidència de torsió ovàrica és desconeguda. Tanmateix, la torsió ovàrica ocasionaria el 2.7% de les cirurgies urgents en ginecologia [9] i representaria el 15% de les cirurgies per massa annexial [10].

La presència d'un quist annexial és la principal causa de torsió annexial i ovàrica [12,81,82]. Els endometriomes, abscessos tubo-ovàrics i les tumoracions annexials malignes tenen menys risc de torsió annexial degut a què provoquen adherències en un gran número de casos. Així mateix, els quists annexials benignes de mida intermèdia (> 5 cm) són els que comporten un major risc de torsió [11,12,81]. Així doncs, els quists més petits tenen molta mobilitat i poc pes, el que comporta una baixa probabilitat de torsió, mentre que els quists grans tenen menys mobilitat i, per tant, un menor risc de torsió. La torsió ovàrica o annexial generalment es soluciona quirúrgicament, ja sigui amb detorsió i quistectomia, en dones premenopàusiques amb un quist annexial no suggestiu de malignitat i amb l'annexe d'aspecte no necròtic, o bé amb annexectomia en dones postmenopàusiques [83].

La ruptura d'un quist simple annexial és infreqüent però pot tenir conseqüències potencialment greus [84]. En cas de ruptures no complicades, que cursen sense hemoperitoneu o amb hemoperitoneu escàs, no progressiu i amb constants vitals conservades es pot plantejar un maneig conservador [85]. En cas d'hemoperitoneu, si hi ha hipotensió i taquicàrdia o descens progressiu de l'hematòcrit es recomana un abordatge quirúrgic [1,15].

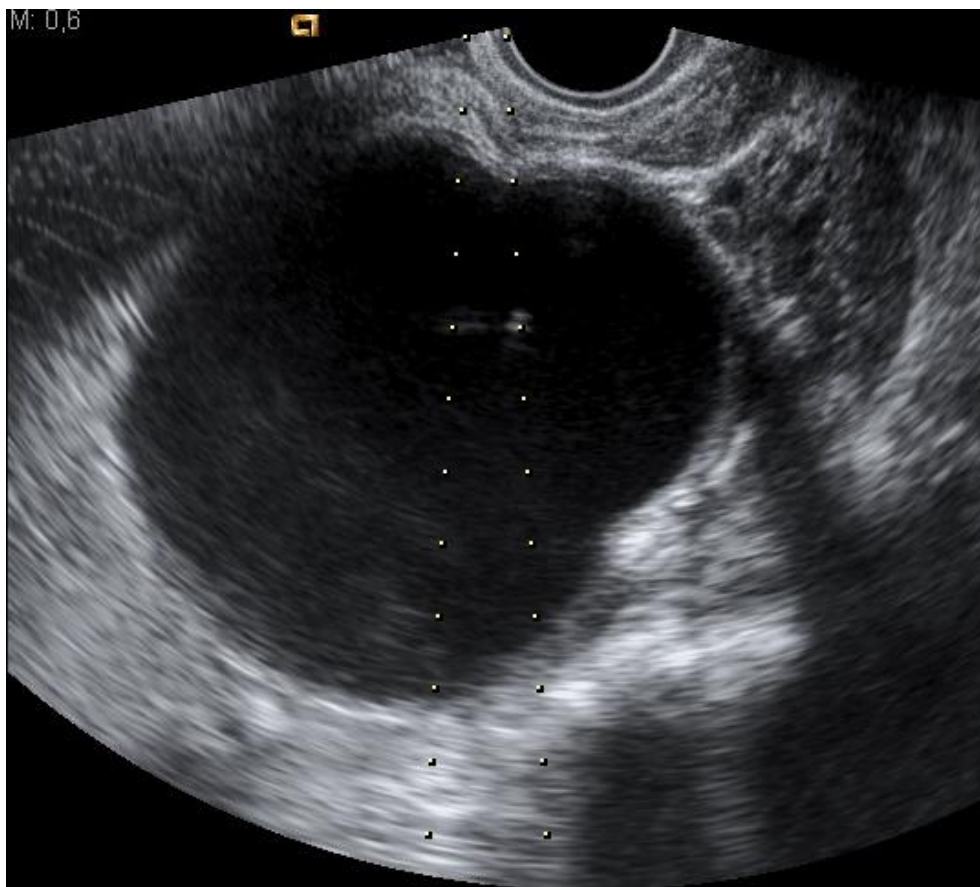
### **b. MANEIG INTERVENCIONISTA**

#### **b.1 PUNCIÓ ASPIRACIÓ AMB AGULLA FINA (PAAF)**

La punció i aspiració ecoguiada és una alternativa mínimament invasiva per al maneig dels quists simples annexials. Framarino et al. veieren en aquesta tècnica un avantatge rellevant respecte a la conducta expectant davant els quists simples annexials: la punció aspiració dels quists annexials permet realitzar un estudi citològic del seu contingut [86].

#### **Procediment de la punció ecoguiada, descripció de la tècnica:**

Es realitza tant per via transvaginal com transabdominal sempre sota visió ecogràfica contínua (**Figura 1.4**) i després de la desinfecció de la via d'abordatge. En la via transvaginal es realitza mitjançant una guia per a l'agulla de punció que es connecta a la sonda ecogràfica amb una guia. Posteriorment es duu a terme l'aspiració completa del contingut del quist, ja sigui amb xeringues o amb connexió a ampolla de buit.



**Figura 1.4.** Imatge de la punció ecoguiada d'un quist simple d'ovari.

La punció ecoguiada pot realitzar-se sota anestèsia (general o local) o sense cap tipus d'anestèsia. A la **Taula 1.10** veiem un resum sobre l'anestèsia utilitzada en diferents estudis.

Autor (any)	Sense anestèsia	Anestèsia local	Analgèsia endovenosa	Anestèsia general
Zanetta (1996) [79]	X			
Troiano (1998) [87]	X			
Petrovic (2002) [51]				X
Duke (2006) [52]			Fentanil	Midazolam
Zerem (2009) [88]		X		
Nikolaou (2014) [89]				X

**Taula 1.10.** Revisió de l'ús dels diferents tipus d'anestèsia o analgèsia en la PAAF de quists simples d'ovari.

Aquesta tècnica va ser descrita inicialment per al maneig de quists annexials en pacients amb alt risc quirúrgic [90] o en pacients no favorables per a cirurgia [52]. Posteriorment es va estendre el seu ús per a qualsevol pacient portadora d'un quist simple suggestiu de benignitat segons criteris ecogràfics [89].

Weinraub et al. van definir tres paràmetres importants en la predicció de la recurrència dels quists d'ovari: edat, diàmetre màxim del quist i lateralitat del quist [91].

La taxa de recidiva dels quists simples annexials després de la punció i aspiració és variable. Múltiples autors han publicat els seus resultats en forma de sèries de casos, estudis retrospectius i prospectius i la taxa de recidiva varia del 11.1% al 75% [46,51,52,79,87,89,90,92–95] (**Taula 1.11**).

Autor (any)	Nombre de pacients	Recurrències	Estatus menopàusic	Mida (cm) o volum (mL) del	Definició de recidiva (mm)
-------------	--------------------	--------------	--------------------	----------------------------	----------------------------

		<b>n (%)</b>		<b>quist</b>	
<b>Piironen i Grönroos (1987)</b> [95]	46	14 (30.4)	-	4-14 cm	-
<b>De Crespigny (1989)</b> [92]	88	-	-	< 10 cm	-
<b>Khaw i Walker (1990)*</b> [94]	22	8 (36.3)	Ambdues	5-15 cm	-
<b>Lee et al. (1993)</b> [90]	18	- (11.1)	-	-	-
<b>Dordoni et al. (1993)</b> [46]	204	132 (65)	Ambdues	-	-
<b>Zanetta et al. (1996)*</b> [79]	128	69 (53.9)	Ambdues	4-7 cm	> 20
<b>Troiano i Taylor (1998)*</b> [87]	40	11 (27.5%) †	Ambdues	3.1-19 (cm)	-
<b>Petrovic et al. (2002)*</b> [51]	72	32 (44.4)	Ambdues	2.8-11 (cm)	≥ 30
<b>Duke et al. (2006)*</b> [52]	20	15 (75%)	Ambdues	5-10 (cm)	-
<b>Koutlaki et al. (2011)*</b> [93]	121	40 (33.05%)	Ambdues	4-7 (cm)	> 20
<b>Nikolaou et al. (2014)*</b> [89]	34	12 (35.2%)	Ambdues	3-8 (cm)	> 30

- Dades no disponibles.

\* Aquests estudis inclouen altres tipus de quists a part de quists simples: endometriomes o quists hemorràgics.

† El seguiment ecogràfic només es va realitzar en cas de recurrència de la simptomatologia.

**Taula 1.11.** Resum de les publicacions prèvies sobre punció i aspiració de quists annexials de baix risc de malignitat.

Tanmateix, la punció i aspiració de quists annexials ha generat molta controvèrsia degut al potencial risc de disseminació de les cèl.lules tumorals en cas de punció d'un quist maligne no diagnosticat prèviament [92,96].

En la sèrie de casos publicada per Khaw et al. [94] es va identificar una pacient postmenopàusica amb un quist unilocular per ecografia, aparentment benigne, en què es va realitzar PAAF amb obtenció de líquid hemorràgic. El resultat de l'estudi citològic del contingut del quist aspirat va ser de benignitat. Aquesta pacient no tenia simptomatologia prèvia suggestiva d'endometriosis i es va

decidir exèresi quirúrgica del quist, que va resultar ser un adenocarcinoma ben diferenciat amb la càpsula del quist intacta. En conseqüència, Khaw et al. recomanen l'exèresi quirúrgica dels quists amb contingut d'aspecte hemorràgic en pacients sense sospita clínica d'endometriosi, sobretot si es tracta de pacients postmenopàusiques.

Per tal de minimitzar el risc de no diagnosticar una neoplàsia maligna d'ovari és essencial establir els criteris de selecció molt estrictes [97–100] i limitar l'ús de PAAF per a quists sense cap criteri de malignitat [95,101].

### **Complicacions de la PAAF:**

Com hem vist anteriorment, en gran part de les publicacions sobre PAAF de quists annexials el procediment es realitza sota anestèsia general (generalment sedació) o anestèsia local. En algunes publicacions no s'utilitza cap anestèsia. Troiano i Taylor només administren lidocaïna subcutània en la punció transabdominal, doncs consideren que el fons de sac vaginal té poca sensibilitat i que el risc de peritonitis per extravasació de lidocaïna supera el benefici de la seva administració [87].

Es considera que la PAAF és una tècnica ràpida i segura, amb una taxa de complicacions molt baixa [87]. S'han descrit poques complicacions d'aquest procediment:

- Hematoma [95]
- Hematúria [92]. De Crespigny et al. van descriure un cas d'hematúria secundari a punció transvesical entre 37 pacients sotmeses a punció de masses annexials.
- Dolor pelvià lleu fins al 17.4% de les pacients [89,94].
- Infecció. Encara que potencialment existeix el risc d'infecció després de l'aspiració d'un quist annexial simple, aquest risc és major per als endometriomes que per als quists simples serosos. De fet, Petrovic descriu un sol cas d'infecció (1.4%) després de punció aspiració d'un quist annexial, concretament després d'aspirar un endometrioma [51].

### **b.2 PUNCIÓ I COL.LOCACIÓ DE DRENATGE ASPIRATIU**

El procediment de drenatge continu dels quists simples, descrit per Zerem et al. [88], es duu a terme mitjançant la col·locació d'un catèter 5F tipus *pig-tail* per via transabdominal, sota anestèsia local. Aquest procediment consisteix a mantenir el catèter intraquístic mentre persisteix el drenatge del quist, amb una mitjana de 1-3 dies. Els resultats mostraren recurrència en el 26% de casos.

### b.3 PUNCIÓ AMB ESCLEROSI

L'esclerosi dels quists annexials és una tècnica que redueix la taxa de recidiva associada a la PAAF.

Aquesta tècnica consisteix a instil·lar una substància esclerosant dins del quist per induir la fusió de les seves parets. Malgrat que el mecanisme d'acció de l'esclerosi encara no és conegut completament, aquestes substàncies esclerosants semblen destruir l'epiteli de les parets del quist que és on es secreta el líquid o contingut del quist. Per aquest efecte, la cavitat del quist s'oblitera i s'evita la nova acumulació del líquid. El contacte adequat entre la substància esclerosant i les parets del quist [99,102] sembla activar la cascada de coagulació i activar la producció de mediadors de la inflamació, el que condiciona la fibrosi de les cèl·lules de l'epiteli intraquístic [99,103].

S'ha hipotetitzat sobre les possibles causes de fracàs de l'esclerosi en els quists annexials. Kafali et al. [104] suggereixen que en els endometriomes la capa de fibrina que pot recobrir l'interior del quist podria dificultar el contacte de l'agent esclerosant amb les cèl·lules epitelials de la superfície del quist. Aquest grup també exposa la hipòtesi que en els endometriomes la presència de tripsina, plasmina i urokinasa podria incrementar l'activitat fibrinolítica i reduir la fibrosi de les parets del quist.

S'han descrit múltiples substàncies esclerosants per al maneig dels quists annexials sense demostrar-se la superioritat de cap d'elles sobre la resta. Entre aquestes substàncies esclerosants s'inclouen l'etanol, l'eritromicina, la tetraciclina i el methotrexate [96,99,100,105–108] (**Taula 1.12**).



Autor (any)	Agent esclerosant	Nombre de pacients	Recurrències n (%)	Estatus menopàusic	Mida (cm) o volum (mL) del quist	Definició de recidiva (mm)
Bret et al. (1992)	Etanol	6	2 (33.3)	Postmenopausa	5-11 (cm)	-
Noma i Yoshida (2001)**	Etanol	74	11 (14.9)	Premenopausa	<7.8 (cm)	-
Kafali et al. (2003)*	Etanol + eritromicina	24	7 (29.1)	Premenopausa	5.5-8.5 (cm)	≥50
Messalli et al. (2003)**	Etanol	10	1 (10)	Premenopausa	< 7 (cm)	-
Fisch i Sher (2004)**	Tetraciclina	32	1 (3)	Premenopausa	1.5-6 (cm)	-
Mesogitis et al. (2005)*	Methotrexate	148	24 (16.2)	Ambdues	3-10.5 (cm)	>22
Hsieh et al. (2009)**	Etanol	108	29 (26.9)	Premenopausa	<7.4 (cm)	-
Yazbeck et al. (2009)**	Etanol	31	4 (12.9)	Premenopausa	2-5.8 (cm)	>20
Kukura et al. (2010)	Etanol	366	30 (8.2)	Ambdues	40-300 (mL)	-
Shawki et al. (2011)**	Methotrexate	93	13 (14)	Premenopausa	<8.4 (cm)	>25
Kars et al. (2012)*	Tetraciclina	48	7 (14.6)	Premenopausa	5-9 (cm)	≥40
Chang et al. (2013)*	Etanol	274	155 (56.6)	Premenopausa	3.1-12 (cm)	>30

- Dades no disponibles.

\* Aquests estudis inclouen altres tipus de quists a part de quists simples: endometriomes o quists hemorràgics.

\*\* Aquests estudis inclouen exclusivament endometriomes, sense incloure quists simples.

**Taula 1.12.** Resum de les publicacions prèvies sobre punció i aspiració amb esclerosi de quists annexials de baix risc de malignitat [96,99,100,105,106,109–113].

#### A. Característiques de l'etanol com a agent esclerosant

L'alcohol és una substància hidrosoluble, deshidratant i antisèptica que desnaturalitza les proteïnes dels microorganismes i que dissol els lípids dels gèrmens.

També s'ha descrit part del mecanisme terapèutic de l'etanol en els quists d'ovari degut a la seva habilitat per induir esclerosi en les estructures microvasculars, provocant el bloqueig en la neoangiogènesi [108] i preservant la funcionalitat del teixit ovàric en la fol·liculogènesi [114]. Sembla que el tractament amb etanol 100% durant 10 minuts seria suficient per aconseguir aquest efecte a nivell ovàric [108].

L'etanol s'havia utilitzat amb anterioritat en el maneig de quists simples renals [115,116], hepàtics [102,117,118], tiroïdals [119], limfoceles [120] i per a diverses malformacions arterials o venoses [121].

#### **B. Procediment de l'esclerosi amb etanol, descripció de la tècnica:**

La tècnica de l'esclerosi amb etanol de quists d'ovari va ser inicialment descrita per Bret et al. l'any 1992 [99]. La via de punció pot ser tant transvaginal com transabdominal, segons l'experiència del punccionador i la localització del quist.

Per a la punció transvaginal s'utilitza una guia ecogràfica que es connecta a la sonda del transductor vaginal, per sobre del preservatiu ecogràfic. Les pacients es col·loquen en litotomia en cas de punció transvaginal i en decúbit supí en cas de punció abdominal. Caldrà desinfectar la via de punció (vagina o superfície abdominal) mitjançant povidona iodada o clorhexidina. Alguns autors descriuen l'aplicació d'anestèsia local paracervical o als fons de sac vaginals, analgèsia endovenosa o anestèsia general amb sedació. En la següent taula veiem un resum de l'ús dels diferents tipus d'anestèsia usats en múltiples estudis sobre esclerosi amb etanol en quists simples i/o endometriomes (**Taula 1.13**).

<b>Autor (any)</b>	<b>Sense</b>	<b>Anestèsia local</b>	<b>Analgèsia</b>	<b>Anestèsia general</b>
--------------------	--------------	------------------------	------------------	--------------------------

	anestèsia		endovenosa	
<b>Bret et al. (1992)*</b>			fentanil	Diazepam
<b>Kukura (2010)*</b>		Lidocaïna	Fentanil, tiopental	Diazepam
<b>Noma et al. (2001)**</b>		Anestèsia raquídea		
<b>Koike et al. (2002)**</b>			Pentazocina	Diazepam
<b>Kafali et al. (2003)</b>		X		
<b>Hsieh et al. (2009)</b>				Petidina i pentazocina
<b>Gatta et al. (2010)**</b>	X			
<b>Yazbeck et al. (2012)**</b>		X		
<b>Chang et al. (2013)**</b>				Petidina i pentazocina

\* Estudis en quists simples

\*\* Estudis en endometriomes

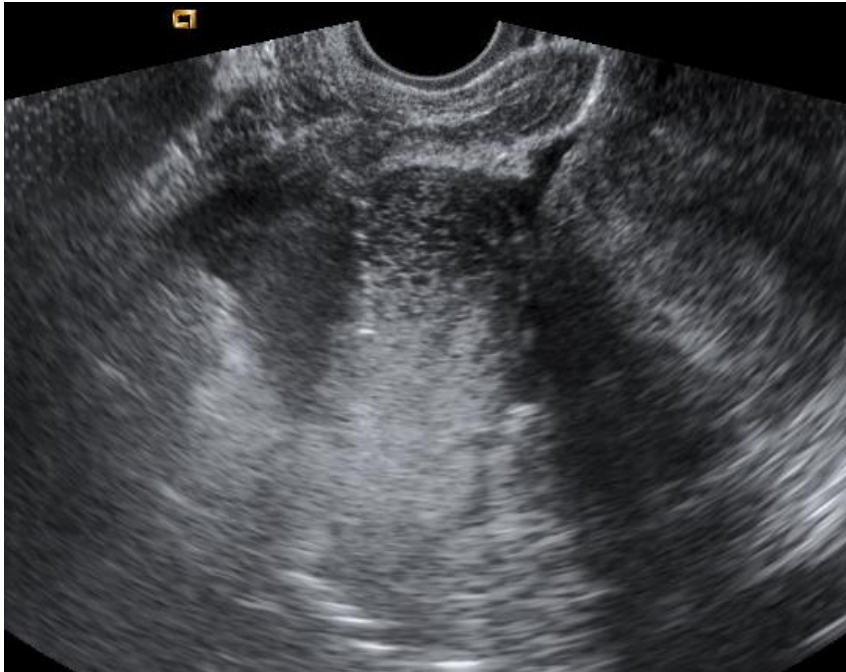
**Taula 1.13.** Ús dels diferents tipus d'anestèsia en l'esclerosi amb etanol de quists annexials [99,104,106,109–111,113,114,122].

Les agulles més comunament utilitzades tenen un diàmetre de 22G [99], 20 G [114], 19 G [99,122], 18 G [106,111,114], 17 G [123]o 16 G [109,110,113]. L'agulla es col·loca a través de la guia i es realitza la punció del quist, sota visualització directa per tal d'evitar la punció d'estructures vasculars o d'intestins.

Quan l'agulla està inserida a l'interior del quist es connecta a l'ampolla de buit. Alguns autors realitzen l'aspiració directament amb xeringa. Cal buidar el quist el més completament possible, tot tenint en compte que cal deixar un petit remanent per evitar desplaçaments de l'agulla. Posteriorment es calcula la quantitat de líquid extreta del quist i s'instil·la l'etanol (**Figura 1.5**), generalment pur al 100% però pot ser al 95-96%. La quantitat d'etanol a instil·lar es calcula com un percentatge del volum extret del quist.

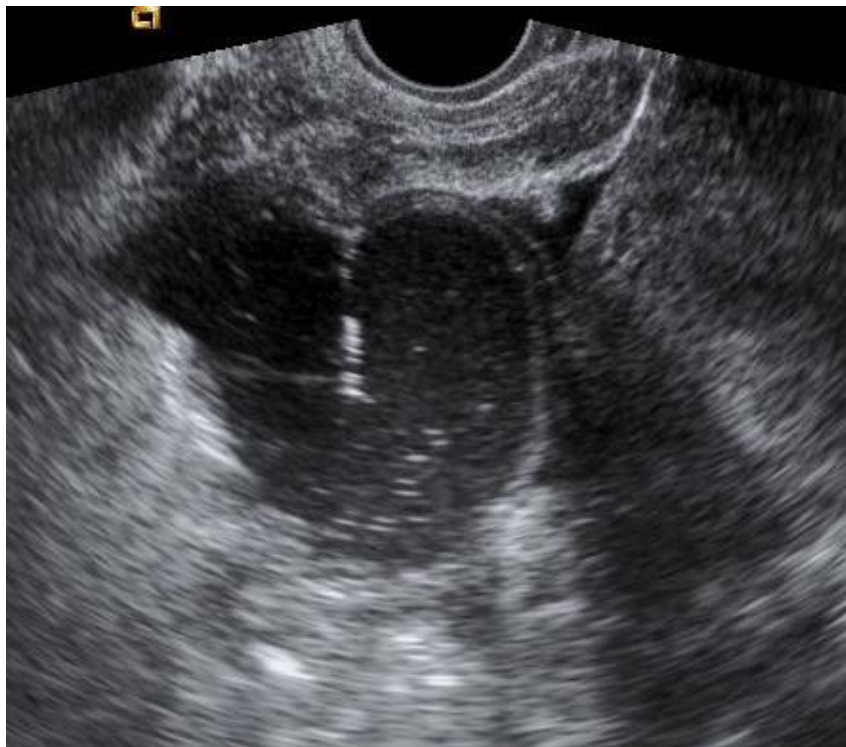
La quantitat d'etanol instil·lada per Bret et al. representava les 2/3 parts del volum extret del quist [99]. Altres autors suggereixen instil·lar altres quantitats diferents d'etanol, calculades com el 50% de volum del quist extret [122,124], el 60% de volum del quist extret (amb un màxim de 60 ml d'etanol) [123], 80% de volum del quist extret [109]. Noma et al. [109] van establir un màxim de 100cc d'etanol per evitar la sobredistensió del quist, el que podria causar la seva ruptura i la consegüent extravasació de l'etanol a la cavitat peritoneal.

El temps que es manté l'etanol intraquístic també ha suscitat debat. A la bibliografia s'ha descrit la instil·lació seguida d'aspiració de l'etanol [109,110], el manteniment de l'etanol intraquístic durant menys de cinc minuts [113], durant 5 a 10 minuts [110,111,113,122], durant 10 minuts o més [110,114,123,124], durant 15 minuts, durant 20 minuts [99,124] o la instil·lació d'etanol sense la seva aspiració posterior [113]. Chang et al. [113] van avaluar múltiples opcions i van concloure que deixar l'etanol durant més de 10 minuts millora els resultats. Noma i Yoshida també van descriure una major taxa de recurrències en endometriomes en què la instil·lació de l'etanol havia durat menys de 10 minuts comparada amb aquells en què la instil·lació d'etanol havia durat 10 minuts o més (recurrència en el 62.5% i el 9.1%, respectivament;  $p < 0.001$ ) [109]. Hsieh et al. [110] no van trobar diferències estadísticament significatives entre el manteniment de l'etanol intraquístic durant  $< 10$  minuts,  $> 10$  minuts o l'aspiració immediata després de la seva instil·lació, però sí que van trobar una taxa de recurrència significativament inferior ( $P < 0.005$ ) en el grup en què es mantenia l'etanol sense aspirar-lo (recurrència en 4/30 pacients, 13.3%) comparat amb el grup en què s'instil·lava etanol i posteriorment s'aspirava (independentment si l'aspiració de l'etanol es realitzava immediatament després de la seva instil·lació, abans de 10 minuts o a partir de 10 minuts de la seva instil·lació) (recurrència en 25/78 pacients, 32.13%).



**Figura 1.5.** Instil·lació d'etanol durant l'esclerosi d'un quist simple d'ovari sota control ecogràfic.

Alguns autors realitzen rentats amb sèrum fisiològic després de l'aspiració de l'etanol [109] (Figura 1.6).



**Figura 1.6.** Buidament del contingut del quist després de realitzar la instil·lació amb etanol i els dos rentats amb sèrum fisiològic durant l'esclerosi amb etanol d'un quist annexial.

El contingut del quist extret s'envia a anatomia patològica per estudi citològic.

L'esclerosi es pot dur a terme a consultes externes [99] o bé en règim de cirurgia major ambulatoria.

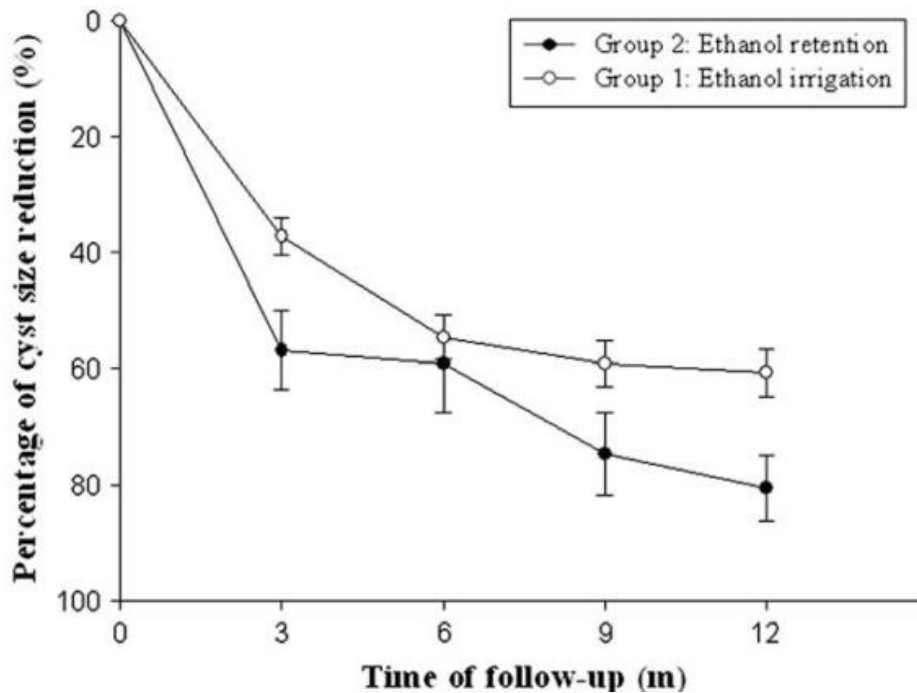
S'ha descrit una taxa de fracàs de la tècnica d'esclerosi amb etanol, en els endometriomes, d'entorn al 3% [123]. Generalment es deu a que el contingut quístic és molt espès, el que dificulta el seu buidament complet.

### **C. Efecte de l'etanol a mig termini: reducció progressiva del quist en el seguiment**

L'etanol podria tenir un efecte mantingut a mig termini, doncs s'ha descrit una reducció progressiva dels quists annexials al llarg dels primers mesos després del procediment, amb reacumulació transitòria del contingut del quist en alguns casos [99].

La **Figura 1.7**, extreta de la publicació de Hsieh et al., mostra la reducció de la mida del quist al llarg del temps. Segons aquesta publicació, la reducció màxima del quist succeeix aproximadament als 6 i 12 mesos de l'esclerosi d'endometriomes en el grup en què s'irriga etanol i s'aspira immediatament (grup 1) i en el grup en que s'instil·la l'etanol i es deixa intraquístic entre 3 i més de 10 minuts (grup 2), respectivament [110].

Cyst size reduction after aspiration and sclerotherapy with ethanol irrigation (group 1) and retention (group 2). Time 0 = the day of the initial treatment.



**Figura 1.7.** Percentatge de reducció de la mida de l'endometrioma al llarg del temps en dos grups: grup 1 en què s'irriga etanol i s'aspira immediatament i grup 2 en que s'instil·la l'etanol i es deixa intraquístic durant 3 minuts o més. (Extreta de Hsieh C-L, Shiao C-S, Lo L-M, Hsieh T-T, Chang M-Y. Effectiveness of ultrasound-guided aspiration and sclerotherapy with 95% ethanol for treatment of recurrent ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 2009;91:2709–13. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.03.056. [110])

#### D. Possibles efectes adversos de l'etanol:

Les possibles complicacions de l'esclerosi amb etanol comprenen les descrites per la PAAF [110,113,114] i s'afegeixen les pròpies d'aquest procediment. Entre el 0.8-3% [106,111] de casos poden presentar extravasació d'etanol dins la cavitat peritoneal, el que causaria un dolor abdominal agut que requereix l'aspiració immediata de l'alcohol [111] i en ocasions, la realització de rentats de cavitat peritoneal amb sèrum fisiològic i l'administració d'analgèsia endovenosa [106]. Kukura et al. [106] descriuen un 0.8% de ruptura del quist.

També destaca la possibilitat d'intoxicació etílica, que és molt infreqüent. Noma et.al. [109] suggereixen que una forma de minimitzar el risc d'intoxicació etílica és establir els 100mL d'etanol com límit màxim de volum d'etanol a instil·lar, per a evitar sobredistendre la càpsula del quist. A més, suggereixen la infusió intraveosa de Ringer Lactat per a controlar ràpidament els escassos casos d'intoxicació etílica.

#### **E. Efecte de l'esclerosi amb etanol de quists annexials sobre la fertilitat:**

Diversos estudis han avaluat la toxicitat de l'etanol en el teixit ovàric, així com el seu efecte en la funció ovàrica i fertilitat i la possible formació d'adherències com a conseqüència de la fibrosi generada per l'etanol.

Kukura et al. [106] van avaluar l'efecte de l'etanol concentrat sobre el teixit ovàric. Van evidenciar que el teixit ovàric i la seva funcionalitat quedaven preservats després de realitzar esclerosi amb etanol en els quists d'ovari. Descriuen quatre pacients de la seva sèrie que es van quedar embarassades poc després de l'esclerosi i dues d'elles van requerir una cesàrea per motius obstètrics on els ovaris eren macroscòpicament normals.

L'esclerosi amb etanol s'ha utilitzat tant en el maneig dels quists simples annexials com dels endometriomes.

L'endometriosi afecta al 2.5–3.3% de dones en edat reproductiva [125] i es diagnostica en el 68% de dones amb infertilitat [126], el que suggereix que l'endometriosi podria ser una causa d'esterilitat o infertilitat. En aquest grup de pacients és essencial intentar preservar al màxim el teixit ovàric i la seva funcionalitat.

L'esclerosi amb etanol s'ha utilitzat per múltiples autors en el maneig dels endometriomes [108–111,113,114,122,124], incloent pacients amb esterilitat. Donat que l'etanol causa fixació en els



teixits, el seu efecte sobre el parènquima ovàric i sobre la fertilitat de les pacients ha generat preocupació, però pocs estudis han determinat aquest efecte.

Koike et al [122]. van avaluar retrospectivament els efectes en el tractament per esterilitat en pacients estèrils amb endometriomes sotmeses a esclerosi amb etanol. Van determinar nivells de LH, FSH abans i després de l'esclerosi i van monitoritzar la reserva ovàrica, la severitat de l'endometriosi i la severitat de les adherències. Es van comparar els resultats amb pacients estèrils sense endometriomes. Després de l'esclerosi no es va detectar cap fallada ovàrica, doncs la FSH i LH no van augmentar després del tractament i la taxa de gestació i característiques dels embrions van ser similars en ambdós grups.

Altres publicacions en què es realitzava esclerosi amb etanol en quists endometriòsics no evidenciaven efectes adversos en la funció reproductiva [111,122], la reserva ovàrica [111], o el recompte de fol·licles antrals [110].

Gatta et al. [114] van realitzar esclerosi amb etanol d'endometriomes en tres pacients durant la gestació, sense descriure complicacions en els resultats perinatals. En aquesta publicació també descriuen que 10 pacients (10/54, 18.5%) van presentar gestació amb resultats correctes en tots el casos, 24 mesos després de l'esclerosi dels endometriomes.

Okagaki et al. [127] en la seva carta a l'editor d'una coneguda revista van descriure quatre pacients amb endometrioma a les que prèviament se'ls havia realitzat esclerosi amb etanol i que en una laparoscòpia posterior presentaven múltiples adherències dels ovaris, majoritàriament al Douglas. Tanmateix, l'endometriosi ja té tendència a generar adherències annexials, pel que aquestes troballes s'han de valorar amb cautela.

Atilgan et al. van realitzar un estudi en 14 rates on comparaven l'efectivitat de l'aspiració dels quists d'ovari induïts per cirurgia. Realitzaven salpinguectomia unilateral laparotòmica en les rates incloses en l'estudi. Posteriorment, un mes després de la primera intervenció, realitzaven una

segona laparotomia on avaluaven la presència de quists d'ovari. Es van identificar quists d'ovari en 14 rates (80%), que van ser repartides en dos grups. Es van definir dos grups de rates: un on realitzaven punció i aspiració i l'altre on afegien esclerosi amb etanol 95% després de l'aspiració. Un mes després del tractament es va fer una tercera laparotomia amb annexectomia. Van concloure que malgrat la reducció significativa que aporta l'esclerosi amb etanol en el diàmetre dels quists, l'etanol podria tenir un major efecte de fibrosi i apoptosi en el teixit ovàric, el que podria reduir la reserva ovàrica en aquestes grup de rates [128]. S'ha d'anar amb molta cura a l'hora d'intentar extrapolar aquests resultats a les dones, ja que la població de rates estudiada tenia unes característiques i condicions molt determinades.

Una altra publicació recent del mateix grup [129] sobre un estudi realitzat en dos grups de 7 rates cadascun també mostrava una reducció significativa en el diàmetre dels quists tractats amb esclerosi amb etanol respecte al grup de punció i aspiració. En aquest estudi no es va evidenciar un augment en la formació o la severitat d'adherències pelvianes. Tampoc es van evidenciar diferències significatives entre els dos grups en el recompte fol·licular ni en la fibrosi del teixit ovàric. Sí que destacava un augment significatiu en l'apoptosi i en la degeneració del teixit germinal de l'ovari.

La facilitat de la realització tècnica de l'esclerosi amb etanol, la bona tolerància de les pacients al procediment sense l'ús d'anestèsia i en règim ambulatori, la recuperació extremadament ràpida després del procediment, juntament amb la seva alta taxa d'èxit (tant en la desaparició completa o la reducció de la mida del quist com en la disminució de la simptomatologia associada al quist [104]) i els costos reduïts fan d'aquest procediment un tractament mínimament invasiu que podria esdevenir de primera línia en el maneig dels quists simples annexials i en els endometriomes.

#### b.4 CIRURGIA

Clàssicament es recomanava exèresi quirúrgica de qualsevol quist annexial durant la postmenopausa o en els quists annexials persistents en dones premenopàusiques. Recentment les indicacions de cirurgia s'han anat limitant i la tendència del maneig dels quists annexials en ambdós grups és molt més conservadora. Com s'ha descrit anteriorment, múltiples estudis avalen

aquest maneig més conservador degut a què el risc de malignitat dels quists simples annexials < 10 cm és molt baix.

Amb aquestes bases, la Societat de Radiòlegs Ecografistes (Society of Radiologists in Ultrasound) va publicar un document de consens on recomanava la realització d'una RM per a valorar millor la totalitat dels quists simples annexials >7cm o bé l'exèresi quirúrgica dels quists [1].

La Societat francesa d'obstetres i ginecòlegs també recomana RM en quists > 7 cm (Recomanació Grau B) i exèresi quirúrgica dels quists simples uniloculars >10 cm, o en dones amb quists simples de menor diàmetre que presentin símptomes relacionats o amb antecedents de càncer d'origen ginecològic [17].

Seguidament descriurem més detalladament les diferents vies d'abordatge possibles per a l'abordatge quirúrgic dels quists annexials: laparotomia, laparoscòpia o altres vies alternatives.

#### **A. Laparotomia:**

Clàssicament la laparotomia era la via quirúrgica d'elecció per al tractament dels quists annexials. Amb l'aparició de la laparoscòpia i la seva generalització el paper de la laparotomia en el maneig dels quists simples annexials suggestius de benignitat ha quedat relegat a situacions excepcionals.

#### **B. Laparoscòpia:**

Actualment la laparoscòpia és la tècnica quirúrgica d'elecció excepte en casos seleccionats.

Els ginecòlegs van ser els pioners de la laparoscòpia, malgrat que inicialment l'utilitzaven com a eina diagnòstica [130]. Progressivament, amb la millora tecnològica, els cirurgians laparoscopistes van descriure taxes de complicacions molt baixes en procediments quirúrgics com l'annexectomia [131]. Així, durant la dècada dels anys 90 es va acumular suficient bibliografia i experiència per

considerar l'abordatge laparoscòpic com la via quirúrgica d'elecció en el maneig de les masses annexials [132].

Tanmateix la laparoscòpia no està exempta de riscos. Una revisió extensa realitzada per Henny es centrava en els efectes de la laparoscòpia a nivell pulmonar i hemodinàmic des del punt de vista anestèsic [133]. Les principals complicacions pulmonars que poden succeir durant la cirurgia laparoscòpica són: barotrauma, edema pulmonar, atelectàsia, embòlia gasosa, emfisema subcutani, pneumotòrax, pneumomediastí i pneumopericardi. Les possibles complicacions hemodinàmiques durant la laparoscòpia són: canvis en la despesa cardíaca, resistència sistèmica i pulmonar i arrítmies. La hipovolèmia conjuntament amb l'augment de pressió abdominal pot ocasionar una disminució de la irrigació d'òrgans vitals com el ronyó o l'àrea esplàcnica.

La cirurgia laparoscòpica aporta importants avantatges sobre la cirurgia oberta, sobretot menor morbiditat i menor estada hospitalària mitjana.

Una revisió de la Cochrane de l'any 2009 que incloïa 9 estudis randomitzats comparava els beneficis, complicacions i costos de la laparoscòpia, la minilaparotomia i la laparotomia en el maneig de les tumoracions annexials benignes. En els resultats estadísticament significatius destaca una menor taxa de complicacions intra i postoperatòries, un millor control del dolor postoperatori, una menor estada hospitalària i una reducció dels costos en el grup de la laparoscòpia [134]. A part de la reducció de la morbiditat quirúrgica, el dolor postoperatori, l'estada hospitalària i el temps de recuperació postoperatòria, la laparoscòpia aporta una major satisfacció de les pacients respecte a la cicatriu de la ferida en comparació a la laparotomia [135].

Conseqüentment, la laparoscòpia es considera la via quirúrgica d'elecció en el maneig dels quists annexials [17,134].

Hi ha diverses opcions terapèutiques a realitzar per via laparoscòpica, destacant l'aspiració laparoscòpica del quist, la fenestració del quist (realitzant una obertura a la càpsula per on es

drena el contingut i que es manté oberta), la quistectomia (amb o sense coagulació del llit quirúrgic) i l'ooforectomia. Cadascuna d'aquestes alternatives comporta una morbiditat i un risc de recidiva diferents.

Un estudi realitzat per Montanari et al. comparava l'efectivitat de l'aspiració per laparoscòpica del quists d'ovari amb l'aspiració ecogràfica. Van obtenir una taxa de recidiva del 11.1% en el grup d'aspiració per laparoscòpia i del 53.3% en el grup d'aspiracions guiades per ecografia [101]. Amb aquests resultats es va teoritzar que les diferències podien ser degudes a què l'aspiració era més completa sota visió laparoscòpica que sota visió ecogràfica. Arrel d'aquests resultats, els autors suggerien relegar la punció amb aspiració ecoguiada per al diagnòstic de les lesions annexials i la laparoscòpia per al seu tractament.

Taskin et al. van comparar l'eficàcia de l'aspiració, la fenestració i l'exèresi dels quists per via laparoscòpica. Van descriure la taxa de recurrència per als tres procediments, essent menor després de l'exèresi dels quists (14%) que de la fenestració-drenatge (42%) i de l'aspiració (64%) [136].

#### B.1 Complicacions de la laparoscòpia:

L'abordatge laparoscòpic disminueix la morbiditat en comparació a la cirurgia laparotòmica, tanmateix no està exempt de riscos i potencials complicacions. Es defineixen com a complicacions els incidents que alteren el curs operatori o postoperatori normal [137], i com a complicacions majors la lesió intestinal, vesical, ureteral, vascular o la lesió significativa de la paret abdominal o altres tipus de sagnat intestinal rellevants [138].

L'inici de la laparoscòpia és un moment delicat on apareixen entre el 34.1% i el 54.8% de les complicacions [137,139]. Durant la col·locació de l'agulla de Veress i del tròcar principal esdevenen el 23.5% dels accidents (0.3% de les laparoscòpies) i durant la col·locació del tròcar suprapúbic accessori el 76.5% [137]. L'hemorràgia és la principal complicació descrita, apareix en

un 0.01-1% [140,141] de les laparoscòpies ginecològiques i representa fins el 80% de les complicacions perioperatòries [137].

Una publicació recent de Grammatikakis et al. avaluava l'efectivitat a llarg termini i la seguretat de la cirurgia laparoscòpica en el tractament de 1522 masses annexials benignes [142]. En el 32% de casos hi va haver trencament del quist a dins de la cavitat abdominal, mentre que al 68% de casos el quist es va extreure íntegre. A més es van recollir algunes complicacions quirúrgiques com febre postoperatòria i hematoma a la zona d'inserció dels trócars. La taxa global de complicacions va ser d 11.3% i la taxa de complicacions majors (lesió intestinal o lesió vesical) va ser del 0.6%.

En un estudi realitzat per la Societat Americana de Ginecòlegs Laparoscopistes l'any 1993 publicat per Hulka [141], les complicacions descrites en un total de 45.042 procediments foren:

- Hemorràgia 1.04%
- Reconversió inesperada a laparotomia 1.07%
- Transfusió de sang per hemorràgia 0.45%
- Lesió intestinal o urològica 0.41%
- Lesió nerviosa 0.05%
- Reingrés hospitalari 0.46%

Posteriorment, Härkki-Sirén i Kurki l'any 1997 varen descriure incidències similars a les publicades prèviament per Hulka et al. La incidència descrita de les diferents complicacions fou de 0.06% per a les lesions intestinals, 0.03% per les lesions ureterals, 0.03% per a les lesions vesicals i 0.01% per a les lesions vasculars [140].

Un estudi multicèntric retrospectiu realitzat per Chapron et al. l'any 2001 estudiava la taxa de complicacions de la laparoscòpia en intervencions per causa ginecològica [139]. Concloïa que la taxa global de complicacions és molt baixa (0.46%) i està significativament associada amb la complexitat del procediment. En aquest estudi multicèntric van trobar que el 28.6% de les complicacions no es diagnosticaven durant la cirurgia. També es van publicar diversos estudis

prospectius monocèntrics amb taxes de complicacions en laparoscòpies per patologia ginecològica més altes que les descrites per Chapron et al. En la **Taula 1.14** s'inclouen diferents publicacions que revisen les complicacions de la laparoscòpia ginecològica.

Autor (any)	Nombre de laparoscòpies incloses	Taxa global de complicacions (%)	Reconversió laparotomia (%)	Complicacions majors (%)	Mortalitat	Tipus d'estudi
Hulka et al. (1995) [141]	45.042	-	1.07	-	0.0067%	R
Saidi et al. (1996) [143]	452	10.4	-	5.3	0	
Saidi et al*. (1996) [144]	953	1.6	0.734	1.6	-	R
Harkki-Sireni i Kurki. (1997) [140]	70.607	0.36	-	0.14 0.06 <sup>a</sup> 1.05 <sup>b</sup>	-	R**
Mirhashemi et al (1998) [138]	843	- (19.6) <sup>†</sup>	4.7	1.9	-	P
Leonard et al. (2000) [137]	1033	3	1.2	-	-	P
Chapron et al. (2001) [139]	29.966	0.464	0.32	0.32	0.00333%	R
Radosa et al. (2014) [145]	7438	13		4.1		R i P
Grammatikakis et al. (2015) [142]	1522	11.3	11.5	0.6	0	-

R, retrospectiu. P, prospectiu.

- Dades no disponibles.

\* En aquest estudi s'avaluen únicament les complicacions vasculares.

<sup>a</sup> Basat únicament en laparoscòpies diagnòstiques.

<sup>b</sup> Basat únicament en laparoscòpies quirúrgiques realitzades l'any 1993

\*\* Estudi realitzat sobre les reclamacions realitzades per les asseguradores al sistema nacional de salut a Finlàndia.

† La taxa global de complicacions no es descriu en l'estudi. El 19.6% es refereix al percentatge de reingressos.

**Taula 1.14.** Complicacions de la laparoscòpia realitzada per processos ginecològics. Resum de diverses publicacions.

Els factors de risc que incrementen la taxa de complicacions són la complexitat del procediment [137–139,145], l'experiència quirúrgica del cirurgià limitada [137,139,143,145], i l'edat elevada de les pacients [138]. L'augment de l'experiència en laparoscòpia quirúrgica per part dels ginecòlegs ha ocasionat diversos canvis estadísticament significatius: una disminució de les complicacions en general [137,139,143,145], un descens en les lesions intestinals [139], una disminució de les reconversions a laparotomia i un augment del maneig quirúrgic laparoscòpic de les complicacions [139]. Tanmateix, amb l'extensió de les indicacions i la generalització de la laparoscòpia s'ha descrit un augment en les complicacions urològiques [139].

En la publicació de Myers et al. [8] s'avaluava la morbiditat i la mortalitat de la laparoscòpia i la laparotomia en el maneig quirúrgic de les masses annexials. La taxa de complicacions global de la laparoscòpia en aquest context era de 1.7-22%. El risc de mortalitat per al maneig laparoscòpic de les masses annexials era del 0.2% al 2.3%, mentre que per al maneig laparotòmic era del 0.6% al 14%.

Centrant-nos exclusivament en les quistectomies laparoscòpiques, en la publicació de Mirhashemi et al. [138] es descriu una taxa de lesió intraoperatòria d'altres estructures o sagnat intra-abdominal del 0.9%, reconversió a laparotomia en el 2.6% de casos i reingrés de 13.9% de les pacients. Segons Saidi et al. [143] la quistectomia laparoscòpica és un dels procediments amb una menor taxa de complicacions i en la seva publicació no es descriu cap complicació major secundària a aquest procediment.

## B.2 Efecte de la quistectomia sobre la fertilitat:



Efectivament, s'ha descrit un efecte deleteri en el teixit ovàric i la seva vascularització a conseqüència de la cirurgia repetida sobre el teixit ovàric [111,146,147].

En els endometriomes no hi ha una càpsula real que separi el quist del teixit ovàric, sinó una pseudocàpsula. Aquest fet condiona que durant la quistectomia per tracció-contracció s'extregui part de teixit ovàric juntament amb el quist. Contràriament, els quists serosos, mucinosos i dermoides sí que consten d'una càpsula ben definida que els separa de la resta de teixit ovàric. Muzii et al. [148] van determinar que en el 54% de quistectomies per endometria s'extreia part de teixit ovàric d'entre 1-2mm de gruix, mentre que en quistectomies per quists serosos, mucinosos o dermoides només s'extreia teixit ovàric adjacent a la càpsula en el 6% de casos. L'electrocoagulació amb bipolar s'hauria d'utilitzar selectivament per a realitzar hemostàsia curosa de petits vasos sagnants, per tal de limitar la lesió tèrca a menys de 0.2mm.

La quistectomia primària d'un endometrioma ocasiona una disminució de la reserva ovàrica que es correlaciona amb descens significatiu en l'hormona antimülleriana (AMH) plasmàtica [146].

S'ha descrit una taxa de recidiva del 4-20% després de l'exèresi quirúrgica dels endometriomes [149,150]. Després de múltiples quistectomies per recidiva de l'endometrioma, l'efecte nociu de la quistectomia sobre la reserva ovàrica és molt més significatiu.

Yazbeck et al. [111] van realitzar un estudi que avaluava l'eficàcia de l'esclerosi amb etanol d'endometriomes recidivats després de cirurgia en dones que s'havien de sotmetre a una FIV. Els comparaven amb un grup de 26 dones que es sotmetien novament a quistectomia. Entre els paràmetres avaluats per determinar la reserva ovàrica al tercer dia post-procediment destacava FSH, estradiol, inhibina, AMH i recompte de fol·licles antrals. Els paràmetres que van resultar significativament diferents entre els dos grups van ser: valors més elevats de FSH i estradiol i valors més baixos d'hormona antimülleriana en plasma en el grup de quistectomia. A més, en el grup de quistectomia es van recuperar un nombre significativament menor d'ovòcits totals i d'ovòcits madurs i es va aconseguir una taxa de gestació significativament menor.

Recentment s'ha publicat un estudi cas-control que avaluava l'impacte d'una segona quistectomia laparoscòpica en endometriomes unilaterals recidivats, comparant-la amb pacients amb una sola cirurgia, sense recidiva. En aquest estudi, Ferrero et al. [147] mostraven un descens de la AMH basal, un augment de la FSH i una disminució del recompte de fol·licles antrals en l'ovari operat en els dos grups després de la quistectomia inicial. Abans de la segona cirurgia, els dos grups eren homogenis. Després de la segona quistectomia laparoscòpica, s'evidenciava una reducció de la AMH basal, una FSH augmentada i una disminució en el recompte de fol·licles antrals en l'ovari intervingut en aquest grup, en comparació amb el grup que no requerien nova quistectomia. Per tant, la quistectomia laparoscòpica recurrent comporta un efecte nociu en la reserva ovàrica i un major risc de fallada ovàrica.

Precisament per tal de reduir els riscos de la laparoscòpia s'han estès les indicacions d'altres procediments mínimament invasius descrits anteriorment com són la punció i aspiració amb agulla fina i l'esclerosi dels quists simples annexials i dels endometriomes.

### **C. Altres vies alternatives d'abordatge quirúrgic:**

#### C.1 Exèresi transvaginal:

Massi et al. van descriure l'abordatge transvaginal per extirpar quists annexials aparentment benignes [151]. La tècnica consisteix en realitzar una culdotomia al fons vaginal posterior i accedir per aquí a la cavitat peritoneal. Aquest abordatge comporta una reducció del trauma quirúrgic i escurça l'estada hospitalària. En la seva publicació sobre 54 pacients descriuen 30 cirurgies conservadores i 24 annexectomies, amb una durada total de la cirurgia de  $\leq 45$  minuts en tots el casos. S'inclouïen pacients premenopàusiques i postmenopàusiques amb masses annexials de 3 a 10 cm. El diagnòstic histològic definitiu fou 19 quists ovàrics funcionals, 18 endometriomes, 11 quists dermoides, 4 quists de paraovari, 2 miomes uterins pediculats. L'estada hospitalària postoperatòria fou de 4 dies de mitjana (rang 1-14 dies) amb una baixa taxa de complicacions i on la principal complicació descrita fou la infecciosa. Reiffenstuhl [152] i Werner [153] ja havien descrit aquest abordatge als anys 1975 i 1993 respectivament, encara que el seu ús ha quedat relegat per la laparoscòpia.





## 2. JUSTIFICACIÓ DELS ESTUDIS



Les masses annexials tenen una incidència rellevant (del 6-7%) en el nostre medi, essent la majoria d'elles benignes (99.6%). Malgrat que la tendència actual és proposar el maneig més conservador o menys invasiu possible, la cirurgia n'és el tractament més estès, amb la morbiditat i la despesa econòmica que això comporta.

El diagnòstic d'un quist annexial genera un impacte emocional en les pacients davant la por a un possible diagnòstic de malignitat [79,89,154]. Sovint aquesta angoixa les mou a demanar un maneig intervencionista del quist i a sol·licitar-ne l'exèresi quirúrgica [154]. L'alt grau d'angoixa que genera en les pacients el diagnòstic d'un quist simple i la manca de protocol·lització del possible seguiment ecogràfic juntament amb que entre el 30.6 % - 55.4% [53,65,79] dels quists simples (incloent els quists orgànics i funcionals) persistiran en el temps sense resolució espontània durant el seguiment en el maneig conservador, condicionen un augment en la demanda de tècniques mínimament invasives per a tractar de forma resolutiva aquests quists. En quists annexials ecogràficament benignes les tècniques mínimament invasives podrien proposar-se com un segon pas abans de la cirurgia quan es confirma la seva persistència després de la conducta expectant durant 3-6 mesos [79].

Aquest treball neix com a resposta a aquesta demanda creixent d'un maneig mínimament invasiu dels quists simples annexials.

En aquest treball volem valorar la possible implementació de dues tècniques mínimament invasives: la punció amb aspiració simple i l'esclerosi amb etanol, guiades per ecografia, avaluant els riscos i beneficis que impliquen.

Ambdós procediments permeten l'obtenció i posterior estudi citològic del contingut quístic. La confirmació de benignitat en l'estudi citològic permet evitar l'angoixa de les pacients enfront el diagnòstic d'un quist simple annexial. D'altra banda, la resolució definitiva del quist annexial

evitarà controls ecogràfics innecessaris, amb els beneficis que això comporta pel benestar de les pacients i pel sistema sanitari.

El treball presentat s'estructura entorn als estudis realitzats de forma seqüencial en dos grups de pacients. En el primer grup de de pacients diagnosticades de quists annexials de baix risc de malignitat es va realitzar punció amb aspiració dels quists i se'n van avaluar l'efectivitat i la seguretat. En la segona cohort les dones diagnosticades de quists simples annexials es van tractar mitjançant esclerosi amb etanol per tal de reduir la taxa de recidives, avaluant-se també l'efectivitat i la seguretat. Les dades d'aquests estudis es van publicar en els dos primers articles presentats. Posteriorment vam realitzar un estudi comparatiu de l'efectivitat de les dues tècniques, els resultats del qual s'integren en la tercera publicació inclosa.

La compilació dels tres articles en una tesi ofereix una visió àmplia i coherent de les dues tècniques i una millor comprensió i anàlisi dels resultats.



### 3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS



### 3.1 HIPÒTESIS

Les nostres hipòtesis són:

1. **Hipòtesi principal (H1):** L'esclerosi amb etanol redueix com a mínim un 33% la taxa de recidiva de la punció amb aspiració dels quists simples annexials.
2. **Hipòtesi secundària (H2):** La punció amb aspiració dels quists simples annexials evita la cirurgia en més del 60% de casos i, associada a esclerosi amb alcohol evita la cirurgia en més del 90%.

## **3.2 OBJECTIUS**

### **3.2.1 OBJECTIUS PRINCIPALS**

1. Determinar i comparar la taxa de recidiva dels quists simples annexials després de punció simple i d'esclerosi amb etanol.
2. Determinar i comparar el nombre de pacients sotmeses a punció amb aspiració i a esclerosi amb etanol en què s'ha evitat la cirurgia.

### **3.2.2 OBJECTIUS SECUNDARIS**

1. Descriure detalladament la metodologia utilitzada en cadascuna de les tècniques (punció amb aspiració i esclerosi amb etanol guiades per ecografia)
2. Comprovar que el grup sotmès a punció simple i el grup sotmès a esclerosi amb etanol inclosos en l'estudi són dues poblacions homogènies i comparables.
3. Determinar i comparar la taxa de complicacions de les dues tècniques
4. Avaluat el grau de confort de les pacients durant la realització de l'esclerosi amb etanol.
5. Establir els factors de risc de recidiva per a la punció simple i per a l'esclerosi amb etanol.
  - a. Determinar el paper de l'estat menopàusic com a factor de risc de recidiva.
  - b. Avaluat la implicació del diàmetre inicial del quist com a factor pronòstic en les dues tècniques.
6. Proposar una periodicitat de seguiment ecogràfic després de cada procediment.

## 4. INVESTIGACIÓ I RESULTATS



## 4.1 PRIMER ARTICLE

**Ultrasound-Guided Aspiration of Adnexal Cysts With a Low Risk of Malignancy: Is It a Recommendable Option? J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med 2015;34:985–91.**

L'objectiu d'aquest estudi va ser avaluar la viabilitat de la punció ecoguiada amb aspiració sense anestèsia en els quists annexials i identificar la població diana on es recomanaria aquesta tècnica.

Es va estudiar una cohort prospectiva de 96 dones diagnosticades de quists annexials de baix risc de malignitat i tractades amb punció i aspiració a l'Hospital de Bellvitge entre 2002 i 2009. Finalment, 87 dones van continuar el seguiment i es van incloure en l'estudi

Es van recollir les característiques demogràfiques de les pacients i les característiques dels quists. El seguiment ecogràfic va realitzar-se als 6, 12, 24, 48 i 72 després del procediment. El principal resultat avaluat va ser la recurrència després del procediment, amb l'anàlisi multivariant (regressió logística) per avaluar els factors de risc de recidiva potencials (estatus menopàusic, histerectomia prèvia, presència de símptomes, característiques ecogràfiques, diàmetre del quist, volum i color del contingut aspirat). També es va calcular l'associació entre recurrència i mida inicial del quist amb les corbes de Kaplan-Meier.

La taxa de recidiva va ser del 67% però només el 39% van presentar recidiva completa (mida del quist recidivat major o igual a la mida inicial del quist). Finalment, la cirurgia es va evitar en el 73.6% de les pacients. L'anàlisi multivariant de regressió logística va mostrar que el diàmetre del quist >70mm i la presència de símptomes s'associaven significativament a un major risc de recidiva.

L'aspiració ecoguiada dels quists de baix risc de malignitat és una alternativa viable al tractament quirúrgic, especialment en quists de <70mm.

## 4.2 SEGON ARTICLE

**Preliminary Results: Ethanol Sclerotherapy After Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Without Anesthesia in the Management of Simple Ovarian Cysts. J Minim Invasive Gynecol 2015;22:475–82.**

L'objectiu d'aquest estudi prospectiu va ser investigar la viabilitat de l'esclerosi amb etanol de quists simples d'ovari sense anestèsia. Amb aquests objectius vam calcular la taxa de recidiva de la tècnica i vam avaluar els factors de risc de recidiva.

Es van incloure 60 quists en l'estudi, esclerosats amb etanol a l'Hospital de Bellvitge entre 2009 i 2012. Es van recollir les característiques demogràfiques de les pacients i les característiques dels quists i es van analitzar els possibles factors de risc per a recidiva amb les anàlisis univariant i multivariant. L'única complicació major va ser un cas d'hemoperitoneu que es va resoldre espontàniament. Malgrat que el 26.7% de les pacients van presentar dolor moderat durant el procediment, aquest va ser ben tolerat i totes les pacients van estar satisfetes o molt satisfetes amb el procediment.

Cinquanta-cinc pacients van completar com a mínim 6 mesos de seguiment i es van incloure a l'anàlisi estadístic de recurrència. El 9.1% de pacients van presentar recurrència del quist, que va ser menor a la mida inicial en tots el casos i es va tractar de forma expectant, evitant-se la cirurgia en totes les pacients sotmeses a esclerosi amb etanol.

Segons l'anàlisi univariant s'associaven significativament amb recurrència del quist tant un gran diàmetre inicial com un gran volum estimat. En l'anàlisi multivariant, en canvi, l'únic factor de risc associat a recidiva va resultar ser el volum estimat del quist.

Per tant, l'esclerosi amb etanol sense anestèsia en el maneig dels quists simples d'ovari és una tècnica factible associada a una baixa taxa de complicacions i de recurrència.



### 4.3 TERCER ARTICLE

**Ultrasound-Guided Aspiration with and without Ethanol Sclerotherapy in the Management of Simple Adnexal Cysts: A Single Centre Experience. (In press in The Journal of Minimally Invasive Gynecology)**

L'objectiu d'aquest estudi prospectiu era comparar l'efectivitat de la punció amb aspiració i l'esclerosi amb etanol en el maneig dels quists simples annexials  $\leq 10\text{cm}$  i avaluar-ne els factors de risc de recidiva.

Es va realitzar aspiració ecoguiada en 66 dones (grup 1) i esclerosi amb etanol en 75 dones (grup2) diagnosticades de quist simple annexial a l'Hospital de Bellvitge entre 2002 i 2014. Es van comparar les dues cohorts tractades seqüencialment abans de març de 2009 (grup1) i després de març de 2009m(grup 2).

Els possibles factors de risc de recidiva (edat, estatus menopàusic, presència de símptomes, diàmetre inicial del quist, lateralitat del quist, volum del contingut aspirat, la tècnica realitzada i la presència de complicacions) es van analitzar mitjançant regressió logística. Les taxes de recidiva es van calcular amb els mètodes de Kaplan Meier i Mantel- Haenszel.

La taxa de recidiva va ser significativament major al grup 1 que al grup 2 (72.7% i 22.7% respectivament). Els factors de risc de recidiva detectats van ser l'aspiració sense esclerosi, l'estatus menopàusic i la mida inicial del quist.

Per tant, l'esclerosi amb etanol és més efectiva que la punció amb aspiració en el maneig dels quists simples annexials <10cm.





## 5. DISCUSSIÓ



El diagnòstic d'un quist annexial representa una important font d'angoixa a les pacients [89]. Entre les alternatives en el maneig d'aquests quists trobem el maneig conservador, les tècniques mínimament invasives i l'abordatge quirúrgic. Molts autors proposen el seguiment ecogràfic com una alternativa al maneig dels quists simples annexials [17,79], tanmateix hi ha escassa evidència en la bibliografia sobre quins són els quists simples que es poden ignorar i quins són els que cal seguir periòdicament [1]. Tampoc no s'ha establert la periodicitat recomanada en el seguiment dels quists simples. La cirurgia i en concret l'abordatge laparoscòpic [17], segueix essent un dels tractaments d'elecció per als quists de major diàmetre, sobretot a partir de 7 cm [1].

Amb aquests estudis hem volgut demostrar que les tècniques mínimament invasives poden ser una alternativa vàlida i inclús la tècnica d'elecció per al tractament dels quists simples annexials <10cm, relegant l'abordatge quirúrgic per a casos seleccionats.

Com ja hem comentat anteriorment, un dels principals factors a tenir en compte a l'avaluar l'aplicabilitat de la punció simple i la punció i esclerosi amb etanol en el maneig dels quists simples annexials és que cal acomplir estrictament els criteris d'inclusió per tal de minimitzar el risc de punccionar quists potencialment malignes i per a mantenir les taxes de recidiva en els valors descrits als resultats.

## **5.1 RELLEVÀNCIA DE LES NOSTRES TROBALLES**

La troballa més rellevant dels nostres estudis va ser que si bé les dues tècniques són dos procediments factibles en el maneig dels quists simples annexials, l'esclerosi amb etanol esdevenia una alternativa eficaç a l'aspiració simple ecoguiada per al tractament de quists simples annexials, produint una taxa de recurrència significativament menor amb una taxa de complicacions similar.

L'alta taxa d'efectivitat de l'esclerosi amb etanol en el maneig dels quists simples ha condicionat que es pugui evitar la cirurgia en totes les pacients sotmeses a aquest procediment. Això es deu a

la baixa taxa de recidiva detectada per aquesta tècnica i a què les recidives descrites van ser parcials (menor a la mida del quist inicial) i van ser gestionades de forma conservadora.

Aquesta troballa justificaria la realització d'una anàlisi cost-efectivitat ja que podria tenir implicacions econòmiques rellevants en el maneig dels quists simples d'ovari en el nostre àmbit. En aquest context val la pena descriure l'aproximació que van fer Troiano i Tailor [87] en la seva publicació. Malgrat no realitzar un estudi cost-efectivitat, van avaluar els estalvis que representava la punció i aspiració dels quists annexials en comparació a la cirurgia en el seu àmbit. A la seva institució, el cost d'una laparoscòpia exploradora o d'una laparotomia exploradora variava de \$2700 a \$8800, mentre que el cost d'una PAAF era de \$900. Això representaria un estalvi del 66.7% al 89.7%. Tenint en compte que, segons els nostres resultats, la punció i aspiració evita la cirurgia en un 72.7% [155]- 73.6% [156] de casos i l'esclerosi amb etanol en un 100% de casos [155,157], l'estalvi econòmic seria considerable.

Aquests estudis també ens han permès identificar factors de risc significatius per a la recurrència com els que es mostren en la taula següent (**Taula 5.1**).

Possibles factors de risc de recidiva	García-Tejedor et al. (2015) (*†) [156]	Castellarnau et al. (2015) (*†) [157]	Castellarnau et al. (2015) (†) [155]
Diàmetre del quist (>70mm)	X	X (*) - (†)	X
Presència de simptomatologia	X	-	-
Estatus menopàusic (postmenopausa)	-	-	X
Edat	-	-	-
Volum de líquid aspirat	-	-	-
Volum del quist estimat	(‡)	X	(‡)

\* Resultats obtinguts de l'anàlisi univariant

† Resultats obtinguts de l'anàlisi multivariant /regressió logística



‡ Dades no disponibles

**Taula 5.1.** Resum dels potencials factors de risc per a recidiva amb resultats estadísticament significatius. Extrems dels resultats de les tres publicacions incloses en aquest treball.

Els factors de risc més discutits en la literatura són el diàmetre del quist inicial i l'estatus menopàusic. Més endavant revisarem ambdós de forma més extensa.

Alguns factors podrien limitar els resultats obtinguts, destacat entre altres el nombre limitat de pacients incloses en els estudis i la baixa taxa de recidiva que dificulta trobar associacions estadísticament significatives. El nombre de pacients incloses en els nostres estudis va ser de 87 pacients en l'estudi sobre punció aspirativa; en l'estudi sobre punció amb esclerosi amb etanol es van tractar 60 quists simples i en l'estudi comparatiu sobre punció amb aspiració i esclerosi amb etanol es van incloure 66 pacients en la cohort sotmesa a punció amb aspiració i 75 en la cohort d'esclerosi amb etanol. Així, amb una N major es podrien detectar associacions que amb aquest nombre de pacients podrien passar desapercebudes

La definició dels diferents factors de risc per a recidiva té una importància clínica rellevant perquè permet ajustar millor les indicacions de cadascuna de les tècniques i establir els criteris d'inclusió i exclusió més acurats per a cada procediment.

### **5.1.1 COMPARACIÓ DELS RESULTATS PUBLICATS EN ELS ESTUDIS PREVIS I EN ELS NOSTRES ESTUDIS**

S'han publicat múltiples treballs que avaluen l'efectivitat tant de la punció simple com de la punció i esclerosi amb etanol en els quists annexials de baix risc de malignitat. Sovint es tracta de treballs heterogenis que inclouen pacients premenopàusiques, postmenopàusiques o ambdues; que inclouen quists amb mides diferents i amb diferent contingut intraquístic (alguns inclouen exclusivament quists simples de contingut serós i altres també inclouen endometriomes o quists hemorràgics); així mateix, la tècnica realitzada en les publicacions sobre esclerosi amb etanol és variada; i, finalment, la definició de recidiva postprocediment també varia en les diferents publicacions.

Aquesta heterogeneïtat en els diferents estudis condiciona una dificultat relativa a l'hora de comprar-ne els resultats. Nosaltres hem intentat ser concisos i minuciosos a l'hora de descriure els diferents paràmetres. També hem intentat ser homogenis en l'estudi que compara les dues tècniques. Considerem que una descripció curosa dels criteris d'inclusió i de la tècnica utilitzada, així com de la definició estricta de recidiva postprocediment afavoreix la reproductibilitat dels procediments i ajuda a la seva estandardització.

A continuació presentem dues taules (**Taula 5.2 i Taula 5.3**) que resumeixen els diferents estudis realitzats sobre punció i aspiració amb agulla fina i punció i aspiració amb esclerosi amb etanol dels quists annexials de baix risc de malignitat i, específicament, dels quists simples annexials.

Autor (any)	Nombre de pacients	Recurrències <i>n</i> (%)	Estatut menopàusic	Mida (cm) o volum (mL) del quist	Definició de recidiva (mm)
Piironen i Grönroos (1987) [95]	46	14 (30.4)	-	4-14 cm	-
De Crespigny (1989) [92]	88	-	-	< 10 cm	-
Khaw i Walker (1990)* [94]	22	8 (36.3)	Ambdues	5-15 cm	-
Lee et al. (1993) [90]	18	- (11.1)	-	-	-
Dordoni et al. (1993) [46]	204	132 (65)	Ambdues	-	-
Zanetta et al. (1996)* [79]	128	69 (53.9)	Ambdues	4-7 (cm)	> 20
Troiano i Taylor (1998)* [87]	40	11 (27.5) †	Ambdues	3.1-19 (cm)	-
Petrovic et al. (2002)* [51]	72	32 (44.4)	Ambdues	2.8-11 (cm)	≥ 30
Duke et al. (2006)* [52]	20	15 (75)	Ambdues	5-10 (cm)	-
Koutlaki et al. (2011)* [93]	121	40 (33.05)	Ambdues	4-7 (cm)	> 20
Nikolaou et al.	34	12 (35.2)	Ambdues	3-8 (cm)	> 30

(2014)* [89]					
García-Tejedor et al. (2015)* [156]	87	58 (67)	Ambdues	3-15 (cm)	≥30 (premenopausa) >10 (postmenopausa)
Castellarnau (2015) [155]	66	48 (72.7)	Ambdues	3-10 (cm)	>30 (premenopausa) >10 (postmenopausa)

- Dades no disponibles.

\* Aquests estudis inclouen altres tipus de quists a part de quists simples: endometriomes o quists hemorràgics.

† El seguiment ecogràfic només es va realitzar en cas de recurrència de la simptomatologia.

**Taula 5.2.** Comparació dels estudis previs publicats sobre punció i aspiració de quists annexials de baix risc de malignitat. (Taula inclosa en la introducció, ampliada amb els nostres resultats)

Variables	Bret (1992) [99]	Kafali (2003) [104]	Kukura (2004) [107]	Kukura (2010) [106]	Castellarnau (2015) [157]	Castellarnau (2015) [155]
Nombre de pacients	6 (inicialment 7, una exclosa)*	24	152	366	55	75
Recurrències n (%)	2 (33.3)	7 (29.1)	8 (5.3)†	30 (8.2)	5 (9.1)	17 (22.7)
Estat menopàusic	Postmenopausa	Premenopausa	Ambdues	Ambdues	Ambdues	Ambdues
Mida del quist (cm) o volum del quist (mL)	5–11 (cm)	5.5-8.5 (cm)	40–140 (ml)	40–300 (mL)	3.5–10 (cm)	3-10 (cm)
Quantitat d'etanol instil·lada en relació al volum del quist aspirat	66.6%	66.6% **	50%	75–50%	66.6%	66.6%
Temps de manteniment de	20	5	5	5–20	20	15

<b>l'etanol intraquístic (min)</b>						
<b>Definició de recidiva (mm)</b>	-	≥50	-	-	≥30	>30 (premenopausa) >10 (postmenopausa)

\* Tots els quists inclosos eren quists recidivats després d'aspiració simple.

† La majoria de recurrències van ser en quists > 100 mL.

\*\* En aquest estudi s'instil·lava una combinació de 3mL d'etanol al 70% i 1g d'eritromicina, en una quantitat que correspon aproximadament 2/3 del volum aspirat del quist.

- Dades no disponibles: no descrites en les publicacions

**Taula 5.3.** Comparació dels nostres resultats amb els estudis previs publicats sobre esclerosi de quists simples annexials mitjançant la instil·lació d'etanol. (Modificat de [155]).

### **5.1.2 DIAGNÒSTIC DELS QUISTS ANNEXIALS I CRITERIS D'INCLUSIÓ EN LES NOSTRES PUBLICACIONS.**

Per tal de minimitzar el risc de no diagnosticar una neoplàsia maligna d'ovari és essencial establir els criteris de selecció molt estrictes [52,97–100] i limitar l'ús de PAAF per a quists sense cap criteri de malignitat [95,101].

Zanetta va descriure la resolució espontània en el 44.6% de pacients amb quists simples d'ovari tractades de forma conservadora [79]. Aquest era un estudi que comparava la conducta expectant amb la punció amb aspiració de quists simples d'ovari. En l'estudi es realitzava un control ecogràfic 6 mesos després de l'ecografia inicial o de la punció amb aspiració. En la branca del maneig conservador es van incloure 141 pacients, però no es va definir el temps transcorregut entre el diagnòstic inicial del quist i l'ecografia inicial d'inclusió en l'estudi. Per tant no queda clar si en aquestes 44.6% de pacients en què es resolien espontàniament els quists simples d'ovari s'hi inclouen possibles quists funcionals que, per tant, haurien desaparegut amb una observació de 2-6 mesos. La periodicitat del seguiment realitzada per altres autors era cada 3-6 mesos [53,65]. Nosaltres, basant-nos en aquestes dades vam decidir incloure en els estudis exclusivament els quists persistents durant 6 mesos o més des del diagnòstic.

Com hem comentat anteriorment, el grup IOTA ha establert diversos criteris per a definir les masses annexials i classificar-les segons el seu risc de malignitat [23,24]. Aquests criteris s'han anat revisant i modificant al llarg dels anys fins establir unes *regles simples* que permeten classificar les masses annexials amb una alta aplicabilitat. Nosaltres ens hem basat en aquests criteris per establir els criteris d'inclusió a nivell ecogràfic.

Per reduir el risc de malignitat també hem inclòs els marcadors tumorals CA 125 i CA 19.9 en l'estudi previ dels quists annexials tributaris d'inclusió en aquest treball de recerca. A l'hora d'escollir aquests marcadors tumorals ens vam basar en els estudis previs que també incloïen aquests marcadors tumorals. La majoria dels estudis mesuraven els nivells plasmàtics de CA 125 [51,79,89,93,96,104–107], mentre que el CA 19.9 el mesuraven Kars et al. en el seu estudi comparatiu entre la PAAF i l'esclerosi amb tetraciclina en el maneig dels quists annexials [105]. Kars et al. també mesuraven altres marcadors tumorals (CA15.3, CEA, AFP,  $\beta$ HCG) en l'avaluació prèvia dels quists annexials tributaris d'inclusió en l'estudi. Tanmateix, la utilitat del CA19.9 en l'estudi de les masses annexials és menor que la del CA125 [158]. El seu principal paper rau en el diagnòstic de quists mucinosos [159], i en menor mesura en el diagnòstic de quists dermoides i endometriomes [160].

Altres biomarcadors com l'HE4 no s'inclouen en l'avaluació prèvia dels quists annexials en cap de les publicacions sobre el maneig dels quists annexials mitjançant PAAF o mitjançant esclerosi. Tanmateix, com hem comentat anteriorment, la determinació conjunta de CA 125 i HE4 juntament amb l'avaluació de les característiques ecogràfiques de les masses annexials permet millorar la sensibilitat i especificitat de les diferents proves [33–35] i establir-ne un risc de malignitat més precís.

Nosaltres tampoc no vam incloure el biomarcador HE4 en els nostres treballs i, per tant, no vam seguir l'algoritme ROMA (algoritme per al risc de malignitat en càncer d'ovari) degut a què la seva implementació en el nostre medi ha estat recent i posterior a l'inici de gran part de la inclusió de les pacients. De fet el ROMA va ser publicat per Moore et al. [33] l'any 2009, mentre que la data

d'inici de la inclusió de les pacients que han participat en els nostres treballs va començar l'any 2002 i 2009, respectivament.

Malgrat no haver inclòs el marcador HE4 en l'estudi previ dels quists, després de l'estudi citològic del líquid aspirat o de l'estudi histològic de la peça en cas de quistectomia o annexectomia no hi va haver cap diagnòstic de malignitat.

A continuació presentem una taula (**Taula 5.4**) on es recullen els criteris d'inclusió per a participar en els estudis publicats en aquest treball.

Criteris d'inclusió	García-Tejedor et al. (2015) [156]	Castellarnau et al. (2015) [157]	Castellarnau et al. (2015) [155]
Edat (anys)	≥18	≥18	≥18
ECO (segons criteris IOTA) [23]	Quist simple / biloculat de baix risc	Quist simple	Quist simple
Diàmetre del quist (mm)	30-150	35-100	30-100
Persistència del quist (mesos)	≥ 6	≥ 6 (només aplicable en la premenopausa)	≥ 6 (només aplicable en la premenopausa)
CA 125 plasmàtic (UI/mL)	< 35	< 35	< 35
CA 19.9 plasmàtic (UI/mL)	< 37	< 35	< 37
Proves de coagulació	Normals	Normals	Normals
Consentiment informat	X	X	X

**Taula 5.4.** Criteris d'inclusió per a participar en els estudis publicats en aquest treball.

Els criteris d'exclusió per a la participació en els estudis publicats en aquest treball [156,157] són els següents: Història personal de neoplàsia maligna ginecològica; criteris ecogràfics basats en els

indicats per la IOTA [23]: sospita d'endometrioma, quist dermoide o signes suggestius d'alt risc de malignitat (incloent ascites); no concurrència de gestació i dolor pelvià d'intensitat moderada (aquest darrer criteri no s'inclou en la publicació de García-Tejedor et al. (2015) [156]).

## 5.2 DESCRIPCIÓ DE LA TÈCNICA APLICADA

Prèviament al disseny dels estudis publicats va ser essencial revisar la metodologia utilitzada en cadascuna de les tècniques (punció amb aspiració i punció amb esclerosi amb etanol guiades per ecografia). La cerca bibliogràfica realitzada va mostrar una important heterogeneïtat, sobretot en la metodologia corresponent a l'esclerosi amb etanol. Aquesta heterogeneïtat l'hem fet palesa a la introducció. Un dels objectius principals dels nostres treballs era descriure detalladament la metodologia utilitzada per tal de fer-la reproduïble i aplicable en la pràctica clínica diària en altres centres.

La metodologia de l'esclerosi amb etanol de quists simples annexials va ser inicialment descrita per Bret et al. [99] i, posteriorment, Kukura et al. [106,107] van explorar diferents variacions d'aquesta metodologia on instil·laven una quantitat d'etanol equivalent al 50-75% del volum aspirat del quist que deixaven actuar durant 5-20 minuts abans d'aspirar-lo completament. Entre les seves conclusions val la pena destacar que per a quists de gran diàmetre proposaven la instil·lació d'etanol equivalent al 75% del contingut aspirat del quist, amb un temps d'actuació de 10-20 minuts. Amb aquestes modificacions reduïen el risc de recidiva.

Aquesta tècnica també s'ha utilitzat en el maneig d'endometriomes, amb la mateixa heterogeneïtat en la seva metodologia. Noma i Yoshida [109] van suggerir realitzar el procediment sota anestèsia regional (raqúidia) i, després de realitzar múltiples rentats del quist amb sèrum, van recomanar instil·lar etanol 100% en un volum equivalent al 80% del contingut aspirat del quist, amb un màxim de 100mL d'etanol. Posteriorment recomanaven rentar novament el quist amb sèrum i aspirar-ne completament el contingut.

Igualment, Yazbeck et al. [123] van proposar una alternativa per a l'esclerosi amb etanol d'endometriomes on, sota anestèsia local paracervical, es realitza la punció i aspiració ecoguiada de l'endometrioma seguida de diversos rentats del quist amb sèrum fisiològic i la posterior instil·lació d'un volum d'etanol 96% equivalent al 60% del contingut aspirat del quist, amb un volum màxim d'etanol de 60 mL. L'etanol roman 10 min intraquístic i posteriorment és aspirat completament.

La metodologia que nosaltres vam aplicar era molt similar a la proposada per Bret et al. excepte per la manca d'ús anestèsia general, regional o local. Per tant, la nostra proposta és administrar un analgèsic oral (ibuprofeno o paracetamol) i un sedant lleu o ansiolític (dizepam) prèviament a la realització del procediment. Amb la pacient en posició de litotomia es desinfecta la vagina o l'abdomen amb povidona iodada i es realitza una ecografia amb la guia per a la punció. Sota visió directa (prèvia aplicació de Doppler color per comprovar l'absència de vascularització en el trajecte de punció) es realitza la punció transvaginal (o abdominal) amb agulla 17G i s'aspira el contingut del quist, deixant un petit remanent per evitar possibles desplaçaments de l'agulla. Posteriorment s'instil·la un volum d'etanol 100% equivalent a 2/3 (66.67%) del contingut aspirat del quist que es deixa actuar durant 15 minuts, sense bellugar l'agulla. Aquest pas és molt important per evitar extravasacions involuntàries d'etanol a la cavitat peritoneal. Passat aquest temps s'aspira el contingut del quist i es realitzen dos rentats amb sèrum fisiològic, amb un volum equivalent al volum d'etanol instil·lat. Per últim, s'aspira completament el contingut intraquístic i es retira l'agulla.

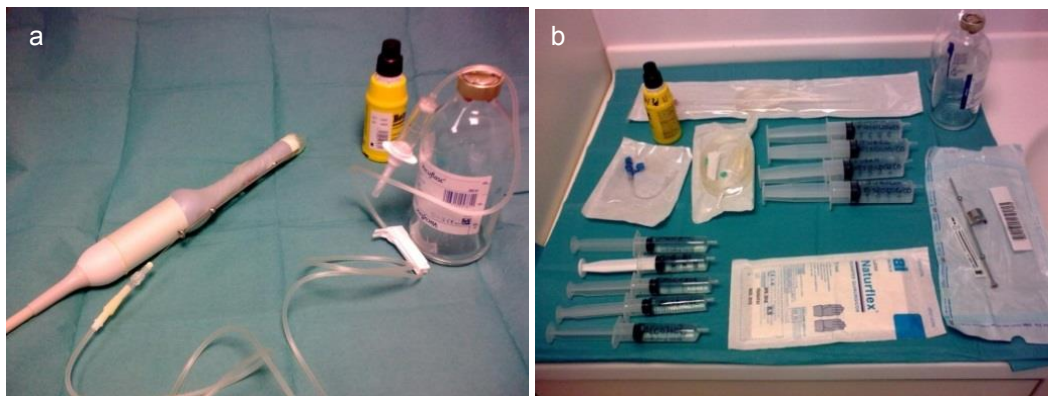
Per tal d'evitar manipulacions innecessàries en l'agulla preferim realitzar l'aspiració i la instil·lació de l'etanol i els rentats amb sèrum a través d'un equip de sèrum connectat a l'agulla amb una clau de tres vies i una allargadera. Aquest equip de sèrum es connecta a una ampolla de buit que caldrà canviar després de mesurar el contingut de quist aspirat.

Generalment la pacient resta en observació i repòs durant una hora posterior al procediment.



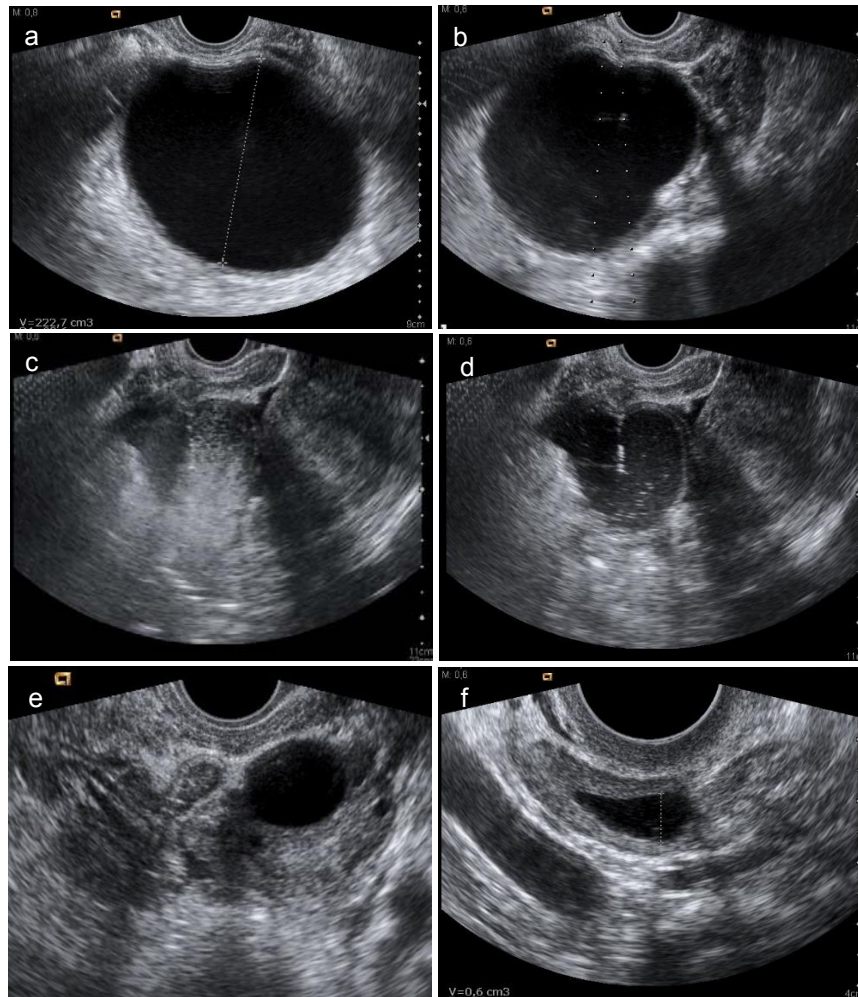
La metodologia de la punció simple és molt més senzilla. En aquestes pacients tampoc vam utilitzar anestèsia i també administràvem un analgèsic oral (ibuprofeno o paracetamol) i un sedant lleu o ansiolític (dizepam) abans de la realització del procediment. Amb la pacient en posició de litotomia es desinfecta la vagina o l'abdomen amb povidona iodada i es realitza una ecografia amb la guia per a la punció. Sota visió directa (prèvia aplicació de Doppler color per comprovar l'absència de vascularització en el trajecte de punció) es realitza la punció transvaginal (o abdominal) amb agulla 17G i s'aspira completament el contingut del quist, generalment amb un equip de sèrum connectat directament a l'agulla i a una ampolla de buit, abans de retirar l'agulla.

A la **Figura 5.1** veiem el material necessari tant per a realitzar la punció amb aspiració com l'esclerosi amb etanol.



**Figura 5.1.** Material necessari per a la realització de la punció simple (1a) i l'esclerosi amb etanol (1b).

A la **Figura 5.2** podem veure les imatges ecogràfiques de diverses seqüències del procediment de l'esclerosi amb etanol dels quist simples annexials.



**Figura 5.2.** Imatges ecogràfiques transvaginals de les diferents fases de l'esclerosi d'un quist. a: mesura del diàmetre major del quist i del volum estimat; b: punció amb l'agulla, el puntejat indica el trajecte de l'agulla; c: injecció de l'etanol, després de l'aspiració del contingut del quist; d: aspiració de l'etanol; e: imatge de la càpsula d'un quist de paraovari plegada, després del procediment; f: mesura dels diàmetres imatge.

### 5.3 COMPLICACIONS DETECTADES

Malgrat les possibles complicacions descrites en la literatura, ja exposades en la introducció, es considera que tant la punció i aspiració com l'esclerosi amb etanol dels quists annexials són tècniques segures.

En els nostres treballs vam realitzar les dues tècniques sense anestèsia, exclusivament amb analgèsia oral, excepte en un cas d'esclerosi amb etanol en què es va realitzar sedació degut als

antecedents personals de la pacient (epilèpsia). A continuació presentem un resum de les complicacions recollides en les nostres publicacions (**Taula 5.5**).

Complicacions descrites	Punció i aspiració Autor: García-Tejedor et al. (2015) [156]	Punció i aspiració Autor: Castellarnau et al. (2015) [155]	Esclerosi amb etanol Autor: Castellarnau et al. (2015) [157]	Esclerosi amb etanol Autor: Castellarnau et al. (2015) [155]
Complicacions majors	-	-	X (1 cas d'hemoperitoneu)*	-
Dolor abdominal	-	-	X (16 pacients)	X (18 pacients)
Infecció	X (1 pacient)	-	-	-
Spotting vaginal	X (2 pacients)	-	-	-
Hematúria	-	-	X (1 pacient)	-

\* L'hemoperitoneu va ser autolimitat i es va resoldre espontàniament.

**Taula 5.5.** Resum de les complicacions descrites ens els nostres estudis. (Extret dels resultats de les tres publicacions incloses en aquest treball)

La taxa de complicacions descrites en les nostres publicacions és similar a la descrita en la literatura, excepte la incidència de dolor abdominal associat a l'esclerosi amb etanol, que en la literatura representa aproximadament el 8.1% [107], mentre que en els nostres resultats representa el 26.7 % i el 24.4% respectivament [155,157].

El dolor abdominal durant l'esclerosi amb etanol podria ser conseqüència de petites extravasacions d'etanol a la cavitat peritoneal que condicionarien certa irritació peritoneal [106,111]. Generalment el dolor cedeix amb l'aspiració de l'etanol [111], la realització de rentats amb sèrum i l'administració d'analgèsia endovenosa o intramuscular [106]. Aquesta diferència respecte a la literatura en la taxa de dolor abdominal durant l'esclerosi amb etanol dels quists simples annexials probablement es deu a la manca d'anestèsia general. Tanmateix, en dolor abdominal referit per les nostres pacients va ser molt ben tolerat, com ho mostrava l'enquesta de satisfacció publicada en l'estudi preliminar sobre esclerosi amb etanol [157]. En l'esmentada

enquesta el 100% de les pacients estaven satisfetes o molt satisfetes amb el procediment i el 96.7% tornarien a realitzar-se'l si se'ls proposés.

Un dels possibles avantatges de la realització d'aquests procediments sense anestèsia és el potencial estalvi econòmic al reduir la despesa del procediment. Això no obstant, caldria realitzar una anàlisi cost-benefici per tal de justificar aquest supòsit.

## **5.4 SEGUIMENT DESPRÉS DEL PROCEDIMENT**

### **5.4.1 IMPORTÀNCIA DE LA DEFINICIÓ DE RECIDIVA D'UN QUIST ANNEXIAL**

Una limitació important a l'hora de comparar els resultats de les diferents publicacions, ja comentada anteriorment, és la manca d'homogeneïtat en la definició de recidiva. De fet, gran part de les publicacions prèvies no defineixen el concepte de recidiva ni la mesura mínima per a considerar una recidiva d'un quist annexial [46,52,87,90,92,94,95,99,106,107].

En la publicació sobre els resultats preliminars de l'esclerosi amb etanol de quists simples annexials [157] vam establir els 30mm com a diàmetre a partir del qual es considerava un quist annexial recidivat després d'un procediment. Aquesta decisió va basar-se en la definició de quist annexial, que de forma habitual inclou els quists a partir dels 30mm de diàmetre [51,87,89]. En les publicacions posteriors [155,156], però ens vam basar en les definicions de quist annexial publicades per Levine et al. en el consens de la Societat de Radiòlegs Ecografistes (Society of Radiologists in Ultrasound) l'any 2010 [1]. En aquesta publicació es recomana descriure en els informes ecogràfics els quists annexials >10mm en dones postmenopàusiques i els quists annexials >30mm en dones premenopàusiques. Seguint aquests criteris conservadors vam definir la recidiva després de qualsevol procediment (punció i aspiració o punció i esclerosi amb etanol) com a qualsevol quist simple annexial >10mm en la postmenopausa i >30mm en la premenopausa, persistents en el temps. Aquests criteris tan estrictes amb aquest llindar tan baix per a la definició de recidiva, sobretot en pacients postmenopàusiques, condicionarien una major taxa de recidiva en comparació a les taxes de recidiva descrites en la bibliografia. La taxa de

recidiva global després de realitzar punció simple en les publicacions de García-Tejedor et al. i de Castellarnau et al. representen el 67% i 72.7% respectivament [155,156], mentre que en la literatura es descriuen taxes de recidiva entre el 11.1% i el 75% [46,51,52,79,87,89,90,93–95], però , com hem reflexat anteriorment, en molt poques publicacions queda definit de forma concisa el diàmetre mínim de la recidiva del quist annexial, entre 20 i 30mm . [51,79,89,93].

Seguint aquesta mateixa línia, observem que la taxa de recidiva descrita després de l'esclerosi amb etanol en quists simples annexials va resultar de 9.1% i 22.7% respectivament en els estudis publicats per Castellarnau et al. [155,157], mentre que a la literatura es descriuen taxes de recidiva ajustades per subgrups entre el 4,76% i el 41,6% [99,106,107]. Així en la nostra primera publicació sobre els resultats preliminars de l'esclerosi amb etanol en el maneig de 55 dones amb quists simples annexials la definició de recidiva tant per a pacients premenopàusiques com per a pacients postmenopàusiques era l'aparició de quists >30mm persistents durant el seguiment [157]; mentre que en l'estudi comparatiu de punció simple versus esclerosi amb etanol es va realitzar esclerosi en 75 dones definint la recidiva com els quists >10mm que persistien durant el seguiment en les dones postmenopàusiques i l'aparició de quists >30mm persistents durant el seguiment en dones premenopàusiques [155]. En aquesta darrera publicació, al subgrup de pacients postmenopàusiques el 66.7% de les recidives mesuraven 10-30mm. Les implicacions d'aquesta definició de recidiva més estricta en el grup de pacients postmenopàusiques van més enllà de condicionar exclusivament una major taxa de recidiva global (22.1%); també podria justificar que l'estatus menopàusic esdevingués un factor de risc de recidiva (OR (95% CI)=9.362 (1.720–50.956);  $p=0.01$ ), com es descriu en la Taula 5 de la publicació de Castellarnau et al. [155].

#### **5.4.1.1 TIPUS DE RECIDIVA**

Una altra dada que també hem avaluat en aquest treball és la mida del quist recidivat després del procediment. Així veiem que després de la punció amb aspiració el 28% de pacients presentaven una recidiva parcial (es defineix com el quist recidivat que mesura menys que el quist inicial). En tots els casos les recidives parcials es van tractar amb conducta expectant. En aquest mateix grup de pacients, el 39% de pacients presentaven una recidiva completa (es defineix com aquell quist recidivat que mesura igual o més que el quist inicial, abans del procediment). Les recidives completes van ser tractades mitjançant una nova punció amb aspiració (12% sobre el total de

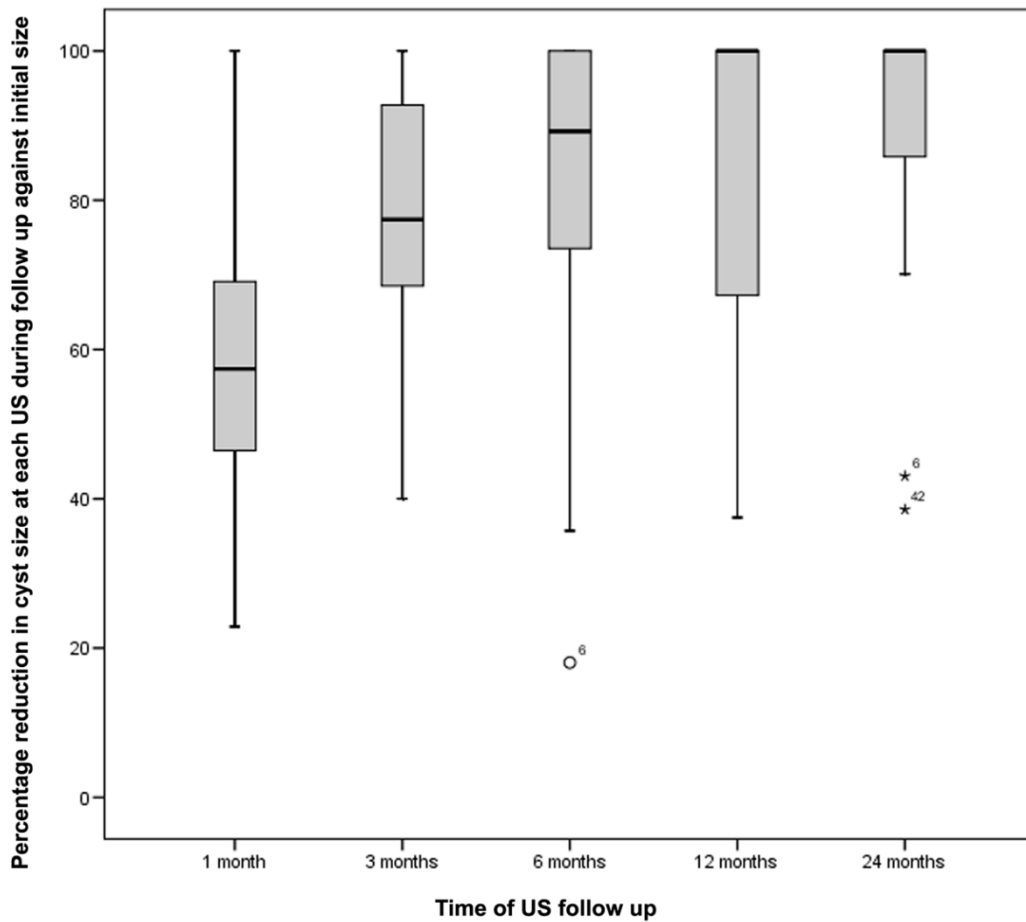
pacients) o mitjançant exèresi quirúrgica (26.4% del total de pacients) [156]. La nostra taxa de recidives completes després de PAAF es correspon a la d'altres autors [52,62,87].

En canvi, en el grup de pacients sotmeses a esclerosi amb etanol totes les recidives van ser parcials [155,157] i amb diàmetres de 31-41mm [157].

A més a més, en l'estudi comparatiu entre punció simple i esclerosi amb etanol vam detectar que en el grup de pacients tractades amb esclerosi tant la taxa global de recidiva com el diàmetre mitjà dels quists recidivats era significativament menor en comparació amb el grup de pacients tractades amb punció i aspiració ( $P < 0.0001$ ) [155]. Fixant-nos específicament en el subgrup de pacients postmenopàusiques, vam considerar quists recidivats aquells que mesuraven  $>10$ mm. El 34.1% (14/41) de les recidives detectades en les pacients postmenopàusiques mesuraven 10-30 mm de diàmetre. Les recidives de 10-30 mm representaven el 66.7% de les recidives en dones postmenopàusiques sotmeses a esclerosi amb etanol i el 20.7% de les recidives en les pacients postmenopàusiques sotmeses a punció amb aspiració. Per tant, en cas d'establir criteris de recidiva més laxes (considerant quists recidivats aquells  $>30$ mm, per exemple), com en la major part dels estudis, un alt percentatge de les recidives detectades en dones postmenopàusiques haurien estat considerades com a ecografies dins la normalitat i la taxa de recidiva global i, en dones postmenopàusiques en particular, hauria estat molt menor.

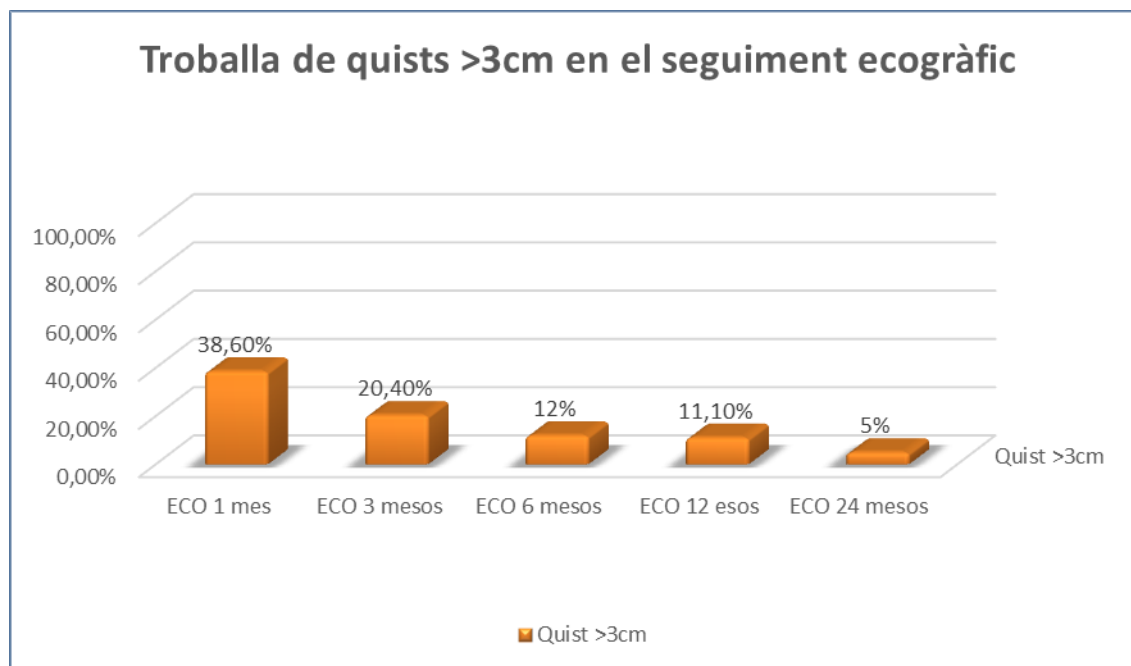
#### **5.4.2 EFECTE DE L'ETANOL A MIG TERMINI. PROPOSTA DE SEGUMENT**

Anteriorment comentàvem el possible efecte esclerosant de l'etanol mantingut a mig termini [99,110,113], amb una reducció màxima del quist entre els 6 i 12 mesos després del procediment. Consistentment amb aquests resultats, aquest efecte de l'etanol que condicionaria una reducció progressiva del diàmetre del quist al llarg del temps també el vam observar i descriure en la publicació dels resultats preliminar de l'esclerosi amb etanol [157]. En aquesta publicació descrivíem una reducció del 63.1%, el 75.3% i el 83.1% al mes, als tres mesos i als sis mesos del procediment respectivament. Aquesta tendència s'il·lustrava amb la següent **Figura 5.3**.



**Figura 5.3.** Diagrama de caixes del percentatge de reducció de la mida del quist fins a 24 mesos després de l'escleroteràpia amb etanol. Les caixes i les línies al seu interior mostren el rang inter-quartil i la mediana i els guionets el rang.

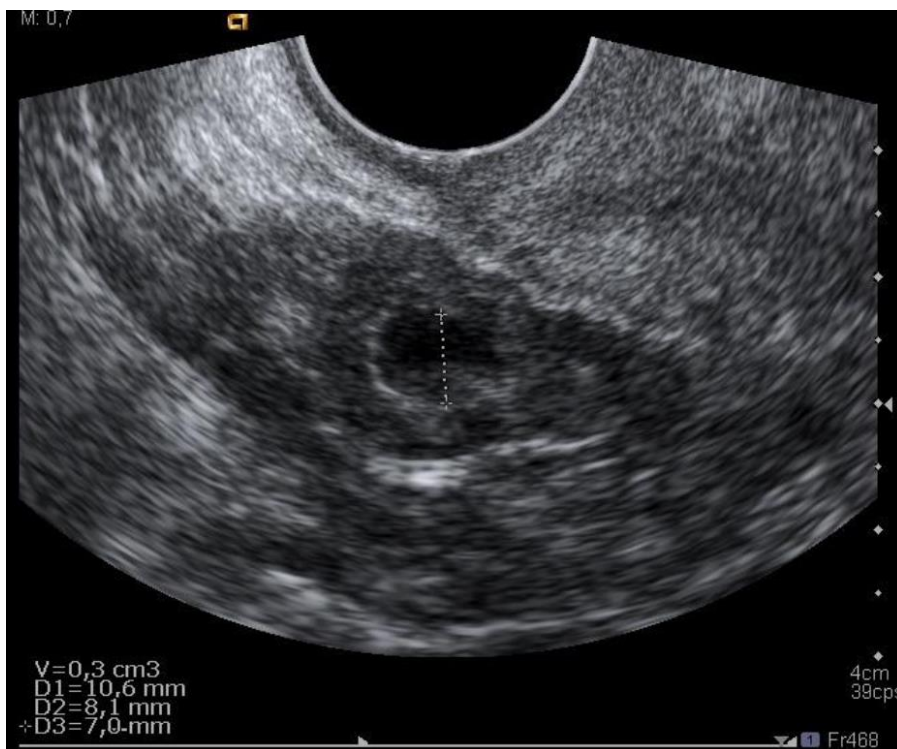
Inicialment nosaltres realitzàvem un seguiment molt estret dels quists després de l'esclerosi. La periodicitat inicial del seguiment ecogràfic era al mes, als tres mesos, als sis mesos, als dotze mesos i als 24 mesos del procediment. Durant el seguiment ecogràfic vam poder observar que el percentatge de quists >3cm diagnosticats en l'ecografia de seguiment es reduïa al llarg del temps, com es mostra gràficament a la figura següent (**Figura 5.4**).



**Figura 5.4.** Reducció progressiva del percentatge de quists >3cm identificats en les ecografies de seguiment després de l'esclerosi. (Realitzat amb les dades extretes de la publicació de Castellarnau et al. [157])

Aquests resultats donen suport al possible efecte deshidratant de l'etanol a mig-llarg termini, encara que serien necessaris estudis més extensos per avaluar aquest efecte. Lligat amb aquest concepte val la pena destacar que el seguiment ecogràfic hauria de realitzar-se per un equip avesat a controlar quists després de l'esclerosi amb etanol. Això es deu a que en alguns casos s'han descrit petites re-acumulacions transitòries de líquid en els quists esclerosats que solen desaparèixer a llarg termini [99,157] i a que petits quists residuals podrien orientar-se erròniament com a petits fol·licles persistents (**Figura 5.5**).





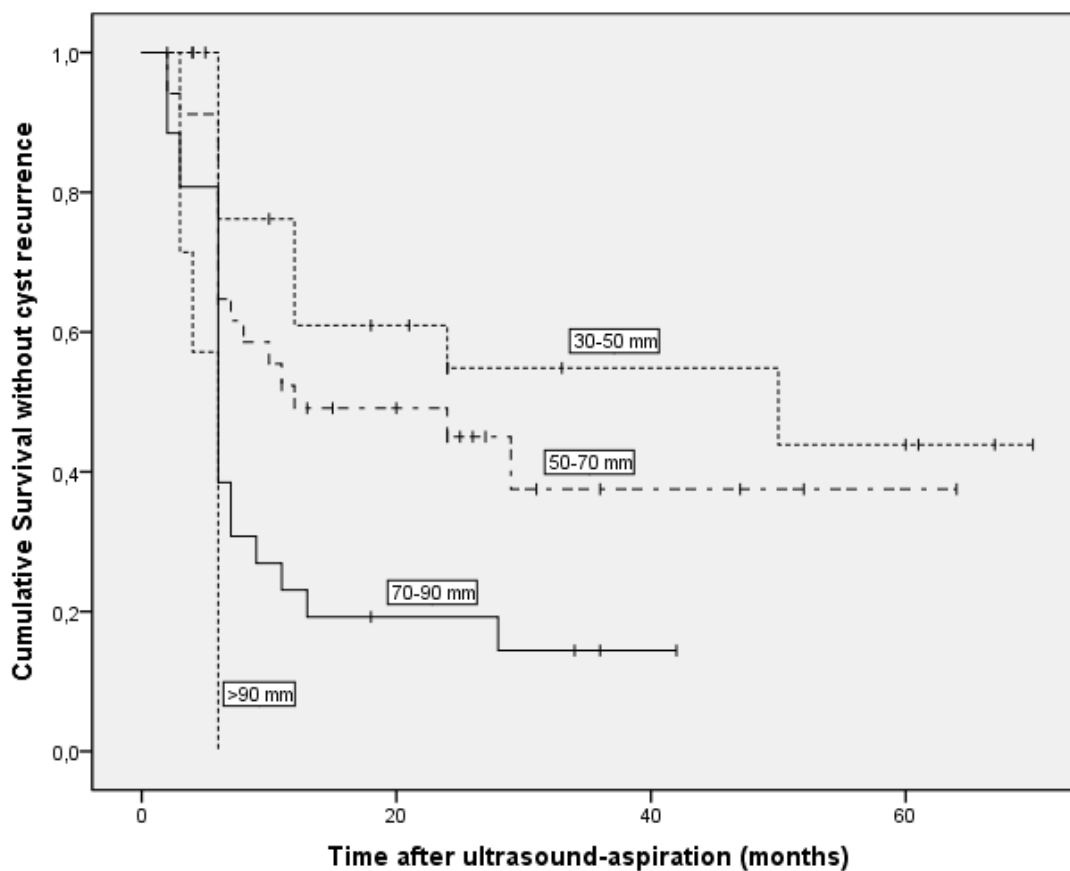
**Figura 5.5.** Imatge ecogràfica d'un petit residu persistent al tercer mes de control després de l'esclerosi amb etanol d'un quist annexial.

El diàmetre del quist als 6 mesos de l'esclerosi amb etanol sembla un bon predictor del diàmetre del quist als 12 i 24 mesos [157]. Per tant, en quant al seguiment ecogràfic hem establert els 6 mesos com a punt de tall a partir del qual es podria iniciar el seguiment, doncs un seguiment precoç (al mes o als tres mesos) podria condicionar el diagnòstic de possibles quists residuals que probablement desapareixerien al llarg del temps i podrien generar certa angoixa en les pacients. Aquest seguiment més espaiat probablement tindria efectes favorables en la reducció dels costos del procediment i el seu seguiment però caldria un estudi cost-benefici per a analitzar aquests efectes.

#### **5.4.3 EFECTE DE LA PAAF A LLARG TERMINI I PROPOSTA DE SEGUIMENT**

El seguiment després de realitzar PAAF que realitzaven els diferents autors en els estudis publicats era variable: ECO mensual durant tot l'any posterior al procediment [104,105]; ECO al mes, als tres mesos i als sis mesos del procediment [89]; i ECO als 6 mesos exclusivament o continuant el seguiment als 12 i als 24 mesos posteriors al procediment [79,89,93].

Respecte al seguiment i l'efecte a llarg termini de la punció i aspiració sense esclerosi, en la nostra publicació sobre punció i aspiració simple també vam detectar i mostrar gràficament que la majoria de les recidives apareixien durant el primer any posterior al procediment, com veiem en la **Figura 5.6**. Excepcionalment apareixien algunes recurrències aïllades al segon, tercer i quart any després del procediment [156]. Seguint aquesta línia, Duke et al. [52] presentaven una taxa de recidiva del 75% després del drenatge aspiratiu dels quists annexials, una taxa força alta que justificaven parcialment adduint que el seu període de seguiment va ser més llarg (mitjana de 39.5 mesos, rang de 1–85 mesos) que en altres publicacions [62,87,90]. Sugerien que aquest seguiment a llarg termini podria condicionar que les pacients amb una predisposició per a produir quists annexials tinguessin una major probabilitat de recidivar i que la probabilitat de detectar-hi quists recidivats augmentés al llarg del temps.



**Figura 5.6.** Supervivència acumulada sense recurrència del quist annexial després de l'aspiració ecoguiada segons el diàmetre del quist. Tendència  $\chi^2$  a través dels grups = 20.954 (<0.0001). (Extret de la publicació de García-Tejedor A, Castellarnau M, Burdio F, Fernandez E, Martí D, Pla MJ, et al. Ultrasound-Guided

Aspiration of Adnexal Cysts With a Low Risk of Malignancy: Is It a Recommendable Option? J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med 2015;34:985–91. doi:10.7863/ultra.34.6.985. [156]

Paral·lelament, altres autors també han avaluat el temps transcorregut des del procediment fins al diagnòstic de recidiva. Kars et al. [105] conclouen que el període de temps entre el procediment (PAAF o esclerosi amb tetraciclina) i la recidiva era de 5.25 mesos (rang 4-7 mesos) i de 5 mesos (rang 4-6 mesos), respectivament (diferències no significatives). Coincidentment, alguns autors també inicien el seguiment als 6 mesos de la punció simple [93].

Considerem que la proposta de seguiment ecogràfic per als quists tractats mitjançant punció i aspiració seria equivalent al seguiment proposat per als quists tractats amb esclerosi amb etanol. Per tant pels dos grups proposem l'inici del seguiment ecogràfic als 6 mesos del procediment i posteriorment a l'any i als dos anys de la realització de la PAAF o de l'esclerosi.

## **5.5 AVALUACIÓ DE POSSIBLES FACTORS DE RISC DE RECIDIVA**

Són moltes les variables estudiades com a possibles factors de risc implicats en la recidiva després de punció aspirativa o d'esclerosi dels quists annexials. Entre els factors de risc més àmpliament estudiats destaquem el diàmetre inicial del quist, l'estatus menopàusic i l'edat. Hi ha molts altres factors que s'han avaluat en diferents estudis sense obtenir dades concloents o amb dades que suggereixen que no són factors de risc de recidiva; entre les característiques de les pacients destaquem: els antecedents patològics i comorbiditat, la presència de símptomes associats al quist; entre les característiques corresponents al propi quist s'inclouen: si es tracta d'un quist recurrent després d'un procediment previ (aspiració o cirurgia), la localització i lateralitat, el volum estimat, el volum del contingut aspirat, la coloració del contingut aspirat, el nombre de quists; les pròpies del seguiment: periodicitat i temps de seguiment, entre altres.

A continuació desenvoluparem els més concloents i els més rellevants.

### 5.5.1 IMPLICACIÓ DE LA MIDA INICIAL DEL QUIST EN EL RISC DE RECIDIVA

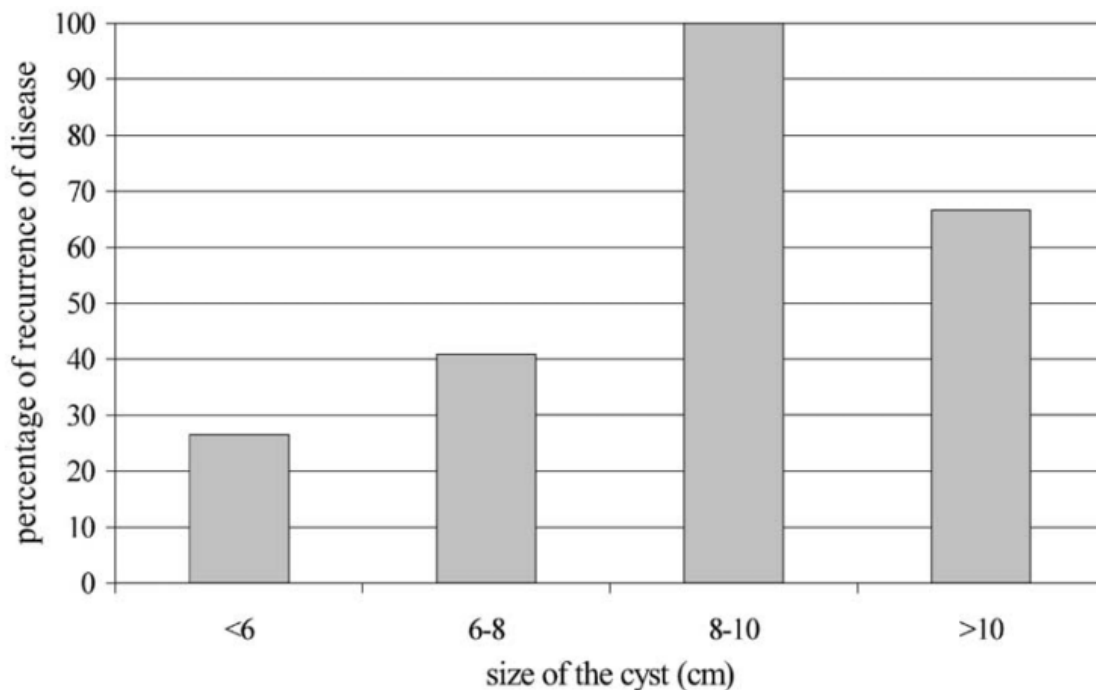
La mida inicial del quist representa un factor clau a l'hora de definir el seu maneig. Anteriorment hem exposat que existeix força controvèrsia en el maneig dels quists simples annexials entre 7 i 10 cm de diàmetre, en què alguns autors en recomanen l'exèresi quirúrgica [1].

En els diversos estudis sobre PAAF i punció amb esclerosi amb etanol de quists annexials es fa palesa la gran varietat a l'hora de definir la mida inicial dels quists inclosos. Alguns autors inclouen quists  $\leq 8$  cm [79,89,109], altres autors inclouen quists amb diàmetre  $\leq 10$  cm [52,92] i altres autors inclouen quists de gran diàmetre (entre 10-19 cm) o volum (fins a 300mL), [51,87,94,95,99,106]. En els nostres treballs, inicialment vam incloure quists  $\leq 15$  cm de diàmetre [156] en el grup de PAAF, d'acord amb la bibliografia més antiga; mentre que basant-nos en els resultats publicats més recentment on es definien els 10 cm de diàmetre com a diàmetre a partir del qual un quist simple annexial té major risc de malignitat [5,8,14,28,42,43,53] vam decidir incloure exclusivament els quists  $\leq 10$  cm [155,157], en ambdós grups.

S'ha descrit que la mida inicial del quist representa un factor de risc estadísticament significatiu per a recidiva, tant en el context de punció i aspiració com en el d'esclerosi amb etanol o methotraxa [62,79,91,96,156,157]. Novament, l'heterogeneïtat en la mida inicial dels quists inclosos en els estudis de PAAF i d'esclerosi amb etanol representa un inconvenient a l'hora de comparar-ne els resultats.

Alguns autors [93,105] estableixen diversos subgrups en funció de la mida inicial del quist, establint els 5-8 cm de diàmetre com a punt de tall per a avaluar les possibles implicacions de la mida del quist annexial en el risc de recidiva. Petrovic et al. van concloure que el diàmetre inicial del quist sí que era un factor de risc significatiu per a recidiva en els quists tractats amb punció i aspiració [51]. Així, els quists  $>8$ cm de diàmetre tenien un major risc de recidivar que els de menor diàmetre ( $P < 0.05$ ). En la **Figura 5.7** extreta d'aquesta publicació veiem gràficament la taxa de recidiva en funció de la mida inicial del quist. Koutlaki et al. [93] van comparar la taxa de recidiva de la punció amb aspiració dels quists simples annexials en dos subgrups: quists amb diàmetre

≤5cm i quists amb diàmetre >5cm. Els autors també conclouien que hi havia una correlació estadísticament significativa entre el diàmetre del quist i la taxa de recidiva ( $p = 0.000$ ).



**Figura 5.7.** Taxa de recidiva dels quists annexials en funció del diàmetre dels quists abans de l'aspiració. (Extreta de la publicació de Petrovič N, Arko D, Lovrec VG, Takač I. Ultrasound guided aspiration in pathological adnexal processes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;104:52–7. doi:10.1016/S0301-2115(01)00557-7. [51])

Kars et al. [105] en la seva publicació comparaven la PAAF amb l'esclerosi amb tetraciclina en els quists benignes d'ovari agrupant els quists en funció del seu diàmetre inicial en quists <7cm i en quists ≥7cm. En els resultats conclouien que no hi havia diferències significatives en la taxa de recidiva entre els quists <7cm i els ≥7cm sotmesos a punció amb aspiració ( $p = 0.77$ ). Així mateix, tampoc hi havia diferències en la taxa de recidiva dels quists <7cm i els ≥7cm sotmesos a esclerosi amb tetraciclina ( $p = 0.60$ ). Tanmateix, la taxa de recidiva global i per a cada grup (quists gran i petits) sí que era significativament menor en els quists en què es realitzava esclerosi amb tetraciclina en comparació als que es sotmetien a punció amb aspiració simple. Duke et al. [52] en la seva publicació sobre punció i aspiració de quists annexials van avaluar el paper de la mida inicial del quist en el risc de recidiva, sense estratificar els quists segons la mida inicial, tanmateix tampoc no van trobar diferències estadístiques en la mida inicial del quist al comparar els grups de quists que havien presentat recidiva amb els que no n'havien presentat.

Weinraub et al. [91] van suggerir l'edat de les pacients, el diàmetre inicial del quist i la lateralitat esquerra del quist com a possibles factors de risc de recidiva. Segons aquests resultats recomanaven que es desestimés la realització de punció amb aspiració en les pacients postenopàusiques amb quists simples > 8 cm de diàmetre degut a l'alt risc de recidiva i el risc de malignitat.

Pel que fa a la recidiva dels quists annexials després de l'esclerosi amb etanol, en la publicació de Kukura et al. [106] van detectar una taxa de recidiva del 41.6% entre els quists de 100-300 mL de volum. La alta taxa de recidives en aquest grup de quists més grans els va fer modificar el protocol d'actuació, de forma que suggerien augmentar-ne el volum d'etanol injectat fins al 75% del volum aspirat i el temps de manteniment de l'etanol intraquístic fins a 10-20 minuts. Kafali et al. [104], en canvi, no van trobar relació significativa entre la mida del quist i el risc de recidiva després d'esclerosar amb eritromicina i etanol.

Respecte als nostres resultats, en la publicació que avaluava el paper de la punció simple per al maneig dels quists annexials [156] vam estratificar els quists en 4 grups arbitraris en funció del seu diàmetre inicial: <50 mm, 50-70mm, 70-90mm i >90 mm. Vam detectar una associació estadísticament significativa entre el diàmetre inicial del quist i el risc de recidiva (els quists >70mm tenen una taxa de recidiva major,  $p=0.02$ ) i vam detectar que un menor diàmetre del quist condicionava un menor risc de recidiva. Independentment de la mida inicial del quist, en el 73.6% de pacients s'evitava l'abordatge quirúrgic del quist. Basant-nos en aquests resultats conclouem que la PAAF hauria de ser una eina diagnòstica i terapèutica de primera línia en el maneig dels quists annexials de baix risc <70mm de diàmetre.

En la publicació que avaluava els resultats preliminar de l'esclerosi amb etanol per a quists simples annexials [157] també vam estratificar els quists en 3 grups en funció del seu diàmetre inicial:  $\leq 50$ mm, 51-70mm, >70mm. L'anàlisi univariant va detectar associació significativa entre la mida inicial del quist i el risc de recidiva, mentre que aquesta associació no va resultar significativa en l'anàlisi multivariant. El volum del quist estimat per ECO sí que es va relacionar

significativament amb el risc de recidiva. Podria ser, però que associacions entre alguns factors de risc (com el diàmetre inicial del quist) no resultin estadísticament significatives degut a la baixa taxa de recidiva (9.1%), essent possible que en mostres majors es facin paleses associacions que només amb 5 quists recidivats no resultin significatives.

En la tercera publicació que comparava els efectes de la punció amb aspiració i de l'esclerosi amb etanol en el maneig dels quists simples d'ovari [155], també vam estratificar els quists en funció del seu diàmetre inicial: ≤50mm, 51-70mm, >70mm. La mida inicial del quist va resultar un factor de risc de recidiva estadísticament significatiu.

### **5.5.2 ESTATUS MENOPÀUSIC COM A FACTOR DE RISC DE RECIDIVA**

Seguint en aquesta línia, val la pena discutir la implicació de l'estatus menopàusic en el risc de recidiva. El maneig dels quists annexials en les dones postmenopàusiques segueix sent motiu de debat a causa del temor a enfrontar-nos a un tumor maligne d'ovari. Tanmateix les tècniques no invasives van guanyant un paper protagonista també en aquestes pacients.

En la publicació de Nikolaou et al. [89] la taxa de recidiva després de PAAF de quists annexials en dones postmenopàusiques era del 25%. Altres autors presenten taxes de recurrència més altes en aquest subgrup de pacients, entre el 35-59% [51,93] (**Taula 5.6**).

Autor (any)	Tècnica	% recidiva en postmenopausa	% recidiva en premenopausa	p
Bret et al. (1992) [99]	E	33.3 (2/6)	-	-
Petrovic et al. (2002) [51]	P	35	47	NS
Koutlaki et al. (2011) [93]	P	58.8 (10/17)	28.8 (30/104)	< 0.05
Nikolaou et al. (2014) [89]	P	25	44.1	-

García-Tejedor et al. (2015) [156]	P	64.2	63.8	NS
Castellarnau et al (2015) [157]	E	6.2	9.5	NS
Castellarnau et al. (2015) [155]	P	80.5 (29/36)	67.8 (19/28)	≤ 0.01
	E	29.2 (12/41)	15.6 (5/32)	

P, Punció i aspiració

E, Esclerosi amb etanol

**Taula 5.6.** Resum de diverses publicacions que avaluen l'estatus menopàusic com a possible factor de risc mitjançant la taxa de recidiva en pacients postmenopàusiques i premenopàusiques sotmeses a punció i aspiració o a esclerosi amb etanol d'un quist annexial.

Independentment d'aquests resultats, segueix sent controvertit si l'estat postmenopàusic és un factor de risc de recurrència en l'aspiració del quist annexial. Tot i que es va trobar una associació entre l'estat postmenopàusic i la recurrència del quist, alguns autors van informar d'una major taxa de recurrència no significativa en les dones postmenopàusiques [79], mentre que altres han trobat que l'estat postmenopàusic podria tenir un efecte protector contra la recurrència [89,109–111].

En els nostres treballs l'estatus menopàusic va resultar un possible factor de risc per a recidiva exclusivament en la publicació que comparava la punció i aspiració amb l'esclerosi amb etanol dels quists annexials [155]. En les altres dues publicacions (resultats de la punció aspiració i resultats preliminar de l'esclerosi amb etanol) l'estatus menopàusic no va resultar un factor de risc de recidiva estadísticament significatiu [156,157]. Aquests resultats podrien estar condicionats per la definició de recidiva en pacients menopàusiques (anteriorment hem comentat que es consideraven quists recidivats els que mesuraven > 10mm en les publicacions de Gracia-Tejedor et al. [156] i Castellarnau et al. [155]. Mentre que en la publicació de Castellarnau et al. es considerava recidiva els quists ≥30mm, independentment de l'estatus menopàusic de la pacient. Aquestes definicions condicionen que en les primeres publicacions es detecti un major nombre de recidives en el grup de pacients postmenopàusiques, el que pot condicionar trobar relacions estadísticament significatives per alguns factors que d'altra banda no serien detectables.



La punció i aspiració de quists annexials s'ha realitzat àmpliament en pacients amb desig genèsic i inclús durant la gestació, amb bons resultats [87,94].

L'efecte de la punció amb aspiració i de l'esclerosi amb etanol dels quists annexials sobre la fertilitat l'hem avaluat àmpliament a la introducció. Gran part dels estudis que estudien el paper de l'esclerosi amb etanol sobre la funcionalitat ovàrica i la fertilitat es centren en endometriomes [109–111,122]. En aquest context, l'esclerosi amb etanol sembla preservar la reserva ovàrica fol·licular, especialment en casos de cirurgia reiterada per endometriosis [111]. Noma i Yoshida van comparar l'efecte de la quistectomia laparoscòpica i de l'esclerosi amb etanol en 100 pacients amb endometriomes. Malgrat la taxa de recidiva era major per al grup sotmès a esclerosi que per a les pacients sotmeses a quistectomia (14.9% vs 3.8%, respectivament), la taxa de gestació va ser major per al grup sotmès a esclerosi amb etanol que per al grup de pacients intervingudes quirúrgicament (52.1% vs 38.4%) [109].

Tot i que en els nostres treballs no vam tenir la intenció d'estudiar l'efecte de l'esclerosi amb etanol sobre la preservació de la fertilitat, l'assoliment de 2 embarassos espontanis en la nostra sèrie després del procediment semblaria recolzar els beneficis de l'esclerosi amb etanol reportats per als endometriomes en la literatura.

### **5.5.3 ALTRES FACTORS QUE PODRIEN ESTAR IMPLICATS EN LA RECIDIVA**

#### **5.5.3.1 L'EDAT**

El paper de l'edat com a possible factor de risc de recidiva després de PAAF o esclerosi de quists annexials també és controvertit.

Alguns autors suggereixen que a major edat també augmenta el risc de recidiva després de puncionar i aspirar un quist annexial [91,93]. Tanmateix molts altres autors no han aconseguit trobar relacions significatives entre l'edat i el risc de recidiva, com es mostra a la **Taula 5.7**.

Autor (any)	Tècnica	Edat com a possible factor de risc de recidiva	$p$
Weinraub et al. (1994) [91]	P	SI	-
Zanetta et al. (1996) [79]	P	NO	NS ( $p = 0.46$ )
Petrovic et al. (2002) [51]	P	NO	NS
Mesogitis et al. (2005) [96]	E (methotrexate)	NO	NS ( $p = 0.2$ )
Koutlaki et al. (2011) [93]	P	SI	$P = 0.038$
García-Tejedor et al. (2015) [156]	P	NO	NS ( $p > 0.05$ )
Castellarnau et al. (2015) [157]	E (etanol)	NO	NS ( $p = 0.4$ )
Castellarnau et al. (2015) [155]	P i E (etanol)	NO	NS ( $p = .095$ )

P, Punció i aspiració

E, Esclerosi

**Taula 5.7.** Edat com a possible factor de risc de recidiva després de la punció i aspiració o l'esclerosi de quists annexials.

### 5.5.3.2 ELS QUISTS RECURRENTS (DESPRÉS DE PUNCIÓ ASPIRATIVA O CIRURGIA)

Hi ha poques dades respecte a l'efectivitat de la punció amb aspiració o de l'esclerosi amb etanol en el maneig de quists simples annexials recidivats. A aquest fet s'afegeix que les dades disponibles respecte al maneig d'endometriomes no poden comparar-se directament amb els resultats en cas de quists simples. Això es deu a que la naturalesa dels quists serosos i els endometriomes és diferent i a que el risc de recidiva en ambdós grups també és diferent.

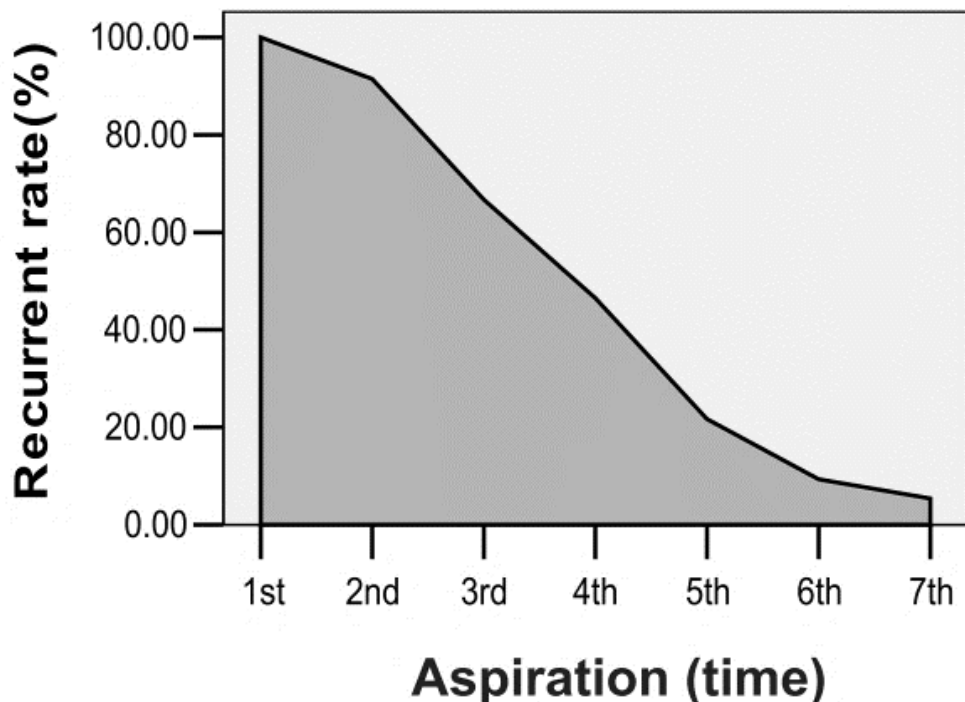
El risc de recurrència després d'una PAAF per als quists endometriòtics és 1,77 vegades més gran que el risc per als quists serosos i 2,5 vegades més gran que el risc per als quists serosos-hemorràgics [89].

Una hipòtesi de Kafali et al. [104] per a justificar el major risc de recidiva en endometriomes en el context de tractament amb esclerosi és que la fibrina que cobreix les parets internes del quist

podria actuar com a pantalla i evitar que l'agent esclerosant arribi a contactar amb tota la superfície de les cèl·lules epitelials. També suggereixen que els components endometrials de endometrioma podrien alliberar plasmina, tripsina i uroquinasa, que augmentarien l'activitat fibrinolítica, que és precisament l'efecte contrari al desitjat amb l'esclerosi.

Per tant, les dades sobre el maneig dels quists simples recidivats no són comparables amb les dades sobre el maneig dels endometriomes recidivats. Tanmateix, a continuació presentem la taxa de recidiva per a la punció amb aspiració i l'esclerosi amb etanol en el context dels quists simples i els endometriomes recidivats:

- taxa de recidiva dels quists simples recurrents tractats amb aspiració: 57.1% [52];
- taxa de recidiva dels quists simples recurrents tractats amb esclerosi amb etanol: 25% [157] - 33.3% [99];
- taxa de recidiva dels endometriomes recurrents tractats amb aspiració: variable al llarg d'aspiracions realitzades mensualment [161]: 91.5% al primer mes, 66.7% al segon, 46.5% al tercer, 21.7% al quart, 9.3% al cinquè, 5.4% al sisè; i 27.9% als 24 mesos post-aspiració (**Figura 5.8**). Es va detectar una relació en la regressió lineal entre el nombre d'aspiracions i la recurrència d'endometriomes: a major nombre d'aspiracions disminuïa la possibilitat de recurrència.



**Figura 5.8.** Relació entre el nombre d'aspiracions i la recurrència dels endometriomes. (Extret de la publicació de Zhu et al. Repeated aspiration treatment for endometriomas. AmJ Obstet Gynecol 2011) [161].

- taxa de recidiva dels endometriomes recurrents tractats amb esclerosi amb etanol: 13.3% - 56.6% [110,113,162].

Segons els nostres resultats, el 37.5% de les pacients sotmeses a una segona punció aspirativa després de presentar un quist recurrent van presentar una nova recidiva [156].

Bret et al. [99] van realitzar esclerosi amb etanol en 7 dones postmenopàusiques amb un quist d'ovari recurrent després d'haver estat punccionats i aspirats; la taxa de recurrència era del 33,3%.

En el nostre estudi preliminar [157], la taxa de recurrència després de realitzar esclerosi amb etanol en els quists simples annexials que s'havien aspirat prèviament (sense esclerosi) o que havien estat intervinguts, era de 25%, en contrast amb els que no eren quists recurrents, en què la taxa de recurrència era del 4,6%. Malgrat aquesta diferència, no vam trobar associació significativa entre la recurrència del quist després d'esclerosi amb etanol en comparar els quists sotmesos prèviament a aspiració o cirurgia i els quists en què aquest era el primer tractament realitzat. El baix número de quists anteriorment aspirats i la nostra taxa de recurrència baixa poden actuar com a factors limitants per a la detecció d'associacions significatives.



## 6. LÍNIES FUTURES



L'esclerosi amb etanol és una tècnica factible i efectiva en el maneig de de quists simples annexials. Alguns articles recents mostren també la seva utilitat en el maneig dels endometriomes [109–111,113,162,163]. Una línia per a futures investigacions seria avaluar de forma exhaustiva la viabilitat i efectivitat de l'esclerosi amb etanol en el maneig dels endometriomes, en comparació amb el tractament mèdic i el maneig quirúrgic.

Moltes de les pacients tractades són premenopàusiques i d'aquestes, una bona part encara no tenen el seu desig genèsic complert.

En els nostres resultats tenim signes indirectes de l'efecte sobre la fertilitat de l'esclerosi amb etanol dels quists d'ovari, com ara el nombre de gestacions espontànies. En la literatura també es descriu un efecte favorable de l'esclerosi amb etanol sobre la fertilitat, inclús en pacients amb esterilitat prèvia.

Una altra línia futura pendent d'avaluar és estudiar els efectes de l'esclerosi amb etanol sobre la preservació de la fertilitat o de la reserva ovàrica.





## 7. CONCLUSIONS



1. La punció simple i l'esclerosi amb alcohol són dues tècniques senzilles i eficaces en el maneig dels quists simples annexials. Tanmateix, l'esclerosi amb etanol esdevé una alternativa significativament més efectiva que l'aspiració ecoguiada per al tractament de quists simples annexials <10 cm, ja que comporta una reducció de la taxa de recurrència major a 2/3.
2. L'esclerosi amb etanol podria ser una eina de primera línia per al tractament mínimament invasiu dels quists simples < 10 cm, doncs ha evitat la cirurgia en totes les pacients sotmeses a aquest procediment. En el cas de punció simple també s'evita la cirurgia en més del 70% dels casos, però no en tots.
3. La complicació més freqüent de l'esclerosi amb etanol va ser el dolor referit per les pacients durant la instil·lació d'etanol. Tanmateix, la tolerància de les pacients a l'esclerosi amb etanol sense anestèsia va ser molt alta i totes les pacients estaven satisfetes o molt satisfetes amb el procediment.
4. L'estatus postmenopàusic podria ser un factor de risc de recidiva després de punció aspirativa o esclerosi de quists simples.
5. La mida inicial del quist representa un factor de risc estadísticament significatiu per a recidiva, tant en el context de punció i aspiració com en el d'esclerosi amb etanol. L'efectivitat de les dues tècniques és major per a quists <7cm.
6. El seguiment ecogràfic inicial més adient és als 6 mesos del procediment, tant en cas de punció amb aspiració com en cas d'esclerosi amb etanol.



## 8. BIBLIOGRAFIA



- [1] Levine D, Brown DL, Andreotti RF, Benacerraf B, Benson CB, Brewster WR, et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q* 2010;26:121–31. doi:10.1148/radiol.10100213.
- [2] Campbell S, Bhan V, Royston P, Whitehead MI, Collins WP. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *BMJ* 1989;299:1363–7.
- [3] Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Accuracy of the pelvic examination in detecting adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2000;96:593–8.
- [4] Dørum A, Blom GP, Ekerhovd E, Granberg S. Prevalence and histologic diagnosis of adnexal cysts in postmenopausal women: An autopsy study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:48–54. doi:10.1016/j.ajog.2004.07.038.
- [5] Greenlee RT, Kessel B, Williams CR, Riley TL, Ragard LR, Hartge P, 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. doi:10.1016/j.ajog.2009.11.029.
- [6] Mimoun C, Fritel X, Fauconnier A, Deffieux X, Dumont A, Huchon C. [Epidemiology of presumed benign ovarian tumors]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:722–9. doi:10.1016/j.jgyn.2013.09.027.
- [7] NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 1995;273:491–7.
- [8] Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, et al. Management of adnexal mass. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2006:1–145.
- [9] Hibbard LT. Adnexal torsion. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:456–61.
- [10] Bouguizane S, Bibi H, Farhat Y, Dhifallah S, Darraji F, Hidar S, et al. [Adnexal torsion: a report of 135 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32:535–40.
- [11] Oltmann SC, Fischer A, Barber R, Huang R, Hicks B, Garcia N. Cannot exclude torsion--a 15-year review. *J Pediatr Surg* 2009;44:1212–6; discussion 1217. doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.02.028.
- [12] Varras M, Tsikini A, Polyzos D, Samara C, Hadjopoulos G, Akrivis C. Uterine adnexal torsion: pathologic and gray-scale ultrasonographic findings. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31:34–8.
- [13] Erdemoğlu M, Kuyumcuoglu U, Guzel AI. Clinical experience of adnexal torsion: evaluation of 143 cases. *J Exp Ther Oncol* 2011;9:171–4.
- [14] Ekerhovd E, Wienerroith H, Staudach A, Granberg S. Preoperative assessment of unilocular adnexal cysts by transvaginal ultrasonography: A comparison between ultrasonographic morphologic imaging and histopathologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:48–54. doi:10.1067/mob.2001.108330.



- [15] Liu JH, Zanotti KM. Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol* 2011;117:1413–28. doi:10.1097/AOG.0b013e31821c62b6.
- [16] Dodge J, Covens A, Lacchetti C, Elit L, Le T, Fung MFK. Management of a Suspicious Adnexal Mass : a Clinical Practice Guideline. *Curr Oncol* 2012;19:e244–57. doi:10.3747/co.19.980.
- [17] Brun J, Fritel X, Aubard Y, Borghese B, Bourdel N, Chabbert-buffet N, et al. Management of presumed benign ovarian tumors : updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;183:52–8. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.10.012.
- [18] Merz E, Weber G, Bahlmann F, Kiesslich R. A new sonomorphologic scoring system (Mainz Score) for the assessment of ovarian tumors using transvaginal ultrasonography. Part I: A comparison between the scoring-system and the assessment by an experienced sonographer. *Ultraschall Med* 1998;19:99–107. doi:10.1055/s-2007-1000471.
- [19] Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: A multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8794–801. doi:10.1200/JCO.2005.01.7632.
- [20] Ferrazzi E, Zanetta G, Dordoni D, Berlanda N, Mezzopane R, Lissoni AA, et al. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:192–7. doi:10.1046/j.1469-0705.1997.10030192.x.
- [21] Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70–6.
- [22] DePriest PD, Shenson D, Fried A, Hunter JE, Andrews SJ, Gallion HH, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:7–11. doi:10.1006/gyno.1993.1238.
- [23] Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: A consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:500–5. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x.
- [24] Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;341:c6839. doi:10.1136/bmj.c6839.
- [25] Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68:1331–7.
- [26] Bast RC, 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. doi:10.1056/NEJM198310133091503.

- [27] Tholander B, Taube A, Lindgren A, Sjöberg O, Stendahl U, Tamsen L. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma: influence of histological type, grade of differentiation, and clinical stage of disease. *Gynecol Oncol* 1990;39:26–33.
- [28] Crayford TJ, Campbell S, Bourne TH, Rawson HJ, Collins WP. Benign ovarian cysts and ovarian cancer: a cohort study with implications for screening. *Lancet* 2000;355:1060–3. doi:10.1016/S0140-6736(00)02038-9.
- [29] Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, Macdonald ND, Jeyerajah AR, Skates SJ, et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA125 in ovarian cancer screening. *BJOG* 2014;121 Suppl :35–9. doi:10.1111/1471-0528.13211.
- [30] Lutz AM, Willmann JK, Drescher CW, Ray P, Cochran F V, Urban N, et al. Early diagnosis of ovarian carcinoma: is a solution in sight? *Radiology* 2011;259:329–45. doi:10.1148/radiol.11090563.
- [31] Rustin GJS, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:419–23. doi:10.1097/IGC.0b013e3182070f17.
- [32] Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922–9.
- [33] 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;112:40–6. doi:10.1016/j.ygyno.2008.08.031.
- [34] Chudecka-Głaz AM. ROMA, an algorithm for ovarian cancer. *Clin Chim Acta* 2015;440:143–51. doi:10.1016/j.cca.2014.11.015.
- [35] Moore RG, Miller MC, DiSilvestro P, Landrum LM, Gajewski W, Ball JJ, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118:280–8. doi:10.1097/AOG.0b013e318224fce2.
- [36] Lu R, Sun X, Xiao R, Zhou L, Gao X, Guo L. Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;419:274–80. doi:10.1016/j.bbrc.2012.02.008.
- [37] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19:847–53. doi:10.1038/modpathol.3800612.
- [38] Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162–9. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-3924.

- [39] Zou S-L, Chang X-H, Ye X, Cheng H-Y, Cheng Y-X, Tang Z-J, et al. Effect of human epididymis protein 4 gene silencing on the malignant phenotype in ovarian cancer. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:3133–40.
- [40] Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402–8. doi:10.1016/j.ygyno.2007.10.017.
- [41] Eriksson L, Kjellgren O, von Schoultz B. Functional cyst or ovarian cancer: histopathological findings during 1 year of surgery. *Gynecol Obstet Invest* 1985;19:155–9.
- [42] Castillo G, Alcázar JL, Jurado M. Natural history of sonographically detected simple unilocular adnexal cysts in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 2004;92:965–9. doi:10.1016/j.ygyno.2003.11.029.
- [43] Bailey CL, Ueland FR, Land GL, DePriest PD, Gallion HH, Kryscio RJ, et al. The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age. *Gynecol Oncol* 1998;69:3–7. doi:10.1006/gyno.1998.4965.
- [44] Gerber B, Müller H, Külz T, Krause A, Reimer T. Simple ovarian cysts in premenopausal patients. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;57:49–55.
- [45] Moran O, Menczer J, Ben-Baruch G, Lipitz S, Goor E. Cytologic examination of ovarian cyst fluid for the distinction between benign and malignant tumors. *Obstet Gynecol* 1993;82:444–6.
- [46] Dordoni D, Zaglio S, Zucca S, Favalli G. The role of sonographically guided aspiration in the clinical management of ovarian cysts. *J Ultrasound Med* 1993;12:27–31.
- [47] Papathanasiou K, Giannoulis C, Dovas D, Tolikas A, Tantanasis T, Tzafettas JM. Fine needle aspiration cytology of the ovary: is it reliable? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31:191–3.
- [48] Cole L, Mount S, Nuzzo E, Wong C. Aspiration cytology of ovarian cystic masses: histologic correlation and review of the literature. *Acta Cytol* 2010;55:19–25. doi:10.1159/000320873.
- [49] Martínez-Onsurbe P, Ruiz Villaespesa A, Sanz Anquela JM, Valenzuela Ruiz PL. Aspiration cytology of 147 adnexal cysts with histologic correlation. *Acta Cytol* 45:941–7.
- [50] Ganjei P, Dickinson B, Harrison T, Nassiri M, Lu Y. Aspiration cytology of neoplastic and non-neoplastic ovarian cysts: is it accurate? *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:94–101.
- [51] Petrovič N, Arko D, Lovrec VG, Takač I. Ultrasound guided aspiration in pathological adnexal processes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:52–7. doi:10.1016/S0301-2115(01)00557-7.
- [52] Duke D, Colville J, Keeling a., Broe D, Fotheringham T, Lee MJ. Transvaginal aspiration of ovarian cysts: Long-term follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:401–5. doi:10.1007/s00270-005-0167-0.

- [53] Modesitt SC, Pavlik EJ, Ueland FR, DePriest PD, Kryscio RJ, Van Nagell JR. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. *Obstet Gynecol* 2003;102:594–9. doi:10.1016/S0029-7844(03)00670-7.
- [54] Oyelese Y, Kueck AS, Barter JF, Zalud I. Asymptomatic postmenopausal simple ovarian cyst. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:803–9.
- [55] Levine D, Gosink BB, Wolf SI, Feldesman MR, Pretorius DH. Simple adnexal cysts: the natural history in postmenopausal women. *Radiology* 1992;184:653–9. doi:10.1148/radiology.184.3.1509047.
- [56] Conway C, Zalud I, Dilena M, Maulik D, Schulman H, Haley J, et al. Simple cyst in the postmenopausal patient: detection and management. *J Ultrasound Med* 1998;17:369–72; quiz 373–4.
- [57] Andolf E, Jörgensen C. Simple adnexal cysts diagnosed by ultrasound in postmenopausal women. *J Clin Ultrasound* 1988;16:301–3.
- [58] Wolf SI, Gosink BB, Feldesman MR, Lin MC, Stuenkel CA, Braly PS, et al. Prevalence of simple adnexal cysts in postmenopausal women. *Radiology* 1991;180:65–71. doi:10.1148/radiology.180.1.2052725.
- [59] Aubert JM, Rombaut C, Argacha P, Romero F, Leira J, Gomez-Bolea F. Simple adnexal cysts in postmenopausal women: conservative management. *Maturitas* 1998;30:51–4.
- [60] Barber HR. Ovarian cancer: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:910–6.
- [61] Parker WH, Berek JS. Management of selected cystic adnexal masses in postmenopausal women by operative laparoscopy: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1574–7.
- [62] Bonilla-Musoles F, Ballester MJ, Simon C, Serra V, Raga F. Is avoidance of surgery possible in patients with perimenopausal ovarian tumors using transvaginal ultrasound and duplex color Doppler sonography? *J Ultrasound Med* 1993;12:33–9.
- [63] DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. Fourth Ed. St. Louis, Missouri: Mosby Year Book; 1993.
- [64] Goldstein SR. Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1498–501.
- [65] Sarkar M, Wolf MG. Simple ovarian cysts in postmenopausal women: scope of conservative management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162:75–8. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.12.034.
- [66] Roman LD. Small cystic pelvic masses in older women: is surgical removal necessary? *Gynecol Oncol* 1998;69:1–2. doi:10.1006/gyno.1998.4996.

- [67] Cheng EJ, Kurman RJ, Wang M, Oldt R, Wang BG, Berman DM, et al. Molecular genetic analysis of ovarian serous cystadenomas. *Lab Invest* 2004;84:778–84. doi:10.1038/labinvest.3700103.
- [68] Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S161–92. doi:10.1016/S0020-7292(06)60033-7.
- [69] Kurman RJ, Shih I-M. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:151–60. doi:10.1097/PGP.0b013e318161e4f5.
- [70] Scully RE. Early de novo ovarian cancer and cancer developing in benign ovarian lesions. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 49, 1995. doi:10.1016/0020-7292(95)02404-Z.
- [71] Powell DE, Puls L, van Nagell J. Current concepts in epithelial ovarian tumors: does benign to malignant transformation occur? *Hum Pathol* 1992;23:846–7.
- [72] Puls 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.
- [73] Westhoff C, Clark CJ. Benign ovarian cysts in England and Wales and in the United States. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:329–32.
- [74] Fishman DA, Cohen LS. Is transvaginal ultrasound effective for screening asymptomatic women for the detection of early-stage epithelial ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2000;77:347–9. doi:10.1006/gyno.2000.5850.
- [75] Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:639–47.
- [76] Nezhat F, Nezhat C, Welander CE, Benigno B. Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:790–6.
- [77] Mecke H, Lehmann-Willenbrock E, Ibrahim M, Semm K. Pelviscopic treatment of ovarian cysts in premenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:36–42.
- [78] Da G, Lb J, Lm L, Kf S. Oral contraceptives for functional ovarian cysts ( Review ). *Cochrane* 2014.
- [79] Zanetta G, Lissoni A, Torri V, Dalla Valle C, Trio D, Rangoni G, et al. Role of puncture and aspiration in expectant management of simple ovarian cysts: a randomised study. *BMJ* 1996;313:1110–3.
- [80] Savelli L, Ghi T, De Iaco P, Ceccaroni M, Venturoli S, Cacciatore B. Paraovarian/paratubal cysts: Comparison of transvaginal sonographic and pathological findings to establish diagnostic criteria. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:330–4. doi:10.1002/uog.2829.

- [81] Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: A fifteen-year review. *Ann Emerg Med* 2001;38:156–9. doi:10.1067/mem.2001.114303.
- [82] White M, Stella J. Ovarian torsion: 10-year perspective. *Emerg Med Australas* 2005;17:231–7. doi:10.1111/j.1742-6723.2005.00728.x.
- [83] Growdon WB, Laufer MR. Ovarian and fallopian tube torsion. [Http://www.uptodate.com.sire.ub.edu/contents/ovarian-and-Fallopian-Tube-torsion?source=search\\_result&search=ovarian+cyst+management&selectedTitle=6~150](http://www.uptodate.com.sire.ub.edu/contents/ovarian-and-Fallopian-Tube-torsion?source=search_result&search=ovarian+cyst+management&selectedTitle=6~150) 2013.
- [84] Nyhsen C, Mahmood SU. Life-threatening haemoperitoneum secondary to rupture of simple ovarian cyst. *Case Reports* 2014;2014:bcr2014205061–bcr2014205061. doi:10.1136/bcr-2014-205061.
- [85] Kim JH, Lee SM, Lee J-H, Jo YR, Moon MH, Shin J, et al. Successful Conservative Management of Ruptured Ovarian Cysts with Hemoperitoneum in Healthy Women. *PLoS One* 2014;9:e91171. doi:10.1371/journal.pone.0091171.
- [86] Framarino Dei Malatesta ML, Veneziano M, Piccioni MG, Pecorini F, Gaveglia A, Felici A, et al. Ovarian cysts in the postmenopause: is a conservative treatment feasible? *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993;20:151–8.
- [87] Troiano RN, Taylor KJW. Sonographically guided therapeutic aspiration of benign-appearing ovarian cysts and endometriomas. *Am J Roentgenol* 1998;171:1601–5. doi:10.2214/ajr.171.6.9843295.
- [88] Zerem E, Imamović G, Omerović S. Percutaneous Drainage without Sclerotherapy for Benign Ovarian Cysts. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:921–5. doi:10.1016/j.jvir.2009.04.047.
- [89] Nikolaou M, Adonakis G, Zyli P, Androutsopoulos G, Saltamavros A, Psachoulia C. Transvaginal ultrasound-guided aspiration of benign ovarian cysts 2014:332–5. doi:10.3109/01443615.2013.874406.
- [90] Lee CL, Lai YM, Chang SY, Chang MY, Shueh S, Soong YK. The management of ovarian cysts by sono-guided transvaginal cyst aspiration. *J Clin Ultrasound* 1993;21:511–4.
- [91] Weinraub Z, Avrech O, Fuchs C, Schneider D, Golan A, Bukovsky I, et al. Transvaginal aspiration of ovarian cysts: prognosis based on outcome over a 12-month period. *J Ultrasound Med* 1994;13:275–9.
- [92] De Crespigny LC, Robinson HP, Davoren RA, Fortune D. The “simple” ovarian cyst: aspirate or operate? *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1035–9.
- [93] Koutlaki N, Nikas I, Dimitraki M, Grapsas X, Psillaki A, Mandratzi J, et al. Transvaginal aspiration of ovarian cysts: our experience over 121 cases. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2011;20:155–9. doi:10.3109/13645706.2010.532220.
- [94] Khaw KT, Walker WJ. Ultrasound guided fine needle aspiration of ovarian cysts: diagnosis and treatment in pregnant and non-pregnant women. *Clin Radiol* 1990;41:105–8.

- [95] Piironen O, Grönroos M. Interventional ultrasound in diagnosis and treatment of ovarian cysts. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 1987;202:91–3.
- [96] Mesogitis S, Daskalakis G, Pilalis A, Papantoniou N, Thomakos N, Dessipris N, et al. Management of ovarian cysts with aspiration and methotrexate injection. *Radiology* 2005;235:668–73. doi:10.1148/radiol.2352031442.
- [97] Valentin L, Ameye L, Franchi D, Guerriero S, Jurkovic D, Savelli L, et al. Risk of malignancy in unilocular cysts: A study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:80–9. doi:10.1002/uog.12308.
- [98] Schwimer SR, Marik J, Lebovic J. Percutaneous ovarian cyst aspiration using continuous transvaginal ultrasonographic monitoring. *J Ultrasound Med* 1985;4:259–60.
- [99] Bret PR, Atri M, Guibaud L, Gillett P, Seymour RJ, Senterman MK. Ovarian Cysts in Postmenopausal Women : Preliminary Results with Transvaginal Alcohol Sclerosis. Work in progress. *Radiology* 1992;184:661–3.
- [100] Fisch JD, Sher G. Sclerotherapy with 5% tetracycline is a simple alternative to potentially complex surgical treatment of ovarian endometriomas before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;82:437–41. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.01.031.
- [101] Montanari L, Saviotti C, Zara C. Aspiration of ovarian cysts: laparoscopy or echography? *Acta Eur Fertil* 18:45–7.
- [102] Kairaluoma MI, Leinonen A, Ståhlberg M, Päivänsalo M, Kiviniemi H, Siniluoto T. Percutaneous aspiration and alcohol sclerotherapy for symptomatic hepatic cysts. An alternative to surgical intervention. *Ann Surg* 1989;210:208–15.
- [103] Rodriguez-Panadero F, Antony V. Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 1997;10:1648–54.
- [104] Kafali H, Yurtseven S, Atmaca F, Ozardali I. Management of non-neoplastic ovarian cysts with sclerotherapy. *Int J Gynecol Obstet* 2003;81:41–5. doi:10.1016/S0020-7292(02)00401-0.
- [105] Kars B, Buyukbayrak EE, Karsidag a. YK, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Comparison of success rates of “transvaginal aspiration and tetracycline sclerotherapy” versus “only aspiration” in the management of non-neoplastic ovarian cysts. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:65–9. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01627.x.
- [106] Kukura V, Krivak-Bolanca I, Sentija K, Katalenić-Simon S. Alcohol sclerosing ovarian cystic lesions, 20 years experience. *Coll Antropol* 2010;34:37–40.
- [107] Kukura V, Canić T, Duić Z, Podgajski M, Drinković I. [Transvaginal sclerosing therapy of cystic ovarian lesions with alcohol]. *Ultraschall Med* 2004;25:363–6. doi:10.1055/s-2004-812956.

- [108] Kafali H, Eser A, Duvan CI, Keskin E, Onaran YA. Recurrence of ovarian cyst after sclerotherapy. *Minerva Ginecol* 2011;63:19–24.
- [109] Noma J, Yoshida N. Efficacy of ethanol sclerotherapy for ovarian endometriomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:35–9. doi:10.1016/S0020-7292(00)00307-6.
- [110] Hsieh C-L, Shiao C-S, Lo L-M, Hsieh T-T, Chang M-Y. Effectiveness of ultrasound-guided aspiration and sclerotherapy with 95% ethanol for treatment of recurrent ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 2009;91:2709–13. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.03.056.
- [111] Yazbeck C, Madelenat P, Ayel JP, Jacquesson L, Bontoux LM, Solal P, et al. Ethanol sclerotherapy: A treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2009;19:121–5. doi:10.1016/S1472-6483(10)60055-7.
- [112] Shawki HE, Elmorsi M, Samir A, Eissa MK. In situ methotrexate injection after transvaginal ultrasound-guided aspiration of ovarian endometriomas: A randomized controlled trial. *Middle East Fertil Soc J* 2011;16:224–31. doi:10.1016/j.mefs.2011.02.002.
- [113] Chang M-Y, Hsieh C-L, Shiao C-S, Hsieh T-T, Chiang R-D, Chan C-H. Ultrasound-guided aspiration and ethanol sclerotherapy (EST) for treatment of cyst recurrence in patients after previous endometriosis surgery: analysis of influencing factors using a decision tree. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:595–603. doi:10.1016/j.jmig.2013.03.004.
- [114] Gatta G, Parlato V, Di Grezia G, Porto A, Cappabianca S, Grassi R, et al. Ultrasound-guided aspiration and ethanol sclerotherapy for treating endometrial cysts. *Radiol Med* 2010;115:1330–9. doi:10.1007/s11547-010-0586-0.
- [115] Monville H, Wagner L, Dibo D, Soustelle L, Muyschondt C, Droupy S, et al. [Percutaneous ethanol sclerotherapy of symptomatic renal cysts: Results after 4 years of follow-up]. *Prog Urol* 2014;24:353–8. doi:10.1016/j.purol.2013.11.003.
- [116] Bean WJ. Renal cysts: treatment with alcohol. *Radiology* 1981;138:329–31. doi:10.1148/radiology.138.2.7455112.
- [117] Benzimra J, Ronot M, Fuks D, Abdel-Rehim M, Sibert A, Farges O, et al. Hepatic cysts treated with percutaneous ethanol sclerotherapy: Time to extend the indications to haemorrhagic cysts and polycystic liver disease. *Eur Radiol* 2014;24:1030–8. doi:10.1007/s00330-014-3117-x.
- [118] Bean WJ, Rodan BA. Hepatic cysts: treatment with alcohol. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:237–41. doi:10.2214/ajr.144.2.237.
- [119] Suh CH, Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, Lee JH, Kim JK, et al. Ethanol ablation of predominantly cystic thyroid nodules: evaluation of recurrence rate and factors related to recurrence. *Clin Radiol* 2015;70:42–7. doi:10.1016/j.crad.2014.09.008.
- [120] Kortés N, Radeleff B, Sommer C-M, Bellemann N, Ott K, Richter GM, et al. Therapeutic lymphangiography and CT-guided sclerotherapy for the treatment of refractory lymphatic leakage. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:127–32. doi:10.1016/j.jvir.2013.10.011.



- [121] Rabe E, Pannier F. Sclerotherapy in venous malformation. *Phlebology* 2013;28 Suppl 1:188–91. doi:10.1177/0268355513477282.
- [122] Koike T, Minakami H, Motoyama M, Ogawa S, Fujiwara H, Sato I. Reproductive performance after ultrasound-guided transvaginal ethanol sclerotherapy for ovarian endometriotic cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:39–43. doi:10.1016/S0301-2115(02)00144-6.
- [123] Yazbeck C, Koskas M, Cohen Scali S, Kahn V, Luton D, Madelenat P. [How I do... ethanol sclerotherapy for ovarian endometriomas]. *Gynécologie, Obs Fertil* 2012;40:620–2. doi:10.1016/j.gyobfe.2012.07.029.
- [124] Messalli EM, Cobellis G, Pecori E, Pierno G, Scaffa C, Stradella L, et al. Alcohol sclerosis of endometriomas after ultrasound-guided aspiration. *Minerva Ginecol* 2003;55:359–62.
- [125] Houston DE, Noller KL, Melton LJ, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol* 1987;125:959–69.
- [126] Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759–65.
- [127] Okagaki R. Laparoscopic findings after ultrasound-guided transvaginal ethanol sclerotherapy for ovarian endometrial cyst. *Hum Reprod* 1999;14:270–270. doi:10.1093/humrep/14.1.270.
- [128] Atilgan R, Ozkan ZS, Kuloglu T, Kocaman N, Baspinar M, Can B, et al. Impact of intracystic ethanol instillation on ovarian cyst diameter and adjacent ovarian tissue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;174:133–6. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.12.019.
- [129] Şimşek M, Kuloğlu T, Pala Ş, Boztosun A, Can B, Atilgan R. The effect of ethanol sclerotherapy of 5 minutes duration on cyst diameter and rat ovarian tissue in simple ovarian cysts. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:1341–7. doi:10.2147/DDDT.S76835.
- [130] Nezhat F. Triumphs and controversies in laparoscopy: the past, the present, and the future. *JSLs* 2003;7:1–5.
- [131] Semm K, Mettler L. Technical progress in pelvic surgery via operative laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:121–7.
- [132] Canis M, Rabischong B, Houille C, Botchorishvili R, Jardon K, Safi A, et al. Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standard? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:423–8.
- [133] Henny CP, Hofland J. Laparoscopic surgery: Pitfalls due to anesthesia, positioning, and pneumoperitoneum. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2005;19:1163–71. doi:10.1007/s00464-004-2250-z.

- [134] 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;CD004751. doi:10.1002/14651858.CD004751.pub3.
- [135] Yuen PM, Yu KM, Yip SK, Lau WC, Rogers MS, Chang A. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:109–14.
- [136] Taskin O, Yaicinogiu A, Kucuk S, Burak F, Wheeler J. The frequency of ovarian cyst formation in patients previously treated by cystectomy, fenestration, or cyst aspiration. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:S53–4. doi:10.1016/S1074-3804(05)80637-1.
- [137] Leonard F, Lecuru F, Rizk E, Chasset S, Robin F, Taurelle R. Perioperative morbidity of gynecological laparoscopy. A prospective monocenter observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:129–34.
- [138] Mirhashemi R, Harlow BL, Ginsburg ES, Signorello LB, Berkowitz R, Feldman S. Predicting risk of complications with gynecologic laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol* 1998;92:327–31.
- [139] Chapron C, Pierre F, Querleu D, Dubuisson JB. [Complications of laparoscopy in gynecology]. *Gynécologie, Obs Fertil* 2001;29:605–12.
- [140] Härkki-Sirén P, Kurki T. A nationwide analysis of laparoscopic complications. *Obstet Gynecol* 1997;89:108–12.
- [141] Hulka J, Peterson HB, Phillips JM, Surrey MW. Operative laparoscopy: American Association of Gynecologic Laparoscopists' 1993 membership survey. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:133–6.
- [142] Grammatikakis I, Trompoukis P, Zervoudis S, Mavrelou C, Economides P, Tziortzioti V, et al. Laparoscopic treatment of 1522 adnexal masses: an 8-year experience. *Diagn Ther Endosc n.d.:*1–3. doi:http://dx.doi.org/10.1155/2015/979162.
- [143] Saidi MH, Vancaillie TG, White AJ, Sadler RK, Akright BD, Farhart SA. Complications of major operative laparoscopy. A review of 452 cases. *J Reprod Med* 1996;41:471–6.
- [144] Saidi MH, Sadler RK, Vancaillie TG, Akright BD, Farhart SA, White AJ. Diagnosis and management of serious urinary complications after major operative laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1996;87:272–6.
- [145] Radosa MP, Meyberg-Solomayer G, Radosa J, Vorwergk J, Oettler K, Mothes A, et al. Standardised Registration of Surgical Complications in Laparoscopic-Gynaecological Therapeutic Procedures Using the Clavien-Dindo Classification. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74:752–8. doi:10.1055/s-0034-1382925.
- [146] Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3146–54. doi:10.1210/jc.2012-1558.

- [147] Ferrero S, Scala C, Racca A, Calanni L, Remorgida V, Venturini PL, et al. Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: a case-control study. *Fertil Steril* 2015;103:1236–43. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.01.032.
- [148] Muzii L, Bianchi A, Crocè C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: Is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* 2002;77:609–14. doi:10.1016/S0015-0282(01)03203-4.
- [149] Marana R, Caruana P, Muzii L, Catalano GF, Mancuso S. Operative laparoscopy for ovarian cysts. Excision vs. aspiration. *J Reprod Med* 1996;41:435–8.
- [150] Redwine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. *Fertil Steril* 1991;56:628–34.
- [151] Massi GB, Savino L, Lena A, Susini T. Management of benign adnexal masses by vaginal route. *Front Biosci* 1996;1:g8–11.
- [152] Reiffenstahl G, Platzer W. Vaginal operations. London: Saunders; 1975.
- [153] Werner P, Sadler J. Abdominal operations by the vaginal route. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1993.
- [154] Schwartz PE. The role of tumor markers in the preoperative diagnosis of ovarian cysts. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:384–94.
- [155] Castellarnau M, Ponce J, Carreras R, Cayuela E, Garcia-Tejedor A. Ultrasound-Guided Aspiration with and without Ethanol Sclerotherapy in the Management of Simple Adnexal Cysts: A Single Centre Experience. *J Minim Invasive Gynecol* 2015. doi:10.1016/j.jmig.2015.10.006.
- [156] García-Tejedor A, Castellarnau M, Burdio F, Fernandez E, Marti D, Pla MJ, et al. Ultrasound-Guided Aspiration of Adnexal Cysts With a Low Risk of Malignancy: Is It a Recommendable Option? *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 2015;34:985–91. doi:10.7863/ultra.34.6.985.
- [157] Castellarnau Visus M, Ponce Sebastia J, Carreras Collado R, Cayuela Font E, Garcia Tejedor A. Preliminary Results: Ethanol Sclerotherapy After Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Without Anesthesia in the Management of Simple Ovarian Cysts. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:475–82. doi:10.1016/j.jmig.2014.12.158.
- [158] Lahlou N, Brun J-L. [Ovarian tumor markers of presumed benign ovarian tumors]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:752–9. doi:10.1016/j.jgyn.2013.09.030.
- [159] Neunteufel W, Breitenacker G. [Immunohistochemical demonstration of CA 125, CA 19-9 and CEA in normal and pathologically changed adnexa]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988;48:334–7. doi:10.1055/s-2008-1035986.
- [160] Suzuki M, Ohwada M, Tamada T, Sakurabayashi I, Kawai T. [Clinical evaluation of serum CA-50 and CA 19-9 in gynecological tumors]. *Rinsho Byori* 1989;37:784–8.

- [161] Zhu W, Tan Z, Fu Z, Li X, Chen X, Zhou Y. Repeat transvaginal ultrasound-guided aspiration of ovarian endometrioma in infertile women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:61.e1–6. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.040.
- [162] Aflatoonian A, Rahmani E, Rahsepar M. Assessing the efficacy of aspiration and ethanol injection in recurrent endometrioma before IVF cycle: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2013;11:179–84.
- [163] García-Tejedor A, Castellarnau M, Ponce J, Fernández M<sup>a</sup>e, Burdio F. Ethanol sclerotherapy of ovarian endometrioma: a safe and effective minimal invasive procedure. Preliminary results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;187:25–9. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.02.004.



## 9. ANNEX



## ANNEX

### Nivells d'evidència

Nivells d'evidència (NE)	
NE1	Estudis randomitzats comparatius amb alta potència estadística o meta-anàlisi d'estudis randomitzats comparatius.
NE2	Estudis randomitzats comparatius amb baixa potència estadística, però ben dissenyats i realitzats, estudis comparatius no randomitzats, estudis de cohort.
NE3	Estudis de cas-control
NE4	Estudis comparatius no randomitzats, amb biaixos substancials, estudis retrospectius, sèries de casos i estudis transversals

### Graus de les recomanacions en la pràctica clínica:

Graus (G)	
GA	Evidència científica establerta
GB	Presumpció científica
GC	Basat en evidència de baix nivell científic, generalment NE3 i NE4

Resum dels nivells d'evidència i els graus de les recomanacions en la pràctica clínica. Extret de l'Autoritat Nacional de Salut Francesa a la publicació: Brun J, Fritel X, Aubard Y, Borghese B, Bourdel N, Chabbert-buffet N, et al. Management of presumed benign ovarian tumors: updated French guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;183:52–8. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.10.012. [17].



# Ultrasound-Guided Aspiration of Adnexal Cysts With a Low Risk of Malignancy

## Is It a Recommendable Option?

Amparo García-Tejedor, MD, PhD, Marta Castellarnau, MD, Fernando Burdio, MD, PhD, Eulalia Fernández, MD, PhD, Dolores Martí, MD, Maria J. Pla, MD, Jordi Ponce, MD, PhD

**Objectives**—The purpose of this study was to establish the viability of ultrasound (US)-guided adnexal cyst aspiration and identify a target group in which this procedure would be advisable.

**Methods**—A prospective cohort of 96 women with a low risk of malignant adnexal cysts was studied between 2002 and 2009, using recurrence after the procedure as the primary outcome measure. All procedures were performed on an outpatient basis without anesthesia. Patients were followed by US imaging at 6, 12, 24, 48, and 72 months. Potential risk factors for recurrence (menopausal status, previous hysterectomy, symptoms, US pattern, cyst diameter, and aspirated fluid volume and color) were analyzed by multivariate logistic regression. The association between recurrence and cyst size was calculated by Kaplan-Meier curves.

**Results**—The median diameter of the cysts was 61 (range, 30–150) mm. Multivariate logistic regression analysis showed that an increased risk of recurrence was associated with a cyst diameter of greater than 70 mm (odds ratio, 4.2; 95% confidence interval, 1.2–14.1) and the presence of symptoms (odds ratio, 5.03; 95% confidence interval, 1.02–24.6). The median follow-up time was 24 (range, 2–78) months. Surgery was avoided in 64 patients (73.6%). Full cyst recurrence was observed in 34 patients (39.0%).

**Conclusions**—Ultrasound-guided aspiration is a viable alternative to surgery for treatment of adnexal cysts with a low risk of malignancy, especially when the cyst diameter is less than 70 mm.

**Key Words**—ambulatory care; fine-needle aspiration; gynecologic ultrasound; interventional radiology; ovarian cyst; ultrasound

Received July 7, 2014, from the Department of Gynecology, Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain (A.G.-T., J.P., E.F., D.M., M.J.P.); Departments of Obstetrics and Gynecology, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital General de l'Hospitalet, Barcelona, Spain (M.C.); and Department of Surgery, Hospital del Mar, Barcelona, Spain (F.B.). Revision requested July 28, 2014. Revised manuscript accepted for publication September 9, 2014.

We thank Anne Murray and Diannah Daley for assistance with language revision.

Address correspondence to Amparo García-Tejedor, MD, PhD, Department of Gynecology, Bellvitge University Hospital, Avenida Feixa Llarga, s/n Hospitalet de Llobregat, 08970 Barcelona, Spain.

E-mail: agarciat@bellvitgehospital.cat

### Abbreviations

CA, cancer antigen; US, ultrasound

doi:10.7863/ultra.34.6.985

Ultrasound (US)-guided aspiration of adnexal cysts is a complementary diagnostic and alternative therapeutic procedure, which enables cytologic examination and reduces the need for surgery. The procedure, however, has not been widely accepted, primarily because of the fear of cell spreading in unrecognized malignancy, the low sensitivity of cytologic examination for detection of malignancy,<sup>1</sup> and discordant rates of cyst recurrence after aspiration (11%–75%).<sup>2–12</sup> Indeed, it has been proposed that cyst recurrence might be due to continued fluid production by the cyst wall after aspiration.<sup>1</sup>

The widespread use of improved US technology and other imaging methods for evaluation of the abdomen and pelvis has exponentially increased the detection of ovarian cysts in asymptomatic female patients. In a study of 5000 healthy women by Campbell et al,<sup>13</sup> 6% had adnexal masses, and 90% of these were cystic tumors.

The malignant transformation of simple ovarian cysts is very rare. Nonetheless, surgical removal is the reference standard for treatment of ovarian cysts larger than 5 cm in postmenopausal women and cysts that persist after 4 to 6 weeks in premenopausal women taking low-dose oral contraceptives.<sup>14</sup> The Society of Radiologists in Ultrasound recommendations are follow-up when the ovarian cyst is between 30 and 50 mm and surgery when the diameter is greater than 70 mm, but if persistence of the cyst is noted on follow-up, surgery should be also considered.<sup>15</sup> Most simple cysts that are surgically treated are benign or functional. Hence, surgery may be considered overtreatment in many cases, in which the cost and risk may also outweigh the benefits. Nevertheless, a diagnosis of an ovarian cyst is a source of anxiety for patients, particularly because of the fear of malignancy.<sup>14</sup> In this respect, US-guided aspiration could be an attractive and simple alternative for selected cases,<sup>2–12</sup> but definitive data are lacking. Few studies have been performed, and it is difficult to draw conclusions, as many studies have analyzed small series of patients (only 3 have studied >100 patients) for short periods.<sup>6,7,9</sup>

The main aim of this study was to analyze the viability of US-guided adnexal cyst aspiration as an alternative to surgery and identify a target group in which this method would be advisable.

## Materials and Methods

A prospective cohort of 96 adnexal cysts with a low risk of malignancy was studied at the Department of Gynecology of Bellvitge Hospital, a tertiary care hospital, between March 2002 and July 2009. The study was approved by the hospital's Ethics Committee.

### Inclusion and Exclusion Criteria

To be eligible for enrollment patients had to meet all of these criteria: (1) age older than 18 years; (2) no current pregnancy; (3) US features predictive of a low risk of cyst malignancy, including an anechoic structure with a largest diameter of greater than 30 mm but less than 150 mm, smooth thin walls, no solid component, no more than 1 thin septation (<2–3 mm), and no internal flow on color Doppler imaging in the case of bilocular cysts, according to International Ovarian Tumor Analysis Group criteria<sup>16,17</sup>;

(4) cyst persistence from diagnosis of 6 months or longer; (5) negative tumor marker results (cancer antigen 125 [CA-125] <35 IU/mL and CA-19.9 <37 IU/mL); and (6) written informed consent.

Patients with features suggestive of dermoid cysts, endometriomas, and any sign of a high risk of malignancy according to International Ovarian Tumor Analysis Group criteria<sup>16,17</sup> were excluded. Other exclusion criteria were a serum CA-125 level higher than 35 IU/mL or a CA-19.9 level higher than 37 IU/mL, abnormal coagulation test results, a personal history of gynecologic cancer, and refusal to participate.

### Procedure

Ultrasound-guided aspiration was performed by a gynecologist trained in interventional procedures, using an Acuson Antares system (Siemens AG, Erlangen, Germany). Ninety-three transvaginal and 3 transabdominal US-guided aspirations were performed. The abdomen or vagina was disinfected with a povidone solution, and a sterilized 22-gauge spinal needle (BD Medical, Franklin Lakes, NJ) was used for the procedure. Under direct US guidance, the needle was aimed at the center of the cyst (Figure 1), and the cyst was aspirated to complete dryness when possible. All procedures took place on an outpatient basis, without anesthesia, sedation, or prophylactic antibiotics. The fluid drained was routinely collected, measured, and sent for cytologic examination. The fluid color was considered clear when yellowish or whitish or dark when hematic or brownish. After the procedure, a US scan was performed to check for incomplete aspiration (presence of residual fluid

**Figure 1.** Transvaginal US-guided aspiration of a simple ovarian cyst. The needle was guided by following the discontinuous points on the right. The arrow indicates the needle inside the cyst.



inside the cyst). The patients were questioned about comfort and pain during and after the procedure.

Major procedure-related complications were considered: emergency surgery or hospital admission after the procedure because of pain, severe inflammatory disease, fever higher than 38°C, and hemoperitoneum. Minor complications included fever lower than 38°C, pelvic inflammatory disease (treated with oral antibiotics on an outpatient schedule), and self-limited vaginal spotting.

Adnexal cysts were grouped as cysts in patients with lower abdominal pain or a cyst diameter that had increased at least 1 cm on US imaging from the previous 6 months versus asymptomatic cysts. The patients' gynecologic histories, including menopausal status, were noted. Postmenopausal status was defined as greater than 1 year of amenorrhea or age of 50 years or older in women with a prior hysterectomy.

Patients were followed by US imaging every 6 months for the first 2 years and annually thereafter, for a maximum of 6 years. Recurrence was defined as the presence of an adnexal cyst on the same ovary with a largest diameter of 30 mm or greater at 6 months that was still persistent at the next 6 months (to rule out the formation of a new functional cyst)<sup>3</sup> in premenopausal women and a cyst larger than 10 mm in postmenopausal women. Recurrence was classified as full when the cysts were the same size or larger than the original cysts and as partial when they were smaller. Fully recurrent cysts were managed by surgical or expectant treatment depending on symptoms and patient distress. Partially recurrent cysts were always managed expectantly. Women lost to follow-up were excluded from the recurrence analysis, and those who underwent initial surgery were included in the US-guided aspiration failure group.

**Statistical Analyses**

Statistical analyses were performed with a  $\chi^2$  or Fisher exact test for categorical data (menopausal status, cyst location, previous hysterectomy, ovarian cyst type on US imaging, symptoms, and aspirated fluid color) and a *t* test for numeric data (age, longest cyst diameter, and aspirated volume) as a univariate analysis, after the Levene test for homogeneity of variances. Potential risk factors for recurrence (menopausal status, previous hysterectomy, symptoms and increased size, US features, cyst diameter, and aspirated fluid volume and color) were analyzed by backward stepwise multivariate logistic regression. Kaplan-Meier survival curves were used to analyze recurrence according to 4 arbitrary groups based on cyst diameter (30–50, 50–70, 70–90, and >90 mm), and the Mantel-Haenszel log rank test was used to evaluate

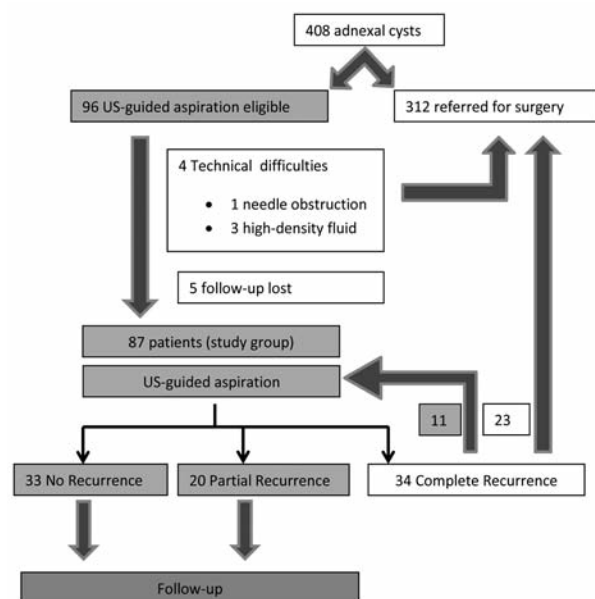
trends in recurrence across the groups. SPSS version 15.0 statistical software (IBM Corporation, Armonk, NY) was used for all analyses. Statistical significance was defined as *P* < .05.

**Results**

Of the 408 patients with adnexal cysts referred to our department during the study period, 96 were included in the study after application of the inclusion and exclusion criteria. All patients chose surgery or US-guided aspiration instead of surveillance because of pain, cyst growth, or fear of disease. The procedure was not technically satisfactory in 1 case because of an obstruction of the needle after puncture and in 3 cases because of high-density fluid. These patients were referred for surgical treatment and excluded from the recurrence analysis. Five patients, 3 of whom were older than 75 years, did not attend the follow-up and were also excluded from this analysis. Therefore, the final sample was 87 patients (Figure 2).

The patients selected for aspiration had a median age of 52 (range, 19–87) years, and 42 (50%) were postmenopausal. Sixteen patients had a history of pelvic surgery: 13 hysterectomies and 3 ovarian cyst operations. The clinical presentation was asymptomatic (incidental finding) in most cases (78.8%). Other presentations included abdominal pain (17.6%) and cyst growth (3.5%).

**Figure 2.** Trial profile.



There were 32 right ovarian cysts, 52 left ovarian cysts, 1 cyst in the pouch of Douglas, and 2 unspecified cysts. The median diameter of the cysts was 61 (range, 30–150) mm. Ultrasound patterns showed 64 unilocular ovarian cysts (62 of which were anechoic and 2 of which had low-level internal echoes), 9 bilocular ovarian cysts, 10 paraovarian cysts, 2 cases of hydrosalpinx, and 2 unknown. The median amount of fluid drained was 100 (range, 15–1600) mL. The fluid was clear in 77 cases and dark in 10. No atypical cells were found in any patient.

Despite the lack of sedation and anesthesia, the procedure was well tolerated by all patients, with no pain reported. No major procedure-related complications were recorded. Other complications were minor pelvic inflammatory disease (polymicrobial vaginal culture), which resolved with oral antibiotics, and 2 self-limited cases of vaginal spotting.

Surgery was avoided in 64 patients (73.6%). The adnexal cyst disappeared in 29 patients (33.0%) after aspiration, and a partial recurrence was observed in 24 (28.0%), which was managed expectantly. Full cyst recurrence was observed in 34 patients (39.0%): 11 (12.0%) underwent a second US-guided aspiration, and 23 (26.4%) were referred for surgery. One full cyst recurrence developed torsion and required emergency surgery. No cases of ovarian cancer were detected in the follow-up of these patients. The median length of follow-up in these patients was 24 (range, 2–78) months. Patients who underwent a second US-guided procedure were followed for another 24 months: the adnexal cyst disappeared in 5 women; a partial recurrence was observed in 3; and the other 3 were lost to follow-up.

The definitive pathologic results for the 23 patients who underwent surgery were benign ovarian cysts (13 serous ovarian cysts, 4 mucinous ovarian cysts, 3 paraovarian cysts, 1 benign teratoma, 1 follicular cyst, and 1 undefined). The patients were free of disease at the time of writing.

Univariate (Table 1) and multivariate analyses showed that an increased risk of recurrence was associated with a cyst diameter of greater than 70 mm (odds ratio, 4.2; 95% confidence interval, 1.2–14.1;  $P = .02$ ) and the presence of symptoms (odds ratio, 5.03; 95% confidence interval, 1.02–24.6,  $P = .046$ ). No significant associations were detected for menopausal status, previous hysterectomy, US features, and aspirated fluid volume or color.

Cumulative survival analyses showed that the smaller the diameter of the cyst, the lower the risk of recurrence. Although the group of cysts smaller than 5 cm in diameter had a recurrence rate of 50% (12 of 29), only 2 cases were

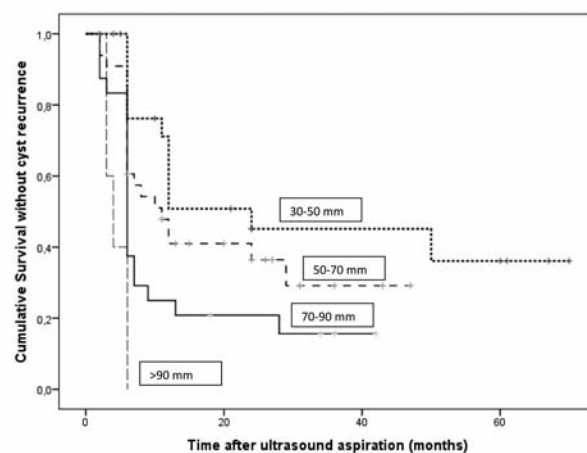
referred for surgery. Most of the cysts (52 of 58) recurred within 1 year of the procedure (Figure 3). Six patients had recurrence after the first year: 3 in the second year, 2 in the third year, and the other in the fourth year.

**Table 1.** Univariate Analyses of Patient and Cyst Characteristics Between Women With and Without Ovarian Cyst Recurrence

Characteristic	Recurrence	Nonrecurrence	P
Age, y	51 ± 15.8	54 ± 16.5	>.05
Menopausal status, n (%)			
Premenopausal	23/55 (41.8)	13/29 (44.8)	>.05
Postmenopausal	27/55 (49.1)	15/29 (51.7)	>.05
Surgical amenorrhea	5/55 (9.1)	1/29 (3.4)	>.05
Longest cyst diameter, mm	67.3 ± 21.8	56.4 ± 15.8	.02
Cyst location, n (%)			
Left side	33/57 (57)	19/28 (67.9)	>.05
Right side	23/57 (40.4)	9/28 (32.1)	>.05
Pouch of Douglas	1/57 (1.8)	0/28 (0)	>.05
Previous hysterectomy, n (%)	10/58 (17.2)	3/29 (10.3)	>.05
Type of ovarian cyst on US, n (%)			
Simple cyst	42/58 (72.4)	22/29 (75.9)	>.05
Paraovarian cyst	8/58 (13.8)	2/29 (6.9)	>.05
Other	8/58 (13.8)	5/29 (17.2)	>.05
Symptoms + signs, n (%)			
Asymptomatic	40/57 (70.2)	26/28 (92.9)	.02
Symptoms + increased size	17/57 (29.8)	2/28 (7.1)	.02
Aspirated fluid color, n (%)			
Clear	53/58 (91.4)	24/29 (82.8)	>.05
Dark	5/58 (8.6)	5/29 (17.2)	>.05
Aspirated volume, mL	159.4 ± 222.9	102.7 ± 106.2	>.05

Data are presented as mean ± SD where applicable.

**Figure 3.** Cumulative survival without adnexal cyst recurrence after US-guided aspiration according to cyst diameter. The log rank test result for a trend across the groups was  $\chi^2_{\text{trend}} = 20.954$  ( $P < .0001$ ).



## Discussion

Our findings suggest that US-guided aspiration is an alternative for diagnosing and treating ovarian cysts with a low risk of malignancy. This minimally invasive method avoids unnecessary surgery in up to 73% of selected patients and reduces the risk of related complications while offering patients peace of mind. Furthermore, the procedure can be conducted on an outpatient basis, with no need for sedation or anesthesia, which also improves the cost-to-benefit ratio. Moreover, in our experience, we observed less discomfort with the 22-gauge needle compared to 17-gauge needles (data not shown); although the speed of the aspiration is slower, this size needle is enough to aspirate low-density fluids.

Despite the controversy surrounding the safety of US-guided aspiration, fine-needle aspiration is accepted by the scientific community as an innocuous procedure for management of ovarian cysts and masses.<sup>1–13,15,18–28</sup> The success of US-guided aspiration is dependent on careful patient selection, and it is imperative to select adnexal cysts with a low risk of malignancy according to the criteria described in “Materials and Methods” before the procedure. In a recent multivariate analysis by McDonald et al,<sup>22</sup> the only factors found to be associated with a high risk of ovarian malignancy were solid or complex ovarian tumors on US imaging and serum CA-125 levels higher than 35 IU/mL. In another recent study, Yamamoto et al<sup>23</sup> evaluated the ability of 4 malignancy risk indices based on the menopausal status, serum CA-125 levels, tumor size, and US findings to discriminate between benign and malignant ovarian cysts. They reported that a tumor larger than 70 mm increased the risk of malignancy in a univariate analysis but offered only a slight improvement over the 3 other factors combined for predicting a low risk of malignancy. Similarly, tumor size is not considered an independent predictor of malignancy in ovarian tumors in the literature, although a size of greater than 100 mm has been associated with an increase in malignancy.<sup>22–24</sup>

An original aspect of our study is that we performed a detailed statistical analysis, including multivariate analysis, of several parameters potentially related to recurrence in ovarian cysts with a low risk of malignancy. Although a possible limitation might be the broad inclusion criteria, the mix of patients analyzed is representative of the population seen in routine clinical practice and was deliberately chosen to test the overall viability of US-guided aspiration. The strength of our work is precisely that it was designed to identify a clear target group.

Ovarian cyst size is one of the most important determinants of the success of US-guided aspiration. We found a significant association between the cyst diameter and risk of recurrence by Kaplan-Meier survival analysis. Furthermore, our findings suggest that this procedure should be the first-line diagnostic and therapeutic strategy in patients with a cyst diameter of less than 70 mm as assessed by US imaging. Like us, Petrovic et al<sup>3</sup> found a higher risk of recurrence for a cyst size of greater than 80 mm. They did not recommend US-guided aspiration because of the high rate of recurrence (44%), but curiously, they did not discuss their high rate of surgery avoidance (62%) or low recurrence rate ( $\approx 25\%$ ) for a cyst size of less than 60 mm. Additionally, recent studies of the value of injection of sclerotherapeutic agents such as methotrexate<sup>27</sup> and alcohol<sup>28,29</sup> after US-guided aspiration for preventing recurrence have offered encouraging results (recurrence rates of 16%, 15%, and 8%, respectively). Therefore, the association between aspiration and alcohol (or other sclerosing agent) treatment of ovarian cysts could decrease the recurrence rate and increase the indications for this minimally invasive procedure. Further studies are necessary to assess the technique and indications.

Even in the case of recurrence, there is still a very good chance of avoiding surgery and potential complications in more than 50% of patients with a second aspiration or watchful-waiting strategy. Accordingly, ovarian US-guided aspiration is an option, regardless of cyst size, in patients with severe concomitant disease in whom surgery is contraindicated, as recommended by Zanetta et al.<sup>1</sup>

Papathanasiou et al<sup>18</sup> and Tahir et al<sup>19</sup> reported that cytologic examination of the ovary was an accurate method for predicting benign ovarian histologic findings in carefully selected populations after observing a high correlation between cytologic findings from the fluid of ovarian cysts and histologic diagnosis (specificity of 97%–100% and sensitivity of 25%–100% depending on the type of cyst). Similarly, a recent retrospective study of fine-needle aspiration cytologic examination of 584 ovarian lesions by Gupta et al<sup>20</sup> reported high specificity (98%) and accuracy (92%) for a diagnosis of malignancy. The diagnostic sensitivity was 85.7%.

Expectant management could be another alternative to US-guided aspiration. Zanetta et al<sup>1</sup> reported no significant difference between recurrence rates of aspirated cysts (46%) and persistent cysts treated by expectant management (45%). Their study, however, had an important selection bias in that it only included women with cysts smaller than 70 mm at initial diagnosis; there were also several patients with follicular cysts that resolved 6 months

after follow-up. To avoid this problem, we only included cysts that had persisted for at least 6 months. Nardo et al<sup>25</sup> suggested that an expectant approach should only be taken in postmenopausal women with unilocular cysts smaller than 50 mm and normal serum CA-125 levels, even though they detected histologic evidence of ovarian malignancy in just 2 of 138 surgically removed cysts. Conservative management is a source of anxiety for both patients and clinicians. Alcázar et al<sup>26</sup> reported that just 32% of premenopausal women with low-risk ovarian cysts were willing to accept expectant management; they also noted that 8% of these cysts disappeared spontaneously, as they were follicular cysts. Their sample was not large enough to determine the normal course of cysts with a low risk of malignancy in premenopausal women.

In our study, surgical intervention was avoided in 73.6% of patients, and there were no major complications. The full recurrence rate after US-guided aspiration was 39.0%, which was similar to rates from other authors.<sup>2,4,7</sup> Therefore, we think that US-guided aspiration is a viable alternative to surgery for management of ovarian cysts with a low risk of malignancy in carefully selected patients. Our results suggest that it can be the preferred therapy for adnexal cysts smaller than 70 mm, although further studies are needed to corroborate our results.

## References

- Zanetta G, Lissoni A, Torri V, et al. Role of puncture and aspiration in expectant management of simple ovarian cysts: a randomised study. *BMJ* 1996; 313:1110–1113.
- Duke D, Colville J, Keeling A, Broe D, Fotheringham T, Lee MJ. Transvaginal aspiration of ovarian cysts: long-term follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29:401–405.
- Petrovic N, Arko D, Lovrec VG, Takac I. Ultrasound guided aspiration in pathological adnexal processes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104:52–57.
- Troiano RN, Taylor KJ. Sonographically guided therapeutic aspiration of benign-appearing ovarian cysts and endometriomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:1601–1605.
- Brunner M, Krampel E, Feichtinger W. Ultrasound-guided transvaginal puncture of ovarian cysts [in German]. *Zentralbl Gynakol* 1997; 119:225–228.
- Caspi B, Goldchmit R, Zalel Y, Appelman Z, Insler V. Sonographically guided aspiration of ovarian cyst with simple appearance. *J Ultrasound Med* 1996; 15:297–300.
- Bonilla-Musoles F, Ballester MJ, Simon C, Serra V, Raga F. Is avoidance of surgery possible in patients with perimenopausal ovarian tumors using transvaginal ultrasound and duplex color Doppler sonography? *J Ultrasound Med* 1993; 12:33–39.
- Giorlandino C, Taramanni C, Muzii L, Santillo E, Nanni C, Vizzone A. Ultrasound-guided aspiration of ovarian endometriotic cysts. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 43:41–44.
- Dordoni D, Zaglio S, Zucca S, Favalli G. The role of sonographically guided aspiration in the clinical management of ovarian cysts. *J Ultrasound Med* 1993; 12:27–31.
- Lee CL, Lai YM, Chang SY, Chang MY, Shueh S, Soong YK. The management of ovarian cysts by sono-guided transvaginal cyst aspiration. *J Clin Ultrasound* 1993; 21:511–514.
- Bret PM, Guibaud L, Atri M, Gillett P, Seymour RJ, Senterman MK. Transvaginal US-guided aspiration of ovarian cysts and solid pelvic masses. *Radiology* 1992; 185:377–380.
- Lipitz S, Seidman DS, Menczer J, et al. Recurrence rate after fluid aspiration from sonographically benign-appearing ovarian cysts. *J Reprod Med* 1992; 37:845–848.
- Campbell S, Bhan V, Royston P, Whitehead MI, Collins WP. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *BMJ* 1989; 299:1363–1367.
- Muto MG. Management of an adnexal mass. UpToDate website. <http://www.uptodate.com>. January 2014.
- Levine D, Brown DL, Andreotti RF, et al; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q* 2010; 26:121–131.
- Brown DL. Sonographic differentiation of benign versus malignant adnexal masses. UpToDate website. <http://www.uptodate.com>. February 2012.
- Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:500–505.
- Papathanasiou K, Giannoulis C, Dovas D, Tolikas A, Tantanasis T, Tzafettas JM. Fine needle aspiration cytology of the ovary: is it reliable? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31:191–193.
- Tahir Z, Yusuf NW, Ashraf M, Yusuf AW, Aziz F. Fine needle aspiration of unilocular ovarian cysts: a cytohistological correlation. *J Pak Med Assoc* 2004; 54:266–269.
- Gupta N, Rajwanshi A, Dhaliwal LK, et al. Fine needle aspiration cytology in ovarian lesions: an institutional experience of 584 cases. *Cytopathology* 2012; 23:300–307.
- Wojcik EM, Selvaggi SM. Fine needle aspiration cytology of cystic ovarian lesions. *Diagn Cytopathol* 1994; 11:9–14.
- McDonald JM, Doran S, DeSimone CP, et al. Predicting risk of malignancy in adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2010; 115:687–694.
- Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, Maeda N, Fukaya T. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144:163–167.

24. Van den Akker PA, Zusterzeel PL, Aalders AL, et al. External validation of the adapted Risk of Malignancy Index incorporating tumor size in the preoperative evaluation of adnexal masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159:422–425.
25. Nardo LG, Kroon ND, Reginald PW. Persistent unilocular ovarian cysts in a general population of postmenopausal women: is there a place for expectant management? *Obstet Gynecol* 2003; 102:589–593.
26. Alcázar JL, Castillo G, Jurado M, Garcia GL. Is expectant management of sonographically benign adnexal cysts an option in selected asymptomatic premenopausal women? *Hum Reprod* 2005; 20:3231–3234.
27. Mesogitis S, Daskalakis G, Pilalis A, et al. Management of ovarian cysts with aspiration and methotrexate injection. *Radiology* 2005; 235:668–673.
28. Noma J, Yoshida N. Efficacy of ethanol sclerotherapy for ovarian endometriomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72:35–39.
29. Gatta G, Parlato V, Di Grezia G, et al. Ultrasound-guided aspiration and ethanol sclerotherapy for treating endometrial cysts. *Radiol Med* 2010; 115:1330–1339.

Original Article

# Preliminary Results: Ethanol Sclerotherapy After Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Without Anesthesia in the Management of Simple Ovarian Cysts

Marta Castellarnau Visus, MD\*, Jordi Ponce Sebastia, PhD, Ramon Carreras Collado, PhD, Enric Cayuela Font, PhD, and Amparo Garcia Tejedor, PhD

From the Consorci Sanitari Integral, Obstetrics and Gynecology, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain (Drs. Visus and Font), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (Drs. Visus and Collado), Bellvitge Teaching Hospital, Gynecology, Avinguda Feixa Llarga, sn. Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain (Drs. Sebastia and Tejedor), and Parc de Salut Mar, Obstetrics and Gynecology, Barcelona, Spain (Dr. Collado).

**ABSTRACT** **Study Objective:** To investigate the feasibility of ultrasound-guided, fine-needle aspiration and ethanol sclerotherapy of simple ovarian cysts in an office setting without anesthesia. We also describe the rate of cyst recurrence in patients treated with this technique and explore the associated risk factors.

**Design:** Prospective follow-up of patients after ethanol sclerotherapy of simple adnexal cysts in a single center trial (Canadian Task Force classification II-1).

**Setting:** The study was conducted at Bellvitge Teaching Hospital in Barcelona, Spain.

**Patients:** Ethanol sclerotherapy was performed on 60 simple adnexal cysts between 2009 and 2012.

**Interventions:** Ultrasound-guided fine-needle aspiration and ethanol sclerotherapy.

**Measurements and Main Results:** Patient demographics and cyst characteristics were collected for all patients. Potential risk factors for recurrence were analyzed by univariate and multivariate analyses. All the procedures, except 1, were performed without anesthesia. The only major complication was a case of self-limiting hem peritoneum that was managed expectantly. Moderate abdominal pain occurred in 26.7% of patients during the procedure. Fifty-five patients completed at least 6 months of follow-up and were included in the statistical recurrence analyses. Cyst recurrence was recorded in 9.1% of the patients and was managed in the usual manner in all the cases. Univariate analyses indicated that a larger cyst diameter and a higher estimated cyst volume were significantly associated with recurrence. In the multivariate analysis, recurrence was only significantly associated with estimated cyst volume.

**Conclusion:** Ethanol sclerotherapy of simple ovarian cysts in an office setting without anesthesia is a feasible technique associated with a low rate of complications and recurrence, although larger randomized studies are necessary to assess the predictive factors for cyst recurrence. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2015) 22, 475–482 © 2015 AAGL. All rights reserved.

**Keywords:** Ethanol sclerotherapy; Ovarian cyst; Ultrasound-guided aspiration

**DISCUSS** You can discuss this article with its authors and with other AAGL members at: <http://www.AAGL.org/jmig-22-3-JMIG-D-14-00493>



Use your Smartphone to scan this QR code and connect to the discussion forum for this article now\*

\* Download a free QR Code scanner by searching for "QR scanner" in your smartphone's app store or app marketplace.

Benign adnexal masses are frequently detected in asymptomatic women during ultrasound scan (US) [1]. In premenopausal women, most of these masses are simple, functional

cysts that tend to resolve spontaneously. However, approximately 7% of women, regardless of menopausal status, develop ovarian cysts [2], which are a common source of anxiety, primarily due to the fear of malignancy. The risk of malignancy in simple ovarian cysts is <1% in premenopausal women and between 0.1 and 9.6% in postmenopausal women [2–4].

Although simple cysts of any size are almost certainly benign, there is little evidence in the literature to guide which asymptomatic simple cysts may be ignored versus which cysts need to be followed [5].

Corresponding author: Marta Castellarnau Visus, MD, Consorci Sanitari Integral, Obstetrics and Gynecology, Avinguda Josep Molins, 29-41. Hospitalet de Llobregat, 08906, Barcelona, Spain.  
E-mail: [Marta.Castellarnau@sanitatintergral.org](mailto:Marta.Castellarnau@sanitatintergral.org)

Submitted October 3, 2014. Accepted for publication December 16, 2014.  
Available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) and [www.jmig.org](http://www.jmig.org)

1553-4650/\$ - see front matter © 2015 AAGL. All rights reserved.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2014.12.158>



Conservative management of simple cysts can result in ovarian torsion or cyst rupture. Although open or laparoscopic surgery was formerly the gold standard treatment for simple ovarian cysts of  $>5$  cm in postmenopausal women and for persistent adnexal masses in premenopausal women [6], currently, there is a clear tendency for conservative management of ovarian cysts. In a recent consensus of the Society of Radiologists in Ultrasound, it was suggested that surgical evaluation should be considered for cysts  $>7$  cm. They also recommended a yearly follow-up with US in postmenopausal women with cysts  $>1$  and  $\leq 7$  cm and in premenopausal women with cysts  $>5$  and  $\leq 7$  cm [5].

However, surgical management is associated with an increased risk of complications and morbidity and elevated costs. A less invasive alternative, which has proven to be viable in selected cases, is US-guided fine-needle aspiration [7–9]. However, aspiration of ovarian cysts has generated considerable controversy because the spillage of fluid from an undiagnosed malignant cyst can cause cancer spread [9,10]. Therefore, strict selection criteria are essential for minimizing the risk of missing malignant disease [8,11,12].

US-guided aspiration of simple ovarian cysts is also associated with highly variable recurrence rates, ranging from 20% to 70% [7,10,13]. One promising technique for reducing the high recurrence rates often associated with this procedure is sclerotherapy, which consists of injecting a sclerosing agent into the cyst to induce fusion of the walls. The cellular mechanisms involved are not yet fully known, but the sclerosing agent appears to destroy the epithelial lining of the fluid-secreting walls, thereby obliterating the cyst cavity and preventing the re-accumulation of fluid. Adequate contact between the sclerosing agent and the cyst walls [8,14] seems to activate the coagulation cascade and the production of mediators for inflammation and fibrosis by epithelial lining cells [8,15]. Several agents have been used for sclerotherapy of ovarian cysts, including ethanol, erythromycin, tetracycline, and methotrexate, but to date, none have emerged as being clearly superior [8,10,12,16–19].

At our hospital, simple ovarian cysts are treated using ethanol, a hydrosoluble dehydrating antiseptic substance that denatures micro-organism proteins and dissolves germ lipids. We chose ethanol over other sclerosing agents because of its good results in the management of simple renal and hepatic cysts [14,20,21]. The effect of concentrated ethanol on healthy ovarian tissue has been evaluated by Kukura et al [17], who showed preservation of ovarian function and ovarian tissue after ethanol sclerotherapy of ovarian cysts.

Usually, sclerotherapy is performed under general or local anesthesia. The ease of scheduling, reduced costs, and rapid recovery after procedures performed in an office setting without anesthesia suggest that it can be a first-line treatment for well-tolerated minimally invasive procedures, such as ethanol sclerotherapy of simple ovarian cysts.

The primary aim of our study was to investigate the feasibility of US-guided, fine-needle aspiration and ethanol

sclerotherapy of simple primary and recurrent ovarian cysts in an office setting without anesthesia. We also describe the rate of cyst recurrence in patients treated with this technique and explore the associated risk factors.

## Patients and Methods

This prospective study was conducted at Bellvitge Teaching Hospital in Barcelona, Spain. Sample size included all the patients referred to our department between March 2009 and May 2012 who matched the inclusion criteria. All the patients enrolled had been referred to our department following the detection of a low-risk adnexal mass in an imaging study. We included women ages older than 18 years with a US diagnosis of a simple ovarian or paraovarian cyst and normal blood coagulation tests. The inclusion criteria for cysts were the presence of a thin wall without septations or papillary projections, a diameter of between 3.5 and 10 cm, and anechoic content. In premenopausal women, the cyst had to have been present for at least 6 months since its detection to avoid sclerosing functional cysts [22]. This criterion was not applied to postmenopausal women, because functional cysts are very unusual in these patients. Written informed consent was obtained from all the patients included in the study, which was approved by the hospital's ethics committee (reference PR157/07).

Exclusion criteria were a personal history of ovarian cancer, self-reported moderate pelvic pain, and elevated serum levels of cancer antigen (CA) 125 ( $>35$  IU/mL) and CA 19.9 ( $>35$  IU/mL). US exclusion criteria following international definitions [23] were as follows: detection of an endometriosis cyst, defined as an echoic ovarian cyst with a low level of internal echoes; features suggestive of a dermoid cyst (fat-fluid levels, globular calcifications, or hyperechoic mural plug); cystic internal echoes; papillary structures; hyperechoic content or solid component; internal flow on color Doppler; and the presence of ascites.

The following data were collected for all patients: age, clinical history, menopausal status, associated symptoms, history of a cyst treated by US-guided aspiration or surgery, cyst location (ovary or paraovary) and laterality, largest cyst diameter, and estimated cyst volume based on US measurements.

The procedures were performed in an office setting by gynecologists trained in US-guided aspiration or by obstetrics and gynecology residents under close supervision by experienced gynecologists. Oral analgesics (ibuprofen or paracetamol) and oral sedation with diazepam were given 20 minutes before the procedure. Anesthesia was used in just 1 case. The vagina or abdominal wall was routinely sterilized with povidone-iodine antiseptic solution, and the procedure was performed using an Acuson Antares (Siemens Sonoline AG, Berlin, Germany) US system and a 22- or 17-gauge needle. In the vaginal approach, the single light and 30-cm-length needle was inserted through the vaginal lateral fornix into the cyst, guided by US. In the abdominal approach, the needle was inserted through the skin to the cyst without any abdominal incision. In both cases, Doppler color was used to avoid vessel interposition. The needle was connected to a vacuum bottle for suction using a 3-way stop cock.

Cystic fluid was drained almost completely (but not totally to avoid needle displacement), measured, and sent for cytological examination. The results of cytological examination were received 1 week after the procedure. The volume of 100% ethanol injected was calculated as two-thirds of the volume of the cystic fluid extracted

[8], with a maximal volume of 100 mL of ethanol. The ethanol was left in the cyst for 15 minutes; the needle was not removed during this time to prevent fluid leakage into the peritoneal cavity. Two intracystic lavages with saline solution were performed at the end of each procedure, after which the fluid was completely aspirated. The procedure was considered to be complete when the calculated volume of ethanol was injected in full and left in the cyst for 15 minutes. Patients were kept under close surveillance for 1 hour after the procedure.

The following procedural data were collected: volume and color of drained cystic fluid, volume of injected ethanol, duration of procedure, size of remaining cyst, and presence or absence of complications during the procedure.

We made a pain valuation in 2 moments, the first during ethanol injection and the second an hour after the procedure. Patients were asked to complete an anonymous pain and overall satisfaction questionnaire consisting of 6 items rated on a 4-point scale an hour after the procedure.

Follow-up included transvaginal US examination at 1, 3, 6, 12, and 24 months. Recurrence was defined as the detection of an adnexal cyst measuring at least 30 mm, and was considered complete when the cyst diameter was at least as long as the initial cyst diameter and partial when it was shorter.

### Statistical Analysis

Data were recorded in a Microsoft Access database (Microsoft, Redmond, Washington). SPSS statistical software (version 15.0 for Windows; IBM, Armonk, New York) was used for all analyses, with statistical significance defined as  $p < .05$ . Statistical analysis was performed using the Fisher exact test for categorical data and the Mann-Whitney  $U$  test for numerical data.

Potential risk factors for recurrence were analyzed by univariate and multivariate analyses (backward stepwise multivariate logistic regression). Only patients with at least 6 months' follow-up were included for statistical recurrence analysis.

We calculated the percentage reduction in cyst diameter with respect to the initial size at 1, 3, 6, 12, and 24 months.

### Results

In total, 203 patients diagnosed with a low-risk adnexal mass were referred to our department during the study period. Of these, 63 met the inclusion criteria and were considered candidates for US-guided aspiration and ethanol sclerotherapy.

The procedure was not performed in 4 (6%) of the 63 patients. Two patients had an unsuspected hyperdense mucinous cyst whose content blocked aspiration, whereas in the other 2 patients (with serous cysts), the needle (22-gauge) became obstructed after aspiration, preventing ethanol injection. A 22-gauge needle was used in the first 25 cases, but it was then decided to use a 17-gauge needle to reduce the risk of blockage or unwanted displacement. No significant differences were detected in pain when comparing the procedures performed with the different needles.

Fifty-nine patients underwent the procedure and were included in the study. One of these had a bilateral simple

ovarian cyst, meaning that aspiration with ethanol sclerotherapy was performed in 60 simple adnexal cysts. All 63 patients (64 cysts) were taken into account in the feasibility assessment.

The characteristics of the patients and the cysts are summarized in Table 1. Table 2 shows the procedural data. In all cases, the drained cyst fluid was clear and benign on cytological examination.

All the procedures, except for 1, were performed in an office setting without anesthesia. As a precautionary measure, we decided to sedate 1 patient with a recurrent cyst after simple aspiration because she had experienced an epileptic attack due to an anxiety-related vagal reaction during the previous procedure.

**Table 1**

Patient demographics and cyst characteristics in the study group of 59 women with simple ovarian cyst who underwent ethanol sclerotherapy

Characteristic	Mean $\pm$ SD or no. (%)
Age (yrs)	53.13 $\pm$ 15.25
Menopausal status	
Premenopausal patients	25 (43.1)
Postmenopausal patients	33 (56.9)
Missing information	2
Clinical features	
Asymptomatic	33 (55.0)
Cyst growth	5 (8.3)
Abdominal pain	22 (36.7)
Comorbidity	
None	15 (25.4)
Mild disorders	30 (50.8)
Severe disorders	14 (23.7)
Primary cyst	47 (78.3)
Recurrent cyst	13 (21.7)
Location of cyst	
Ovary	54 (90.0)
Paraovary	6 (10.0)
Cyst laterality	
Right	24 (40.7)
Left	32 (54.2)
Pouch of Douglas	2 (3.4)
Bilateral	1 (1.7)
Missing information	1
Cyst diameter	64.67 $\pm$ 16.75
$\leq$ 50 mm	12 (20.0)
51–70 mm	30 (50.0)
$>$ 70 mm	18 (30.0)
Estimated volume of cyst (mL)	123.70 $\pm$ 113.25
Missing information	7

Data are given as mean  $\pm$  SD or number (%). n values total  $<$ 60 for each characteristic, reflecting missing data for the relevant variables. Percent is calculated based on the total number of patients at each group, excluding missing information.

A total of 60 simple cysts were treated.

**Table 2**

Characteristics of procedure data of ethanol sclerotherapy performed in 60 simple ovarian cysts	
Variable	Mean $\pm$ SD or n (%)
<b>Aspiration route</b>	
Transvaginal	58 (96.7)
Abdominal	2 (3.3)
<b>Needle diameter</b>	
17G	35 (58.3)
22G	25 (41.7)
<b>Examiner experience in sclerotherapy</b>	
Low	3 (5.0)
High	57 (95.0)
Volume obtained (mL)	92.48 $\pm$ 93.22
Ethanol injected (mL)	48.23 $\pm$ 31.59
<b>Residual cyst</b>	
Yes	7 (11.7)
Diameter (mm)	16.14 $\pm$ 10.56
Not	53 (88.3)
<b>Complete procedure</b>	
Yes	57 (95.0)
Not	3 (5.0)
<b>Procedure duration (min) according to needle diameter</b>	
17-G needle	24.77 $\pm$ 4.17
22-G needle	41.23 $\pm$ 13.32
<b>Procedure-related complications<sup>a</sup></b>	
No	44 (73.3)
Yes	16 (26.7)
<b>Major complications</b>	
Hemoperitoneum	1
<b>Minor complications</b>	
Abdominal moderate pain <sup>b</sup>	16
Self-limited hematuria <sup>c</sup>	1

Data are given as mean  $\pm$  SD or number (%).

<sup>a</sup> Two patients had 2 complications (hemoperitoneum and hematuria associated with abdominal pain); therefore, the number of complications is higher than the number of patients.

<sup>b</sup> Pain complaint during the procedure was considered to assess the complication rate of the study.

<sup>c</sup> Hematuria was caused by bladder injury during puncture due to a recognized transvesical approach in a transvaginal ultrasound scan-guided aspiration.

The procedure was well tolerated by all patients, despite 16 women who complained of moderate pain during the procedure. No intravenous or intramuscular analgesic injection was required in any case. The results of the pain and satisfaction questionnaires answered 1 hour after the procedure are summarized in Table 3. Although in the questionnaire, 88.3% of the patients reported they had felt mild or moderate pain during the procedure, 100% were satisfied or very satisfied, and 96.7% stated that they would undergo the procedure again. The only major complication was a case of self-limiting hemoperitoneum, which was managed in the usual manner. The minor complications are shown in Table 2. We took the pain complaints during the procedure into account to assess the complication rate of the study.

**Table 3**

Descriptive results of the anonymous subjective inquiry for the procedure in the study group of 59 women who underwent ethanol sclerotherapy of simple ovarian cysts	
Variable	n (%)
<b>Information provided about the procedure and possible complications</b>	
Very complete	50 (83.3)
Sufficient	10 (16.7)
Low	0
Insufficient	0
<b>Pain</b>	
No pain	1 (1.7)
Mild pain	26 (43.3)
Moderate pain	27 (45.0)
Severe pain	6 (10.0)
<b>Comfort</b>	
Very comfortable equipment	35 (58.3)
Comfortable equipment	22 (36.7)
Uncomfortable equipment	2 (3.3)
Very uncomfortable equipment	1 (1.7)
<b>Duration of the procedure</b>	
Very short	6 (10.3)
Short	37 (63.8)
Long	12 (20.7)
Very long	3 (5.2)
<b>Recovery time</b>	
Very short	15 (25.9)
Short	38 (65.5)
Long	5 (8.6)
Very long	0
<b>Overall satisfaction</b>	
Very satisfied	39 (65.0)
Satisfied	21 (35.0)
Dissatisfied	0
Highly dissatisfied	0
<b>Willingness to undergo procedure again</b>	
Yes	58 (96.7)
No	2 (3.3)

Values are given as n (%). Number values total <60 for each variable, reflecting missing data for the relevant variables. Percent is calculated based on the total number of patients in each group, excluding missing information.

One patient had a bilateral cyst and was submitted to 2 procedures in different dates, so only 60 questionnaires were filled and evaluated.

Patients with a follow-up of <6 months were excluded from the statistical recurrence analysis group. Fifty-five patients completed at least 6 months of follow-up. The median length of follow-up was 12 months (range, 6–27).

Cyst recurrence, which was partial in all cases, was recorded in 5 (9.1%) of the 55 patients. All the cases were managed as expected, meaning that surgery was avoided in all patients who underwent cyst aspiration plus ethanol sclerotherapy. No cases of ovarian cancer were detected in follow-up, and spontaneous pregnancy was recorded in 2 patients.

On comparing the characteristics of patients with and without cyst recurrence by univariate analyses, we observed

**Table 4**

Univariate analysis: factors affecting recurrence after ethanol sclerotherapy of simple ovarian cysts in the 55 patients who completed at least 6 months of follow-up

Variable	Nonrecurrence (n = 50) Median (range) or n (%)	Recurrence (n = 5) Median (range) or n (%)	RR (95% CI)	p value
Age (yrs)	55.5 (26–83)	52 (37–61)		NS (.412)
Menopausal status (%)				NS (1)
Premenopausal	19 (38.8)	2 (50.0)	1.52 (0.23–9.99)	
Postmenopausal	30 (61.2)	2 (50.0)	0.63 (0.08–4.88)	
Recurrence after aspiration/surgery				NS (.063)
Yes	9 (18.0)	3 (60.0)	5.38 (1.01–28.58)	
No	41 (82.0)	2 (40.0)	0.10 (0.02–1.01)	
Cyst laterality				NS (.381)
Right	22 (44.7)	1 (20.0)	0.34 (0.04–2.84)	
Left	27 (55.3)	4 (80.0)	3.23 (0.34–31.13)	
Cyst location				NS (.452)
Ovary	45 (90.0)	4 (80.0)	0.49 (0.06–3.70)	
Paraovary	5 (10.0)	1 (20.0)	2.25 (0.21–24.26)	
Symptoms				NS (.362)
No	26 (52.0)	4 (80.0)	3.33 (3.90–27.94)	
Yes	24 (48.0)	1 (20.0)	0.27 (0.28–2.60)	
Needle diameter				NS (.65)
22 G	22 (44.0)	3 (60.0)	1.80 (0.33–9.94)	
17 G	28 (56.0)	2 (40.0)	0.52 (0.08–3.41)	
Complications				NS (1)
No	36 (72.0)	4 (80.0)	1.50 (0.18–12.36)	
Yes	14 (28.0)	1 (20.0)	0.64 (0.07–6.26)	
Cyst diameter (mm)	59.5 (38–98)	72 (65–98)		.030 (<.05)
Cyst volume estimated (mL)	78 (16–564)	239 (129–354)		.014 (<.05)
Cyst volume obtained (mL)	60 (5–00)	115 (50–500)		NS (.117)
Injected ethanol volume (mL)	40 (2–100)	75 (33–100)		NS (.154)

CI = confidence interval; RR = risk ratio.

Data are presented as median (range) or %. Percent is calculated based on the total number of patients at each group, excluding missing information.

that a larger cyst diameter and a higher estimated cyst volume were significantly associated with recurrence. No significant differences were observed for any of the other characteristics analyzed (Table 4).

In the multivariate analysis, recurrence was only significantly associated with estimated cyst volume (odds ratio, 1.013; 95% confidence interval, 1.000–1.025;  $p = .047$ ). The other variables analyzed were age, previous operation (aspiration or surgery), cyst laterality, cyst location, presence of symptoms, volume of injected ethanol, and cyst diameter.

We also observed a trend toward a reduction in cyst diameter over time (Fig. 1). The mean reduction was 63.1% at 1 month, 75.3% at 3 months, and 83.1% at 6 months.

## Discussion

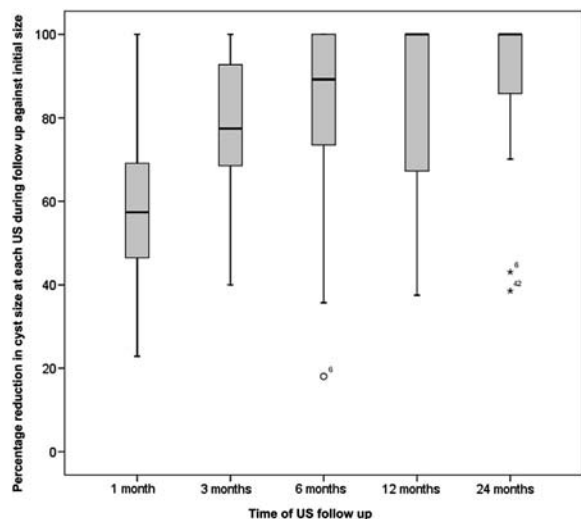
The most relevant finding of our study was that aspiration combined with ethanol sclerotherapy in the management of simple ovarian cysts was associated with a low recurrence rate. Surgery was also avoided in all patients selected for the procedure.

It is suggested that over distension could occur and result in leakage of ethanol into the pelvis, which is the reason why injection of ethanol does not reach 100% of aspirated cyst volume. There is a wide variation in the percentages of instilled ethanol described in literature, and it ranges from 50% to 80% of aspirated fluid volume [17,18,24–27]. Furthermore, a maximum volume of ethanol instillation of 100 mL was used by Noma and Yoshida [27] and Hiesh et al. [25], and 60 mL was used by Yazbeck et al [24]. We were conservative with our protocol, and we used two-thirds of aspirated cyst volume (66.67%) and 100 mL of the limit of injected ethanol.

The technique was successful in 59 (93.7%) of the 63 patients. The 2 factors that prevented us from achieving a 100% success rate were the presence of an undiagnosed high-density mucinous cyst and the use of a 22-gauge needle. The use of a 17-gauge needle expedited the procedure, and reduced the risk of unwanted needle displacement and the need to reposition the patient, thereby preventing needle blockage (except in mucinous cysts).

**Fig. 1**

Box-and-whisker plot of percentage reduction in cyst size up to 24 months after ethanol sclerotherapy. Boxes and internal lines show interquartile range and median and whiskers show range. US = ultrasound scan.



The complication rate in our series was 26.7%, which is particularly low considering that the procedure was performed without anesthesia in all patients but one. The most common complication was moderate to intense abdominal pain, which was consistent with reports in the literature. The incidence of abdominal pain in the literature (8.1% of cases [18]) is lower than that in our series (26.7% of cases), probably because general or local anesthesia was used in practically all the other studies [8,17,24–27]. One possible benefit of performing the procedure without anesthesia would be an improvement in the cost–benefit ratio, but this was not analyzed in this study.

Other complications described in the literature include cystic rupture with ethanol leakage in the Douglas cavity (0.8%) [18], acute alcoholism [28], and pelvic infection, which is very uncommon. Mikamo et al. [29] described 2 cases of pelvic abscess caused by *Peptostreptococcus magnus* after ethanol sclerotherapy of 2 endometriomas, despite having prescribed oral antibiotics. Peritonitis caused by puncture of the bowel is very unlikely, because direct US surveillance of the pelvis allows the accurate location of the bowel loops. There were no cases of pelvic infection in our study, which was probably due to the antiseptic effect of ethanol and the previous sterilization of the vagina with povidone-iodine antiseptic solution.

The use of color Doppler US reduces the risk of puncturing a major blood vessel. We had 1 case of self-limiting hemoperitoneum that was managed in the usual manner. The corresponding procedure was performed by an intern under training; a needle movement probably caused the bleeding, although no major vessels were damaged.

None of the complications in our series were statistically associated with recurrence. The low recurrence rate in our study prevented us from investigating possible correlations between recurrence and complications or operator experience.

Recurrence in our series was only 9.1%, which was possibly favored by the strict selection criteria that we used. Rates reported in similar studies ranged from 4.76% to 41.6% [8,17,18], with the differences probably attributable to variations in selection criteria (e.g., age, menopausal status, or cyst size) and the techniques used. In a study describing 20 years' experience with aspiration and sclerotherapy of ovarian cysts, Kukura et al. [17] reported that by increasing the volume of alcohol injected (from 50% of the aspirated volume to 75%) and the time this was left in place (from 5 to 10 to 20 minutes), they achieved a significant reduction in recurrence rates for large ovarian cysts with a volume of between 100 and 300 mL. In our study, estimated cyst volume was also associated with recurrence, which was a finding that might help us to improve selection criteria and predict the risk of recurrence based on cyst volume. In a study by Mesogitis et al. [10], cyst diameter proved to be a significant prognostic factor for cyst recurrence after aspiration and methotrexate injection in the management of simple and endometriotic ovarian cysts. Further studies that examine the methodology should be conducted to evaluate whether some degree of the surface underexposed to the sclerosing agent could potentially explain whether larger cysts tend to re-occur. It would be interesting to further explore this, and to find which is the best instilled percentage of ethanol relative to the volume of aspirated fluid and which is the limit of instilled ethanol, if any.

Bret et al. [8] performed ethanol sclerotherapy in 7 postmenopausal women with a recurrent ovarian cyst after transvaginal needle aspiration, and reported a recurrence rate of 33.3%. In our study, the recurrence rate for cysts that had been previously aspirated without sclerotherapy or operated on, and for those that had not, was 25% and 4.6%, respectively. However, despite this difference, we found no significant association between cyst recurrence after previous aspiration or surgery and recurrence after ethanol sclerotherapy.

The low number of previously aspirated cysts and our low recurrence rate may act as limiting factors for detecting significant associations. No significant associations were found between recurrence and either the performance of an incomplete procedure or the persistence of a small residual cyst after aspiration. The main limitation of our study was that we lacked a large enough sample to investigate which factors might have had a significant bearing on recurrence.

One key finding of our study was that US-guided fine-needle aspiration followed by ethanol sclerotherapy avoided the need for surgery in all the patients who underwent the procedure. Surgery was unnecessary because 90.9% of the cysts were successfully sclerosed, and all the recurrent cysts

measured just 31 to 41 mm in the last US scan performed during the study period. There were no cases of cyst rupture or ovarian torsion after the procedure.

Follow-up 1 month after sclerotherapy showed residual cysts >3 cm in 38.6% of cases. However, the proportion of cysts of this size decreased progressively over time, to 20.4% at month 3, 12% at month 6, 11.1% at month 12, and 5% at month 24. We believe that ethanol may have a long-term dehydrating effect (of 1–3 months), but further studies are needed to investigate this. In a recent study Chang et al. also described a consistent reduction in cyst size until 6 months after ethanol sclerotherapy in endometriomas [30]. Bret et al. [8] described progressive resolution of ovarian cysts after ethanol sclerotherapy, with transitory fluid re-accumulation occurring in 2 of 7 patients. Because only 20 patients completed 24 months of follow-up in our study, our results should be interpreted cautiously. Cyst diameter at 6 months after ethanol sclerotherapy seems to be a predictor of cyst diameter at 12 and 24 months. We therefore recommend starting follow-up 6 months after sclerotherapy, thereby eliminating the need for US scans at 1 and 3 months.

US follow-up should be performed by an operator trained in sclerotherapy, because small residual cysts could be mistakenly interpreted as normal follicular images by an inexperienced operator. Sclerosed cysts usually appear as motley cysts, with a stowed surface and heterogeneous content in early US follow-up (Fig. 2). Recognizing these images as normal would therefore prevent anxiety to both the physician and patient.

Several studies have been performed using ethanol sclerotherapy in ovarian endometriomas, in which the procedure appeared to prevent progression of endometriomas, reduce recurrence, and provide some benefits in reproductive outcomes [24–27]. Although we did not intend to

study the effect of ethanol sclerotherapy on ovarian fertility preservation, the presence of 2 spontaneous pregnancies in our series after the procedure would appear to support the benefits of ethanol sclerotherapy reported for endometriomas in the literature [24–27]. Ethanol sclerotherapy has been found to preserve follicular ovarian reserve, especially in cases of repeated surgery [24]. Ethanol sclerotherapy is considered an effective alternative therapy for recurrent ovarian endometriomas [26], although further studies are needed to assess the selected patient groups.

## Conclusion

Ethanol sclerotherapy of simple ovarian cysts in an office setting without using anesthesia is a feasible technique associated with a low rate of complications and recurrence. Although the follow-up is in progress, our results add strength to the value of ethanol sclerotherapy for ovarian simple cysts in selected patients. Nevertheless, larger randomized studies are necessary to assess the predictive factors for cyst recurrence. The application of strict inclusion criteria is essential to reduce the risk of malignancy and ensure low recurrence rates. Furthermore, it would be interesting to standardize the technical procedure among the scientific community to provide comparable results.

## Acknowledgments

The authors would like to thank nursing assistants Trinidad Álvarez Ibáñez, Juana Belmonte Gimeno, and Anna Rull Mateu for providing technical support.

## References

1. Salat-Baroux J, Merviel P, Kuttenn F. Management of ovarian cysts. *BMJ*. 1996;313:1098.
2. Bailey CL, Ueland FR, Land GL, et al. The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age. *Gynecol Oncol*. 1998;69:3–7.
3. Osmer RG, Osmer M, von Maydell B, Wagner B, Kuhn W. Evaluation of ovarian tumors in postmenopausal women by transvaginal sonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;77:81–88.
4. Modesitt SC, Pavlik EJ, Ueland FR, DePriest PD, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. *Obstet Gynecol*. 2003;102:594–599.
5. Levine D, Brown DL, Andreotti RF, Benacerraf B, Benson CB, et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2010;256:943–954.
6. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD006134.
7. Zanetta G, Lissoni A, Torri V, et al. Role of puncture and aspiration in expectant management of simple ovarian cysts: a randomised study. *BMJ*. 1996;313:1110–1113.
8. Bret PM, Atri M, Guibaud L, Gillet P, Seymour RJ, Senterman MK. Ovarian cysts in postmenopausal women: preliminary results with transvaginal alcohol sclerosis. Work in progress. *Radiology*. 1992;184:661–663.

**Fig. 2**

Two-dimensional ultrasound image showing a sclerosed ovarian cyst with heterogeneous content in early ultrasound scan follow-up.



9. de Crespigny LC, Robinson HP, Davoren RA, Fortune D. The 'simple' ovarian cyst: aspirate or operate? *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:1035–1039.
10. Mesogitis S, Daskalakis G, Pilalis A, et al. Management of ovarian cysts with aspiration and methotrexate injection. *Radiology.* 2005;235:668–673.
11. Schwimer SR, Marik J, Lebovic J. Percutaneous ovarian cyst aspiration using continuous transvaginal ultrasonographic monitoring. *J Ultrasound Med.* 1985;4:259–260.
12. Fisch JD, Sher G. Sclerotherapy with 5% tetracycline is a simple alternative to potentially complex surgical treatment of ovarian endometriomas before in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2004;82:437–441.
13. Weinraub Z, Avrech O, Fuchs C, et al. Transvaginal aspiration of ovarian cysts: prognosis based on outcome over a 12-month period. *J Ultrasound Med.* 1994;13:275–279.
14. Kairaluoma MI, Leinonen A, Stahlberg M, Paivansalo M, Kiviniemi H, Siniluoto T. Percutaneous aspiration and alcohol sclerotherapy for symptomatic hepatic cysts. An alternative to surgical intervention. *Ann Surg.* 1989;210:208–215.
15. Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J.* 1997;10:1648–1654.
16. Kars B, Buyukbayrak EE, Karsidag AY, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Comparison of success rates of 'transvaginal aspiration and tetracycline sclerotherapy' versus 'only aspiration' in the management of non-neoplastic ovarian cysts. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38:65–69.
17. Kukura V, Krivak-Bolanca I, Sentija K, Katalenic-Simon S. Alcohol sclerosing ovarian cystic lesions, 20 years experience. *Coll Antropol.* 2010;34:37–40.
18. Kukura V, Canic T, Duic Z, Podgajski M, Drinkovic I. Transvaginal sclerosing therapy of cystic ovarian lesions with alcohol. *Ultraschall Med.* 2004;25:363–366.
19. Kafali H, Eser A, Duvan CI, Keskin E, Onaran YA. Recurrence of ovarian cyst after sclerotherapy. *Minerva Ginecol.* 2011;63:19–24.
20. Bean WJ. Renal cysts: treatment with alcohol. *Radiology.* 1981;138:329–331.
21. Bean WJ, Rodan BA. Hepatic cysts: treatment with alcohol. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;144:237–241.
22. Sasaki H, Oda M, Ohmura M, et al. Follow up of women with simple ovarian cysts detected by transvaginal sonography in the Tokyo metropolitan area. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:415–420.
23. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:500–505.
24. Yazbeck C, Madelenat P, Ayel JP, et al. Ethanol sclerotherapy: a treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2009;19:121–125.
25. Hsieh CL, Shiau CS, Lo LM, Hsieh TT, Chang MY. Effectiveness of ultrasound-guided aspiration and sclerotherapy with 95% ethanol for treatment of recurrent ovarian endometriomas. *Fertil Steril.* 2009;91:2709–2713.
26. Koike T, Minakami H, Motoyama M, Ogawa S, Fujiwara H, Sato I. Reproductive performance after ultrasound-guided transvaginal ethanol sclerotherapy for ovarian endometriotic cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;105:39–43.
27. Noma J, Yoshida N. Efficacy of ethanol sclerotherapy for ovarian endometriomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72:35–39.
28. Tei A, Ueki M, Yokono S, Oglu K. Acute alcoholism after ethanol fixation for ovarian chocolate cyst. *Masui.* 1996;45:496–499.
29. Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, Itoh M, Tamaya T. Ovarian abscess caused by peptostreptococcus magnus following transvaginal ultrasound-guided aspiration of ovarian endometrioma and fixation with pure ethanol. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1998;6:66–68.
30. Chang MY, Hsieh CL, Shiau CS, Hsieh TT, Chiang RD, Chan CH. Ultrasound-guided aspiration and ethanol sclerotherapy (EST) for treatment of cyst recurrence in patients after previous endometriosis surgery: analysis of influencing factors using a decision tree. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20:595–603.



1 **Original Article**

2 **Ultrasound-Guided Aspiration With and Without Ethanol**  
3 **Sclerotherapy in the Management of Simple Adnexal Cysts:**  
4 **A Single-Center Experience**

5 Marta Castellarnau, MD\*, Jordi Ponce, PhD, Ramon Carreras, PhD, Enric Cayuela, PhD, and  
6 Amparo Garcia-Tejedor, PhD

7 *From the Consorci Sanitari Integral, Obstetrics and Gynecology, Hospitalet de Llobregat (Drs. Castellarnau and Cayuela), XXX, Universitat Autònoma de*  
8 *Barcelona (Drs. Castellarnau and Carreras), Department of Gynecology, Bellvitge Teaching Hospital (Drs. Ponce and Garcia-Tejedor), and Department of*  
9 *Obstetrics and Gynecology, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain (Dr. Carreras).*

10 **ABSTRACT** **Study Objectives:** To compare the efficacy of ultrasound-guided aspiration versus aspiration with ethanol sclerotherapy in the  
11 management of simple adnexal cysts measuring 3 to 10 cm, and to explore the risk factors for recurrence associated with each  
12 approach.

13 **Design:** A prospective follow-up of patients after cyst aspiration with and without ethanol sclerotherapy in simple adnexal  
14 cysts in a single-center trial (Canadian Task Force classification II-1).

15 **Setting:** Bellvitge Teaching Hospital, Barcelona, Spain.

16 **Patients:** Cyst aspiration and ethanol sclerotherapy were performed in 66 and 75 patients, respectively, between 2002 and  
17 2014. Women enrolled before March 2009 underwent simple aspiration (group 1), and those enrolled after March 2009  
18 underwent ethanol sclerotherapy (group 2).

19 **Interventions:** Ultrasound-guided fine-needle aspiration with and without ethanol sclerotherapy.

20 **Measurements and Main Results:** Potential risk factors for recurrence—age, menopausal status, symptoms, cyst diameter,  
21 laterality, aspirated volume, simple US-guided aspiration or alcohol sclerotherapy, and complications—were analyzed by  
22 logistic regression. The recurrence rates were analyzed by the Kaplan–Meier and Mantel–Haenszel methods. The overall  
23 recurrence rates were 72.7% (48 of 66) in group 1 and 22.7% (17 of 75) in group 2 ( $p < .0001$ ). Risk factors significantly  
24 associated with recurrence were simple aspiration without ethanol sclerotherapy (odds ratio [OR], 19.7; 95% confidence  
25 interval [CI], 6.756–57.714), postmenopausal status (OR, 9.3; 95% CI, 1.720–50.956), and cyst size (OR, 1.04; 95% CI,  
26 1.005–1.093).

27 **Conclusion:** Based on the lower recurrence rate, ethanol sclerotherapy was more efficacious than simple aspiration in the  
28 management of simple adnexal cysts measuring  $<10$  cm. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2015) ■, ■–■  
29 © 2015 AAGL. All rights reserved.

30 **Keywords:** Ethanol sclerotherapy; Fine-needle aspiration; Management; Simple adnexal cyst; Ultrasound

31 **DISCUSS** You can discuss this article with its authors and with other AAGL members at [http://](http://www.AAGL.org/jmig-23-1-JMIG-D-15-00403)  
32 [www.AAGL.org/jmig-23-1-JMIG-D-15-00403](http://www.AAGL.org/jmig-23-1-JMIG-D-15-00403).



33 Use your Smartphone  
34 to scan this QR code  
35 and connect to the  
36 discussion forum for  
37 this article now\*

38 \* Download a free QR Code scanner by searching for "QR  
39 scanner" in your smartphone's app store or app marketplace.

40 ■ ■ ■  
41 Corresponding author: Marta Castellarnau, MD, Consorci Sanitari Integral,  
42 Obstetrics and Gynecology, Av Josep Molins 29-41, Hospitalet de Llobregat,  
43 08906 Barcelona, Spain.  
44 E-mail: [Marta.Castellarnau@sanitatintegral.org](mailto:Marta.Castellarnau@sanitatintegral.org)

45 Submitted July 7, 2015. Accepted for publication October 14, 2015.  
46 Available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) and [www.jmig.org](http://www.jmig.org)

47 1553-4650/\$ - see front matter © 2015 AAGL. All rights reserved.  
48 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2015.10.006>

49 Benign ovarian cysts are the most frequently detected  
50 ovarian masses, regardless of menopausal status [1–4].  
51 The overall malignancy risk of simple ovarian cysts  
52 is  $<1\%$  [2,4–8], with several studies showing that benign  
53 epithelial ovarian cysts do not increase the risk for ovarian  
54 cancer [9–12]. Furthermore, large observational studies  
55 have found no evidence that simple ovarian cysts  
56 smaller than 10 cm undergo malignant transformation, and



116 have concluded that they require only routine follow-up  
117 [2,4–7,13,14]. In line with this evidence, the Society of  
118 Radiologists in Ultrasound recommends annual follow-up  
119 for postmenopausal women with cysts smaller than 7 cm  
120 and for premenopausal women with cysts between 5 and  
121 7 cm; however, they would consider surgery for cysts larger  
122 than 7 cm [15].

123 Traditionally, benign cysts have been managed by open or  
124 laparoscopic surgery, which may represent overtreatment,  
125 with costs and risks outweighing the benefits. Consequently,  
126 several authors have suggested that conservative manage-  
127 ment may be appropriate for simple ovarian cysts  
128 [13,15,16]. This approach could reduce the risks of  
129 complications and morbidity, favor rapid recovery, and  
130 decrease costs. One such approach is ultrasound (US)-  
131 guided aspiration of ovarian cysts. Although this procedure  
132 is effective, it has variable recurrence rates, ranging from  
133 27.5% to 75% [17–22]; however, those recurrence rates  
134 decrease to 4.76% to 41.6% when used in combination  
135 with ethanol sclerotherapy [23–26].

136 Controversies associated with the aspiration of adnexal  
137 cysts include the potential for spreading malignant cells if  
138 present and the questionable accuracy of cytological exam-  
139 ination of cystic fluid. Strict selection criteria and exhaustive  
140 US evaluation are essential to minimize the risk of missing  
141 malignant disease [8,20,23,27]. The reported sensitivity of  
142 aspiration cytology from ovarian cyst fluid ranges from  
143 25% to 50%, but the specificity ranges from 97% to 100%  
144 [28–31].

145 Several sclerosing agents, including erythromycin,  
146 ethanol, methotrexate and tetracycline, have been used in  
147 the treatment of ovarian cysts [23–26,32–34]. In this study,  
148 we chose ethanol because it is widely used with good  
149 results in the conservative management of renal cysts [35],  
150 hepatic cysts [36], vascular malformations [37], and lym-  
151 phoceles [38]. Moreover, we already have experience in  
152 ethanol sclerotherapy for ovarian cysts in our institution,  
153 with promising results [26,39].

154 The main aim of this study was to compare efficacies of  
155 US-guided fine-needle aspiration with and without ethanol  
156 sclerotherapy in the management of simple adnexal cysts.  
157 In addition, we aimed to explore the risk factors for ovarian  
158 cyst recurrence in the 2 study groups.

## 159 Materials and Methods

160 This was a prospective cohort study comparing sequen-  
161 tially simple US-guided aspiration with aspiration plus  
162 ethanol sclerotherapy for the management of simple adnexal  
163 cysts. The study was carried out at the Gynecology Depart-  
164 ment of Bellvitge Teaching Hospital, Barcelona, Spain be-  
165 tween March 2002 and June 2014. We compared the  
166 results of 2 previous prospective cohort studies. Initially,  
167 from 2002 to 2009, we performed a prospective study  
168 involving simple aspiration of adnexal cysts with local  
169 Ethics Committee approval (reference PR281/11). Next, in

170 2009, we started a new prospective study of ethanol sclero-  
171 therapy in adnexal cysts, also with local Ethics Committee  
172 approval (reference PR157/07). Subsequently, we per-  
173 formed a comparative study of simple aspiration and ethanol  
174 sclerotherapy in adnexal cysts, comparing data of both co-  
175 horts sequentially.

176 In total, 164 patients diagnosed with simple adnexal cyst  
177 (ovarian or paraovarian) in an imaging study were referred to  
178 our department. To be eligible for study enrolment, a patient  
179 had to meet all of the following criteria: (1) age >18 years;  
180 (2) not pregnant; (3) US-detected cyst features predictive of  
181 a low risk of malignancy according to the International  
182 Ovarian Tumor Analysis criteria [40], including a thin-  
183 walled adnexal cyst without septations or papillary projec-  
184 tions or solid components, with a diameter of 3 to 10 cm,  
185 anechoic contents, and no internal flow seen on color  
186 Doppler imaging; (4) cyst persistence from diagnosis  $\geq 6$   
187 months in premenopausal women, to avoid treating func-  
188 tional cysts; (5) negative tumor markers (CA-125, <35 IU/  
189 mL; CA-19.9, <37 IU/mL); and (6) written informed con-  
190 sent. Cysts with features suggestive of dermoid cysts (fat-  
191 fluid levels, globular calcifications, or hyperechoic mural  
192 plugs) and endometriomas (echoic ovarian cysts with low-  
193 level internal echo) were excluded, to homogenize results.  
194 Other exclusion criteria were the presence of ascites, an  
195 abnormal coagulation test, personal history of gynecologic  
196 cancer, self-reported moderate pelvic pain, refusal to enroll  
197 in the study, and loss to follow-up.

198 All patients with adnexal cysts who met the inclusion  
199 criteria were recruited into parallel cohorts, as follows: pa-  
200 tients recruited between March 2002 and March 2009  
201 were treated by simple US-guided aspiration, and patients  
202 recruited between March 2009 and June 2014 were treated  
203 by aspiration plus ethanol sclerotherapy.

204 We collected clinical data, including age, gynecologic  
205 history, menopausal status, history of previously treated  
206 cysts, associated symptoms (low abdominal pain or an in-  
207 crease in cyst size  $\geq 1$  cm from the previous exploration),  
208 cyst location (ovarian or paraovarian), laterality, largest  
209 cyst diameter, and aspirated fluid volume.

210 Both procedures were performed under oral sedation with  
211 diazepam and oral analgesia with ibuprofen or paracetamol.  
212 The abdomen or vagina was disinfected with povidone solu-  
213 tion before the procedure was performed by an interven-  
214 tional gynecologist using an Acuson Antares ultrasound  
215 system (Siemens, Munich, Germany) and a 22- or 17-  
216 gauge single-lumen needle. The needle diameter was  
217 changed from 22 to 17 gauge during the study period to  
218 shorten the duration of the procedure. Under direct US guid-  
219 ance, the needle was inserted through the vaginal fornix into  
220 the center of the cyst, and the fluid was aspirated. In the sim-  
221 ple aspiration group (group 1), the cyst was completely  
222 drained where possible. In the sclerotherapy group (group  
223 2), 100% ethanol was injected after aspiration and left in  
224 place for 15 minutes, followed by 2 intracystic lavages  
225 with saline solution before complete aspiration of the  
226

remaining contents. The volume of ethanol injected was calculated to be two-thirds of the volume of the cystic fluid extracted, to a maximum ethanol volume of 100 mL. The procedures were consistent with those previously published by Castellarnau et al [26] and by Garcia-Tejedor et al [39]. Samples of drainage fluid were sent for routine cytological analysis.

After the intervention, all patients were followed-up by US every 6 months for the first year and annually thereafter. Recurrence in premenopausal women was defined as the presence of an adnexal cyst with a largest diameter >30 mm on the same ovary at 6 months that persisted over another 6 months (to exclude formation of a new functional cyst). Recurrence in postmenopausal women required the presence of cysts larger than 10 mm. In both cases, the criteria were consistent with those of the Society of Radiologists in Ultrasound's consensus recommendation [15]. Recurrence was classified as full when the cysts were the same size or larger than the original cyst, and as partial when they were smaller. Full recurrent cysts were managed either surgically or expectantly depending on the patient's

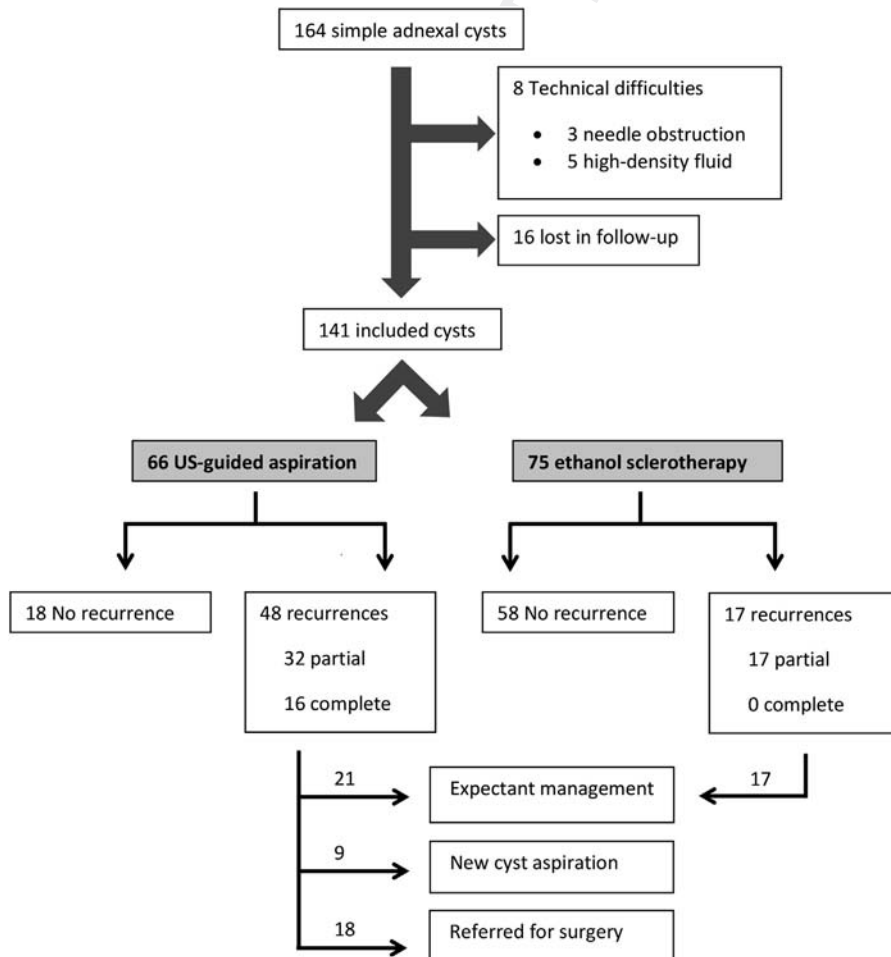
symptomatology and distress level. Partial recurrent cysts were always managed expectantly.

Data were recorded in an Access database (Microsoft, Redmond, WA), and the statistical analyses were performed using SPSS version 17.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL). The statistical analysis was done using the  $\chi^2$  or Fisher's exact test for categorical data (ie, menopausal status, presence of symptoms, cyst laterality, kind of treatment, and complications) or the *t* test for numerical data (ie, age, cyst diameter, and aspirated cyst volume). Potential risk factors for recurrence (ie, patient age, menopausal status, presence of symptoms, cyst diameter, cyst laterality, aspirated cyst volume, simple US aspiration or ethanol sclerotherapy, and complications) were noted and analyzed by logistic regression. In all analyses, a *p* value <.05 was considered statistically significant.

In addition, we performed Kaplan–Meier curves of the overall recurrence rates in both groups by 3 arbitrary cyst-diameter subgroups (<50 mm, 50–70 mm, >70 mm). We used the Mantel–Haenszel log-rank test to evaluate for any trend in recurrence across the 3 subgroups.

Fig. 1

Trial profile.



**Table 1**

Patient characteristics, numerical variables			
Variables	Group 1 (n = 66), mean ± SD (range)	Group 2 (n = 75), mean ± SD (range)	p Value
Age, y	52.33 ± 16.391 (19–83)	52.40 ± 15.552 (20–83)	.980
Cyst diameter, mm	61.33 ± 16.968 (32–96)	63.17 ± 16.389 (38–98)	.515
Obtained cyst fluid, mL	122.81 ± 115.497 (15–500)	83.60 ± 87.989 (3–500)	.028

SD = standard deviation.  
p values were calculated using Student's *t* test.

### Power Analysis Estimation

We included previous studies reported in the literature with more than 30 patients to estimate the power of our analyses [17,24,29,41–46]. Recurrence rates were between 27.5% and 65% by US simple aspiration, compared with 8.2% to 26.9% by ethanol sclerotherapy. According to the minor or the maximum percentage of recurrences observed in the literature, we estimated a power of our analyses ranging between 85.8% and 99.7%, with 66 patients in the simple aspiration group and 75 in the ethanol sclerotherapy group. The macro call for SPSS 21.0 NSIZE CO2R was used for this calculation.

### Results

The trial profile is summarized in Figure 1, and patient characteristics are presented in Tables 1 and 2. Of the 164 simple adnexal cysts included initially, 24 were excluded. The procedure was not technically satisfactory in 8 cases (4 per group), including 3 cases due to obstruction of the needle after puncture and 5 cases due to the presence of high-density fluid. Sixteen cases were lost to follow-up. Finally, 141 cysts were included, of which 66 underwent cyst aspiration and 75 underwent aspiration plus sclerotherapy (1 woman had bilateral cysts). Both groups (simple aspiration and sclerosis) were homogeneous in the major characteristics of patients and cysts despite the sequential recruitment of the 2 cohorts. There were no differences between the 2 groups by age, menopausal status, or comorbidity, or by the initial size, laterality, or location of the cyst.

All of the procedures, except for 1 case of ethanol sclerotherapy, were performed in an office setting without anesthesia. The vaginal approach was used in 135 procedures (96.42%); the abdominal approach, in 5 (3.57%). The route of puncture was not noted for 1 procedure. Among the procedures performed with the abdominal approach, recurrence was detected in 3 cases, all in group 1. Despite this, no significant differences in recurrence were observed between simple aspiration and ethanol sclerotherapy in abdominal procedures by Fisher's exact test. Aspirated fluid was serous in 136 cysts (96.4%) and was dark but without

blood in 5 cysts. The cytological examination result was reported as benign cyst content in all cysts.

No major complications were reported in either group. Some minor complications were observed, including incomplete cyst drainage or low abdominal pain. In group 1, there were no complications in 63 procedures (93.9%), but 4 patients (6.1%) experienced incomplete cyst drainage. In group 2, there were no complication in 54 procedures (73%), but 2 cysts (2.8%) were incompletely drained, and 18 patients (24.4%) complained of low abdominal pain during the procedure. Pain in group 2 was due to ethanol

**Table 2**

Patient characteristics, categorical variables			
Variables	Group 1 (n = 66), n (%)	Group 2 (n = 75), n (%)	p Value
Menopausal status*			.992
Premenopausal	28 (43.8)	32 (43.8)	
Postmenopausal	36 (56.3)	41 (56.2)	
Comorbidity <sup>†</sup>			.194
None	32 (48.5)	24 (32.4)	
Low	18 (27.3)	31 (41.9)	
High	16 (24.2)	19 (25.7)	
Cyst size, mm*			.682
<50	19 (28.8)	18 (24.0)	
51–70 mm	27 (40.9)	36 (48.0)	
>70 mm	20 (30.3)	21 (28.0)	
Cyst laterality <sup>†</sup>			.909
Right	21 (32.3)	29 (39.2)	
Left	43 (66.2)	41 (55.4)	
Bilateral	0	1 (1.3)	
Douglas	1 (1.5)	3 (4.1)	
Cyst location*			.694
Ovarian	57 (86.4)	63 (84)	
Paraovarian	9 (13.6)	12 (16)	
Symptomatology*			.004
None	50 (75.8)	39 (52)	
Yes	16 (24.2)	36 (48)	

n values total for each variable <66 or <75 in each group, reflecting missing data for the relevant variables. Percent is calculated on the total number of patients at each group, excluding missing information.  
\* p values calculated using the  $\chi^2$  test.  
<sup>†</sup> p values calculated using linear association.

**Table 3**

Overall recurrence rates and recurrence rates according to initial cyst size			
Variable	Group 1 (n = 66)	Group 2 (n = 75)	p Value
Recurrence, n (%) <sup>*</sup>			<.0001
No	18 (27.3)	58 (77.3)	
Yes	48 (72.7)	17 (22.7)	
Recurrence rate according to initial cyst size, n/N (%) <sup>†</sup>			
<50 mm	12/19 (63.2)	2/18 (11.1)	<.0001
51–70 mm	20/27 (74.1)	8/36 (22.2)	.011
>70 mm	16/20 (80)	7/21 (33.3)	.045

Bold type indicates data with a significant p value.

<sup>\*</sup> p value calculated using Student's *t* test.

<sup>†</sup> Data are given for each stratum, and calculations were performed according to the number of cysts in each stratum and group.

extravasation during the procedure in 3 cases and was resolved with physiological saline lavage. The rate of low abdominal pain was significantly higher in group 2 than in group 1 ( $p < .0001$ ), although both procedures were well tolerated.

Follow-up data are presented in [Tables 3 and 4](#). Overall recurrence rates were 72.7% (48 of 66) in group 1 versus 22.7% (17 of 75) in group 2 ( $p < .0001$ ), suggesting greater effectiveness of sclerotherapy in the management of simple adnexal cysts. Recurrence rates according to initial cyst size are also included in [Table 3](#).

Not only was the recurrence rate significantly lower, but also the recurrent cysts were smaller in group 2. In postmenopausal women with recurrence after the procedure, 14 of the 41 recurrent cysts measured between 1 and 3 cm; this equated to 8 of 12 recurrences in group 2 (66.7%) and 6 of 29 recurrences in group 1 (20.7%). Kaplan–Meier curves according to initial cyst size per group are shown in [Figure 2](#).

All of the recurring cysts in group 2 were managed expectantly. In group 1, 21 recurring cysts (43.75%) were managed expectantly, 9 (18.75%) underwent reaspiration, and 18 (37.5%) were managed surgically, all with benign results in pathology reports. Surgery was required for 20 patients in group 1, but for no patients in group 2 ( $p < .0001$ , Fisher's exact test).

The results of the logistic regression are presented in [Table 5](#). Of note, patient age, cyst laterality, symptomatic cysts, aspirated cyst volume, and complications of the procedure were not associated with recurrence.

## Discussion

The most relevant finding of our study is that ethanol sclerotherapy was an effective alternative to simple US-guided aspiration for the management of simple adnexal cysts, producing a significantly lower recurrence rate. Significant risk factors for recurrence were identified as simple aspiration without sclerotherapy, postmenopausal status, and initial cyst size.

To the best of our knowledge, this is the first comparative study of simple aspiration and ethanol sclerotherapy in the management of simple adnexal cysts. In a similar study, Kars et al [33] compared the effectiveness of simple aspiration versus tetracycline sclerotherapy. In addition, numerous studies have evaluated the cyst recurrence rate for simple aspiration and ethanol sclerotherapy separately. The reported recurrence rates after simple aspiration and aspiration plus ethanol sclerotherapy range from 27.5% to 75% [17–22] and from 4.76% to 41.6% [23–26], respectively. Our results are consistent with the literature, showing corresponding rates of 72.7% and 22.7%. These widely disparate results could be related to differences in patient characteristics, procedures, and definitions ([Tables 6 and 7](#)).

In studies of simple aspiration and ethanol sclerotherapy, the cutoff diameter for defining a recurring cyst has ranged from >20 mm [17,41] to >30 mm [22,26] independent

**Table 4**

Main follow-up results calculated on the recurrences in each group

Variable	Group 1 (n = 48)	Group 2 (n = 17)	p Value
Type of recurrence, n (%) <sup>*</sup>			.003
Incomplete (partial)	32 (66.7)	17 (100)	
Complete	16 (33.3)	0	
Diameter of relapsed cysts at last control, mm, mean $\pm$ SD (range) <sup>†</sup>	55.52 $\pm$ 21.582 (19–120)	30.06 $\pm$ 11.670 (13–49)	<.0001
Follow-up, mo, mean $\pm$ SD (range) <sup>†</sup>	26.59 $\pm$ 18.327 (6–78)	20.31 $\pm$ 7.990 (6–41)	.008
Interval from the procedure to cyst relapse when present, mo, mean $\pm$ SD (range) <sup>†</sup>	12.81 $\pm$ 14.118	11.24 $\pm$ 7.571	.663

SD = standard deviation.

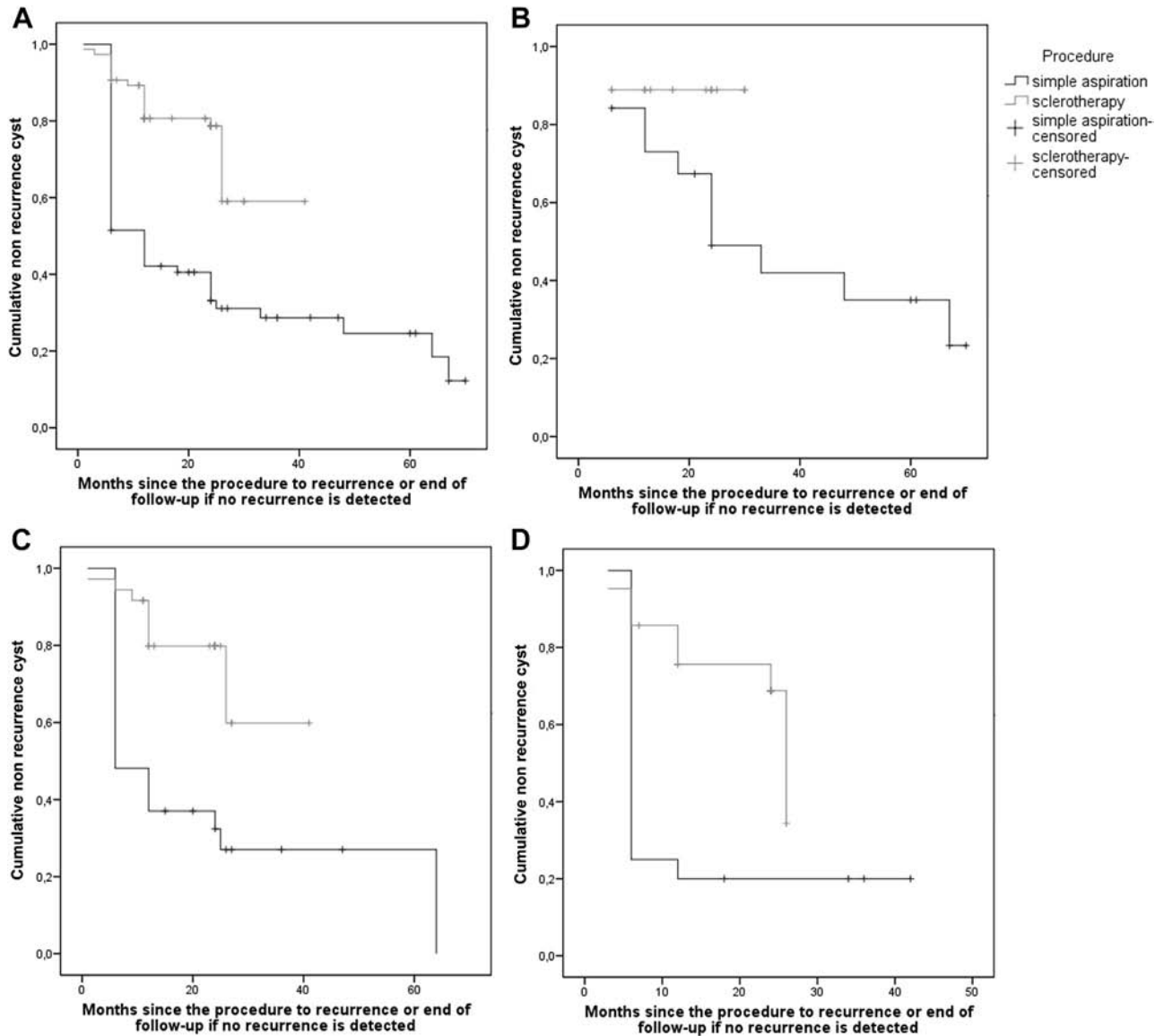
Bold type indicates data with a significant p value.

<sup>\*</sup> p value calculated using Fisher's exact test.

<sup>†</sup> p value calculated using Student's *t* test.

**Fig. 2**

Kaplan–Meier curves without adnexal cyst recurrence after simple aspiration versus ethanol sclerotherapy according to the initial cyst diameter. **(A)** Global Kaplan–Meier curves of both groups. The log-rank test for trend across the groups ( $\chi^2_{\text{trend}}$ ) is 24.284 ( $p < .0001$ ). **(B)** Kaplan–Meier curves of both groups for cysts with an initial diameter  $<50$  mm.  $\chi^2_{\text{trend}} = 16.369$  ( $p = .011$ ). **(C)** Kaplan–Meier curves of both groups for cysts with an initial diameter of 51–70 mm.  $\chi^2_{\text{trend}} = 6.538$  ( $p = .045$ ). **(D)** Kaplan–Meier curves of both groups for cysts with an initial diameter  $>70$  mm.  $\chi^2_{\text{trend}} = 4.007$  ( $p < .045$ ).



of menopausal status. Among the studies of different sclerosing agents (methotrexate or tetracycline), the diameter for defining recurrent cysts ranged from  $>22$  mm to  $>40$  mm [32,33,42]. According to the recent consensus guidelines of the Society of Radiologists [15], cysts  $>1$  cm and  $\leq 7$  cm in postmenopausal women should be recorded in the imaging report and followed annually. Therefore, we decided to extend the significance of recurrent cysts to include those  $>1$  cm in postmenopausal women, although we concede that this might increase the recurrence rate. In postmenopausal patients, 20.7% of the recurrences in group

1 and 66.7% of those in group 2 measured 1 to 3 cm. Using a higher cyst diameter cutoff to define recurrence, as described previously, would reduce the recurrence rate in postmenopausal patients to match published rates. In our study, menopausal status was likely a significant risk factor for recurrence, because this cutoff measure was used to define recurrence.

Regardless of our results, whether postmenopausal status is a risk factor for recurrence in adnexal cyst aspiration remains controversial. Although we found an association between postmenopausal status and cyst recurrence, some

**Table 5**

Multiple linear logistic regression with the risk factors for recurrence

Potential risk factors for recurrence	OR (95% CI)	p Value
Nonsclerotherapy	<b>19.746 (6.756–57.714)</b>	<b>&lt;.0001</b>
Postmenopausal status	<b>9.362 (1.720–50.956)</b>	<b>.01</b>
Cyst size	<b>1.048 (1.005–1.093)</b>	<b>.029</b>
Cyst aspirated volume	0.994 (0.987–1.001)	.087
Age	0.958 (0.911–1.007)	.095

OR = odds ratio; CI = confidence interval.  
 Bold type indicates data with a significant p value.

authors have reported a nonsignificant higher recurrence rate in postmenopausal women [17], whereas others have found postmenopausal status to be protective against recurrence [22,41,43,44]. Caution must be taken when comparing those studies with ours, because each included nonserous and serous hemorrhagic cysts. According to Nikolaou et al [22], the recurrence risk of endometriotic cysts, which rarely appear in postmenopausal patients, is 1.77-fold greater than that of serous cysts; however, the difference was not statistically significant, although very close to significant ( $p = .051$ , Fisher's exact test) [22].

Reports in the literature also vary with regard to the efficacy of ethanol sclerotherapy in postmenopausal women with adnexal cysts. Kukura et al [24] treated a group of 10 postmenopausal women with ethanol sclerotherapy and monitored them over a 5-year period without observing any relapse. Bret et al [23] sclerosed 7 recurring cysts in postmenopausal women, excluding 1 due to mucinous fluid drainage, and found evidence of cyst recurrence in 2 patients (33.3%).

We performed sclerotherapy consistent with methodology published by Bret et al [23] and Castellarnau et al [26], except that we did not use anesthesia. In a recent publication [26], we reported that this procedure was well

tolerated despite the occurrence of low abdominal pain in some patients, which did not justify the change to general anesthesia. Conversely, Kukura et al [ ] followed a heterogeneous methodology with an alcohol replacement volume of 50%–75% of the evacuated fluid, leaving the ethanol inside the cyst for 5 to 20 minutes. They published a large series of 366 patients with ovarian cysts treated with ethanol sclerotherapy, covering a 20-year period. Their recurrence rates were 4.76% for women aged >40 years with an aspirated cyst volume >100 mL and 41.6% in those with large cysts and an aspirated volume of 100 to 300 mL. During the study, they also explored different methodologies, and finally concluded that large cysts were best treated by injecting an alcohol replacement volume of 75% of the quantity of aspirated fluid and leaving the alcohol in place for 10 to 20 minutes. Despite the procedural divergences, and even though Kukura et al did not report their cutoff for recurrence, we cannot discount the effect of the lower cutoff used for recurrence in our study.

Initial cyst size is a significant risk factor for recurrence, as reported previously [17]; however, controversy persists for cysts measuring 7 to 10 cm, for which surgery is recommended by some authors [15]. We included cysts measuring  $\leq 10$  cm in diameter, which is consistent with the data published by de Crespigny et al [18] and Duke et al [19] but contrasts with other published works that included cysts measuring  $\leq 8$  cm [17,22,41]. This could partially explain the wide divergence in recurrence rates between the different studies. When stratifying for initial cyst size, the recurrence rates for larger cysts with an initial diameter of >70 mm were 80% (16 of 20) in group 1 and 33.3% (7 of 21) in group 2. In a comparative study of simple aspiration versus aspiration plus tetracycline sclerotherapy, Kars et al [33] reported recurrence rates of 47.6% (10 of 21) and 17.4% (4 of 23), respectively. In both studies, the addition of sclerotherapy improved the recurrence rate compared with simple aspiration. Differences in the recurrence rates between our study and the study by Kars et al [33] may possibly be explained by differences

**Table 6**

Previous studies using US-guided ovarian cyst aspiration

Author (year)	No. of patients	Recurrences, n (%)	Menopausal status	Cyst size range, cm	Definition of recurrence, mm
de Crespigny et al (1989) [18]	88	Not reported	Not reported	<10	Not reported
Dordoni et al (1993) [26]	204	132 (65)	Both	Not reported	Not reported
Zanetta et al (1996) [17]*	128	69 (53.9)	Both	4–7	>20
Troiano and Taylor (1998) [44]*	40	11 (27.5%) <sup>†</sup>	Both	3.1–19	Not reported
Petrovic et al (2002) [45]*	72	32 (44.4)	Both	2.8–11	$\geq 30$
Duke et al (2006) [19]*	20	15 (75%)	Both	5–10	Not reported
Koutlaki et al (2011) [46]*	121	40 (33.05%)	Both	4–7	>20
Nikolaou et al (2014) [22]*	34	12 (35.2%)	Both	3–8	>30

\* These studies include other types of cysts apart from simple cysts: endometriomas and, in some cases, haemorrhagic cysts.

<sup>†</sup> US follow-up was performed only in recurrence of symptoms.

Table 7

Previous studies using aspiration plus ethanol sclerotherapy for simple ovarian cysts

Variable	Bret et al (1992) [23]	Kukura et al (2004) [25]	Kukura et al (2010) [24]	Castellarnau et al (2015) [26]
Number of patients	6 (initially 7, 1 excluded)*	152	366	55
Recurrences n (%)	2 (33.3)	8 (5.3) <sup>†</sup>	30 (8.2)	5 (9.1)
Menopausal status	Postmenopausal	Both	Both	Both
Cyst size range (cm) or volume (mL)	5–11 cm	40–140 mL	40–300 mL	3.5–10 cm
Ethanol instilled according to cyst aspirated volume, %	66%	50%	75–50%	66%
Time of intracystic remaining ethanol, min	20	5	5–20	15

\* All included cysts were recurring cysts after aspiration.

<sup>†</sup> Most recurrences in cysts >100 mL.

in the cutoff limits for defining cyst recurrence and by the different sclerosing agents used. Larger randomized controlled trials are needed to assess the value of minimally invasive management for cysts measuring 7 to 10 cm.

In our study, all of the recurrences detected in group 2 were incomplete, compared with 66.7% in group 1. In addition, the average size of the recurrent cysts was statistically significantly smaller in group 2 compared with group 1 ( $p < .0001$ ), thereby justifying the expectant management of recurrence in patients in group 2. Moreover, 20 patients in group 1 underwent surgery versus none in group 2, demonstrating significant differences in management between the 2 groups.

The 2 groups were homogeneous in terms of patient and cyst characteristics. Cyst diameters were comparable in the 2 groups, but the aspirated cyst fluid volume was significantly higher in group 1 than in group 2. That is because a minimum amount of cystic fluid must be left when performing ethanol sclerotherapy, to avoid needle movement and potential complications. After the instillation and the lavages, the cyst is completely drained.

Owing to the study design, there was a significant difference in follow-up duration between the groups. The mean follow-up was 26.59 months (range, 6–78 months) in group 1 versus 20.31 months (range, 6–41 months) in group 2. Group 1 was recruited first, and therefore followed for longer. Despite these differences in follow-up duration, the efficacy of ethanol sclerotherapy should not be altered, because most of the recurrences appeared in the first 6 months of follow-up in both groups.

Consistent with previously published results [17–26], both procedures were well tolerated and feasible for the management of simple adnexal cysts, with no major complications observed. The only relevant minor complication was lower abdominal pain during ethanol instillation (24.4%), at a higher rate than described in the literature (8.1%) [25], probably owing to the lack of anaesthesia. Pain resolved spontaneously in all cases, and no patient required intravenous analgesic injection, surgical intervention or hospitalization. These results are similar to

those described in a recent publication by our institution [26]; however, we did not observe any other rare complications, such as acute alcoholism [45] and pelvic infection [46]. Direct US surveillance of the pelvis allows accurate location of bowel loops, whereas color Doppler US reduces the risk of puncturing a major blood vessel.

A strength of our study is that it is the first large cohort study in a single center to compare simple aspiration with aspiration plus ethanol sclerotherapy. Furthermore, both of our subgroups were homogeneous, and we exclusively treated simple adnexal cysts.

Our data are limited by the lack of patient randomization and by the significantly shorter follow-up duration in group 2 compared with group 1. Another limitation of this study is the sequential collection of data owing to the study design and duration.

In summary, this study has identified significantly reduced recurrence rates following aspiration plus ethanol sclerotherapy compared with simple aspiration in the management of simple adnexal cysts measuring <10 cm in diameter. Based on these results, we conclude that in the future, ethanol sclerotherapy could replace simple aspiration in the management of simple adnexal cysts <10 cm, except in selected cases. Further randomized studies may be needed to confirm our results and explore novel risk factors for recurrence; however, we believe that the obvious superiority of sclerosis over simple aspiration could call into question the ethics of such studies.

## Uncited References

[47–49].

## References

1. Salat-Baroux J, Merviel P, Kuttent F. Management of ovarian cysts. *BMJ*. 1996;313:1098.
2. Bailey CL, Ueland FR, Land GL, et al. The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age. *Gynecol Oncol*. 1998;69:3–7.

3. Osmers RG, Osmers M, von Maydell B, Wagner B, Kuhn W. Evaluation of ovarian tumors in postmenopausal women by transvaginal sonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;77:81–88.
4. Modesitt SC, Pavlik EJ, Ueland FR, DePriest PD, Kryscio RJ, van Nagell JR. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. *Obstet Gynecol.* 2003;102:594–599.
5. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, et al. Management of adnexal mass. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2006;1–145.
6. Crayford TJ, Campbell S, Bourne TH, Rawson HJ, Collins WP. Benign ovarian cysts and ovarian cancer: a cohort study with implications for screening. *Lancet.* 2000;355:1060–1063.
7. Castillo G, Alcázar JL, Jurado M. Natural history of sonographically detected simple unilocular adnexal cysts in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol.* 2004;92:965–969.
8. Valentin L, Ameye L, Franchi D, et al. Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:80–89.
9. Scully RE. Early de novo ovarian cancer and cancer developing in benign ovarian lesions. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;49(Suppl):S9–S15.
10. Powell DE, Puls L, van Nagell J. Current concepts in epithelial ovarian tumors: does benign to malignant transformation occur? *Hum Pathol.* 1992;23:846–847.
11. Puls LE, Powell DE, DePriest PD, et al. Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1992;47:53–57.
12. Westhoff C, Clark CJ. Benign ovarian cysts in England and Wales and in the United States. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:329–332.
13. Liu JH, Zanotti KM. Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol.* 2011;117:1413–1428.
14. 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.e1–373.e9.
15. Levine D, Brown DL, Andreotti RF, et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q.* 2010;26:121–131.
16. Brun J, Fritel X, Aubard Y, et al. Management of presumed benign ovarian tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;183:52–58.
17. Zanetta G, Lissoni A, Torri V, et al. Role of puncture and aspiration in expectant management of simple ovarian cysts: a randomised study. *BMJ.* 1996;313:1110–1113.
18. de Crespigny LC, Robinson HP, Davoren RA, Fortune D. The ‘simple’ ovarian cyst: aspirate or operate? *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:1035–1039.
19. Duke D, Colville J, Keeling A, Broe D, Fotheringham T, Lee MJ. Transvaginal aspiration of ovarian cysts: long-term follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29:401–405.
20. Schwimer SR, Marik J, Lebovic J. Percutaneous ovarian cyst aspiration using continuous transvaginal ultrasonographic monitoring. *J Ultrasound Med.* 1985;4:259–260.
21. Khaw KT, Walker WJ. Ultrasound guided fine needle aspiration of ovarian cysts: diagnosis and treatment in pregnant and non-pregnant women. *Clin Radiol.* 1990;41:105–108.
22. Nikolaou M, Adonakis G, Zyli P, et al. Transvaginal ultrasound-guided aspiration of benign ovarian cysts. *J Obstet Gynaecol.* 2014;34:332–335.
23. Bret PM, Atri M, Guibaud L, Gillett P, Seymour RJ, Senterman MK. Ovarian cysts in postmenopausal women: preliminary results with transvaginal alcohol sclerosis. Work in progress. *Radiology.* 1992;184:661–663.
24. Kukura V, Krivak-Bolanca I, Sentija K, Katalenić-Simon S. Alcohol sclerosing ovarian cystic lesions, 20 years experience. *Coll Antropol.* 2010;34:37–40.
25. Kukura V, Canić T, Duić Z, Podgajski M, Drinković I. Transvaginal sclerosing therapy of cystic ovarian lesions with alcohol (in German). *Ultraschall Med.* 2004;25:363–366.
26. Castellarnau Visus M, Ponce Sebastia J, Carreras Collado R, Cayuela Font E, Garcia Tejedor A. Preliminary results: ethanol sclerotherapy after ultrasound-guided fine needle aspiration without anaesthesia in the management of simple ovarian cysts. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22:475–482.
27. Fisch JD, Sher G. Sclerotherapy with 5% tetracycline is a simple alternative to potentially complex surgical treatment of ovarian endometriomas before in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2004;82:437–441.
28. Moran O, Menczer J, Ben-Baruch G, Lipitz S, Goor E. Cytologic examination of ovarian cyst fluid for the distinction between benign and malignant tumors. *Obstet Gynecol.* 1993;82:444–446.
29. Dordoni D, Zaglio S, Zucca S, Favalli G. The role of sonographically guided aspiration in the clinical management of ovarian cysts. *J Ultrasound Med.* 1993;12:27–31.
30. Papanthasiou K, Giannoulis C, Dovas D, Tolikas A, Tantanasis T, Tzafettas JM. Fine needle aspiration cytology of the ovary: is it reliable? *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2004;31:191–193.
31. Cole L, Mount S, Nuzzo E, Wong C. Aspiration cytology of ovarian cystic masses: histologic correlation and review of the literature. *Acta Cytol.* 2011;55:19–25.
32. Mesogitis S, Daskalakis G, Pilalis A, et al. Management of ovarian cysts with aspiration and methotrexate injection. *Radiology.* 2005;235:668–673.
33. Kars B, Buyukbayrak EE, Karsidag AY, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Comparison of success rates of ‘transvaginal aspiration and tetracycline sclerotherapy’ versus ‘only aspiration’ in the management of non-neoplastic ovarian cysts. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38:65–69.
34. Kafali H, Eser A, Duvan CI, Keskin E, Onaran YA. Recurrence of ovarian cyst after sclerotherapy. *Minerva Ginecol.* 2011;63:19–24.
35. Monville H, Wagner L, Dibo D, et al. Percutaneous ethanol sclerotherapy of symptomatic renal cysts: Results after 4 years (in French). *Prog Urol.* 2014;24:353–358.
36. Benzimra J, Ronot M, Fuks D, et al. Hepatic cysts treated with percutaneous ethanol sclerotherapy: time to extend the indications to haemorrhagic cysts and polycystic liver disease. *Eur Radiol.* 2014;24:1030–1038.
37. Rabe E, Pannier F. Sclerotherapy in venous malformation. *Phlebology.* 2013;28(Suppl 1):188–191.
38. Kortés N, Radeleff B, Sommer CM, et al. Therapeutic lymphangiography and CT-guided sclerotherapy for the treatment of refractory lymphatic leakage. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:127–132.
39. García-Tejedor A, Castellarnau M, Ponce J, Fernández ME, Burdío F. Ethanol sclerotherapy of ovarian endometrioma: a safe and effective minimal invasive procedure. Preliminary results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;187:25–29.
40. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:500–505.
41. Noma J, Yoshida N. Efficacy of ethanol sclerotherapy for ovarian endometriomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72:35–39.
42. Hsieh CL, Shiao CS, Lo LM, Hsieh TT, Chang MY. Effectiveness of ultrasound-guided aspiration and sclerotherapy with 95% ethanol for treatment of recurrent ovarian endometriomas. *Fertil Steril.* 2009;91:2709–2713.
43. Yazbeck C, Madelenat P, Ayel JP, et al. Ethanol sclerotherapy: a treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2009;19:121–125.
44. Troiano RN, Taylor KJ. Sonographically guided therapeutic aspiration of benign-appearing ovarian cysts and endometriomas. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:1601–1605.
45. Petrović N, Arko D, Lovrec VG, Takač I. Ultrasound guided aspiration in pathological adnexal processes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104:52–57.



- 1092 46. Koutlaki N, Nikas I, Dimitraki M, et al. Transvaginal aspiration of  
 1093 ovarian cysts: our experience over 121 cases. *Minim Invasive Ther*  
 1094 *Allied Technol.* 2011;20:155–159. 1153
- 1095 47. Shawki HE, Elmorsi M, Samir A, Eissa MK. In situ methotrexate injec-  
 1096 tion after transvaginal ultrasound-guided aspiration of ovarian endome-  
 1097 triomas: a randomized controlled trial. *Middle East Fertil Soc J.* 2011;  
 1098 16:224–231. 1154
- 1099 48. Tei A, Ueki M, Yokono S, Ogli K. Acute alcoholism after ethanol fix-  
 1100 ation for ovarian chocolate cyst (in Japanese). *Masui.* 1996;45:  
 1101 496–499. 1155
- 1102 49. Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, Itoh M, Tamaya T. Ovarian abscess  
 1103 caused by *Peptostreptococcus magnus* following transvaginal  
 1104 ultrasound-guided aspiration of ovarian endometrioma and fixation  
 1105 with pure ethanol. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1998;6:66–68. 1156
- 1106 1157
- 1107 1158
- 1108 1159
- 1109 1160
- 1110 1161
- 1111 1162
- 1112 1163
- 1113 1164
- 1114 1165
- 1115 1166
- 1116 1167
- 1117 1168
- 1118 1169
- 1119 1170
- 1120 1171
- 1121 1172
- 1122 1173
- 1123 1174
- 1124 1175
- 1125 1176
- 1126 1177
- 1127 1178
- 1128 1179
- 1129 1180
- 1130 1181
- 1131 1182
- 1132 1183
- 1133 1184
- 1134 1185
- 1135 1186
- 1136 1187
- 1137 1188
- 1138 1189
- 1139 1190
- 1140 1191
- 1141 1192
- 1142 1193
- 1143 1194
- 1144 1195
- 1145 1196
- 1146 1197
- 1147 1198
- 1148 1199
- 1149 1200
- 1150 1201
- 1151 1202
- 1152 1203
- 1204
- 1205
- 1206
- 1207
- 1208
- 1209
- 1210
- 1211
- 1212
- 1213