

## Le masse pelviche in perimenopausa e postmenopausa

A. GADDUCCI, S. COSIO, G. ZANCA, A. FANUCCHI, A.R. GENAZZANI

### Introduzione

Si calcola che, escludendo i fibro-leiomiomi dell'utero, circa l'1.5-2% delle donne di età superiore ai 40 anni siano portatrici di una patologia pelvica definibile clinicamente come una massa (1). Le problematiche dell'inquadramento diagnostico e terapeutico delle tumefazioni pelviche in perimenopausa e postmenopausa si riferiscono essenzialmente alle masse ovariche. Un'accurata anamnesi ed un attento esame obiettivo sono essenziali per una prima impostazione diagnostica e per una corretta programmazione degli esami radiologici, endoscopici e di laboratorio. L'effettuazione immediata di una laparotomia esplorativa in presenza di una massa pelvica non adeguatamente studiata può portare al riscontro nel 25% dei casi di una patologia extra-ginecologica con evidenti implicazioni di gestione chirurgica, ed è pertanto da evitare in assenza di condizioni di urgenza (2).

La probabilità che una neoplasia ovarica sia maligna aumenta con l'età. Ad esempio, nello studio retrospettivo di Koonings e coll. (3) questo rischio era complessivamente del 13% nelle donne in premenopausa, e del 45% in quelle in postmenopausa, ed aumentava di 10-12 volte dalla fascia di età compresa tra 20-29 anni (pari al 4%), a quella tra 40 e 49 anni (43%), tra 50 e 59 anni (46%) e tra 60 e 69 anni (47%). Mentre nelle donne sotto i 40 anni l'incidenza complessiva dei tumori germinali e dei tumori dello stroma-cordoni sessuali è sovrapponibile a quella dei tumori epiteliali maligni, questi ultimi sono di gran lunga prevalenti nelle donne oltre 40 anni e ancora di più in quelle in postmenopausa (1). Queste considerazioni epidemiologiche sono essenziali per una corretta valutazione ed integrazione delle informazioni fornite dagli esami di diagnostica per immagine e dal dosaggio dei marcatori tumorali sierici, e per una razionale definizione del comportamento clinico che, a seconda dei casi, può essere attendistico o interventistico per via laparoscopica

o laparotomica.

Nell'ambito dei tumori dello stroma cordoni-sessuali in postmenopausa, quelli relativamente più frequenti sono i tumori a cellule della granulosa-teca di tipo adulto, che hanno un picco di incidenza intorno ai 50-55 anni e che sono caratterizzati da un potenziale maligno incerto e da una tendenza alla recidiva tardiva (4, 5). Una aumentata secrezione estrogenica è più comune in postmenopausa che in premenopausa, ma non sembra influenzare la sopravvivenza delle pazienti (5). Assai di rado questi tumori secernono androgeni, dando luogo a fenomeni di mascolinizzazione (6). Talvolta il tumore a cellule della granulosa può manifestarsi con addome acuto ed emoperitoneo (7), ed in casi eccezionali può insorgere nella pelvi in sede extraovarica (8, 9). Molto rari in postmenopausa sono i tumori a cellule di Leydig o di Sertoli-Leydig, che possono causare virilizzazione (10-13). I tumori germinali maligni dell'ovaio in perimenopausa ed in postmenopausa sono aneddotici (14-19). In particolare sono stati descritti in letteratura alcuni casi di tumore del seno endodermico associato ad un carcinoma endometriode dell'ovaio (20-22).

I sarcomi (24-27) e i linfomi dell'ovaio sono insoliti (28, 29), mentre sono relativamente frequenti le metastasi ovariche da carcinoma endometriale o da tumori extragenitali, quali le neoplasie della mammella o del tubo digerente (30-33).

Anche un carcinoma coloretale (2), un sarcoma uterino (34, 35), un sarcoma retroperitoneale (36), un carcinoma ureterale (37) possono manifestarsi clinicamente come una massa pelvica.

Le tumefazioni ovariche benigne in postmenopausa comprendono i cistoadenomi (38), le cisti endometriose (39-41), i teratomi maturi (42, 43), i fibromi (44), i tecomi (45), i tumori di Brenner (46). Alcuni di questi tumori benigni possono associarsi ad elevazione del CA 125 sierico e, talvolta ad ascite o alla sindrome di Meigs (45, 46). Bisogna ricordare che l'endometriosi, pur essendo tipica dell'età fertile, si può riscontrare anche nel 2.5% delle donne in postmenopausa (47-50) e che sono stati riportati casi di esacerbazione o di recidiva di questa patologia in donne in postmenopausa in trattamento ormonale sostitutivo (51-53) o in tera-

pia con tamoxifene che qualche volta si è addirittura associata a trasformazione maligna dell'endometriosi soprattutto in sede ovarica (54-61).

Cause meno frequenti di tumefazione pelvica benigna in postmenopausa sono rappresentate dall'ascesso tubo-ovarico o dalla malattia infiammatoria pelvica (62, 63), dalla tubercolosi peritoneale (64), dalle cisti retroperitoneali di tipo mulleriano (65), dall'iperplasia linfonodale gigante o malattia di Castleman (66).

## Metodiche diagnostiche

L'esame clinico di per sé ha una limitata accuratezza diagnostica per le tumefazioni pelviche (67-70). Ad esempio nello studio di Rulin e Preston (68) sulle masse annessiali in postmenopausa, l'esame pelvico non è riuscito ad evidenziare il 10% dei tumori di diametro < 10 cm, ed ha valutato correttamente le dimensioni della massa entro un range di 2 cm nel 68% delle pazienti con lesioni palpabili. Anche l'esame pelvico in narcosi ha una sensibilità (SE) insoddisfacente, che oscilla dal 15-36%, a seconda soprattutto delle caratteristiche della paziente (obesità, eventuali pregressi interventi, etc.) (70).

L'ecografia per via transaddominale e/o per via transvaginale è la tecnica diagnostica per immagine di più immediato impiego per definire le caratteristiche morfologiche dell'apparato genitale interno (71-78). In presenza di una tumefazione ovarica, le dimensioni, la struttura interna, le caratteristiche della parete, la presenza e le caratteristiche dei setti, e l'eventuale presenza di liquido ascitico sono rilievi importanti per orientare il giudizio del clinico verso una lesione probabilmente benigna, dubbia o probabilmente maligna.

Per quanto riguarda le dimensioni, uno studio condotto su 13.963 donne di età compresa tra 25 e 91 anni sottoposte ad ecografia transvaginale ha calcolato che il volume medio dell'ovaio era  $4.9 \pm 0.03 \text{ cm}^3$  in premenopausa e  $2.2 \pm 0.01 \text{ cm}^3$  in postmenopausa ( $p < 0.001$ ) (79) (Tab. 1). Bruchim e coll. (80) hanno proposto un nomogramma per la valutazione ecografica del volume dell'ovaio corretto per l'età. Nello studio di Rulin e Preston (68) sulle tumefazioni pelviche in postmenopausa erano maligne solo una (3.1%) delle 32 masse di diametro  $\leq 5 \text{ cm}$ , 6 (10.9%) delle 55 masse di diametro tra 5 e 10 cm e 40 (63.5%) delle 63 masse di diametro  $> 10 \text{ cm}$ .

Nel 1991 Sassone e coll. (81) hanno proposto uno score morfologico per la caratterizzazione ultrasonografica della masse pelviche, che in una serie di 143 pazienti sottoposte ad ecografia transvaginale seguita da riscontro chirurgico, ha dimostrato con un *cut-off* di 9, una SE del 100%, una specificità (SP) dell'83%, un valore predittivo positivo (VPP) del 37% ed un valore predittivo negativo (VPN) del 100% (Tab. 2).

Lo score proposto da DePriest e coll. (82), in una casistica comprendente 121 pazienti sottoposte a laparotomia per tumefazione ovarica, aveva VPN ottimale, dato che il 100% delle 80 lesioni con score  $< 5$  erano benigne (Tab. 2). Uno score  $\geq 5$  aveva un VPP del 45% nelle donne in postmenopausa, e tutti i tumori maligni avevano grosse anomalie della parete con un volume superiore ai  $10 \text{ cm}^3$ .

Lerner e coll. (83) hanno suggerito alcune modifiche nello score proposto da Sassone e coll., ottenendo così un valore medio di 1.8 per 308 masse benigne, 3.9 per gli 11 tumori borderline, e 5.6 per i 31 tumori maligni ( $p < 0.0005$ ). Utilizzando un *cut-off* di 3, SE, SP, VPP e VPN di questo score erano 96.8%, 77%, 29.4% e 99.6%, rispettivamente.

Il CA 125 sierico ha una SE che varia dal 56% al 100% ed una SP che oscilla dal 60% al 92%, a seconda del *cut-off* scelto, nella diagnostica preoperatoria delle masse annessiali (84-86). Nguyen e coll. (87) hanno analizzato retrospettivamente il CA 125 sierico in oltre 1200 donne in premenopausa, perimenopausa e postmenopausa non affette da neoplasie ginecologiche, ed hanno riscontrato che i livelli medi dell'antigene erano significativamente maggiori nelle donne in premenopausa che in quelle in postmenopausa ( $19.3 \pm 15.6$  versus  $11.7 \pm 9.2 \text{ U/ml}$ ;  $p < 0.00001$ ), e che, nelle prime, erano più elevati durante la fase mestruale che in quella luteale ( $21.4 \pm 19.3$  versus  $14.0 \pm 9.1 \text{ U/ml}$ ,  $p = 0.03$ ). In postmenopausa il CA 125 sierico era più elevato nelle donne con storia di sanguinamento vaginale che in quelle prive di tale reperto anamnestico ( $12.5 \pm 11.5$  versus  $9.62 \pm 4.6 \text{ U/ml}$ ,  $p = 0.017$ ). Secondo questi autori, il *cut-off* per il CA 125 dovrebbe essere 50 U/ml per le donne in premenopausa, 35 U/ml per le donne in postmenopausa con sanguinamento vaginale e 20 U/ml per le donne in postmenopausa senza sanguinamento vaginale. Elevati livelli sierici di questo antigene possono riscontrarsi in donne con patologie ginecologiche benigne, quali l'endometriosi e la patologia pelvica infiammatoria (84, 85), patologie benigne non ginecologiche, quali epatopatie e nefropatie (84, 88, 89), neoplasie ginecologiche extraovariche, quali il car-

TABELLA 1 - VOLUME DELL'OVAIO IN RAPPORTO ALL'ETÀ VALUTATO CON ECOGRAFIA TRANSVAGINALE.

Età	Numero di osservazioni	Volume ovarico (valore medio $\pm$ errore standard)
< 30 anni	444	$6.6 \pm 0.19 \text{ cm}^3$
30-39 anni	3259	$6.1 \pm 0.06 \text{ cm}^3$
40-49 anni	9963	$4.8 \pm 0.03 \text{ cm}^3$
50-59 anni	24321	$2.6 \pm 0.01 \text{ cm}^3$
60-69 anni	15678	$2.1 \pm 0.01 \text{ cm}^3$
> 70 anni	2226	$1.8 \pm 0.01 \text{ cm}^3$

Modificato da Pavlik e coll., 2000 (79)

TABELLA 2 - SCORE ECOGRAFICI PER LA VALUTAZIONE DI UNA MASSA OVARICA.

Sassone (81)					
	1	2	3	4	5
Struttura	liscia	irregolarità	papille	prevalentemente solida	-
parete interna		≤ 3mm	> 3mm		
Spessore parete	≤ 3 mm	> 3 mm	prevalentemente solida	-	-
Setti	assenza	≤ 3 mm	≥ 3 mm	-	-
Ecogenicità	transonico	bassa ecogenicità	bassa ecogenicità con area centrale ecogena	ecogenicità mista	iperecogena
DePriest (82)					
	0	1	2	3	4
Volume (cm <sup>3</sup> )	< 10	10-50	> 50-200	200-500	> 500
Struttura parete	liscia	liscia	papille	papille	prevalentemente solida
Spessore	< 3 mm	> 3 mm	< 3 mm	≥ 3 mm	
Struttura Setti	assenza	sottili	spessi	aree solide	prevalentemente solide
Spessore		< 3 mm	3 mm-1cm	≥ 1 cm	

cinoma endometriale (90) e l'adenocarcinoma cervicale (91), e neoplasie non ginecologiche, quali il carcinoma mammario, il carcinoma polmonare, il carcinoma gastrico, il carcinoma pancreatico, il carcinoma coloretale ed i linfomi non-Hodgkin (92-95).

Confrontando 771 donne apparentemente sane in postmenopausa con CA 125 sierico > 30 U/ml con un ugual numero di volontarie sane di controllo con normali livelli dell'antigene, Jeyarajah e coll. (96) hanno osservato che, dopo un follow-up mediano di circa quattro anni e mezzo, la mortalità nelle prime era significativamente maggiore sia all'analisi univariata che a quella multivariata. Tenendo conto che l'elevazione del CA 125 si può osservare in pazienti con una vasta gamma di patologie benigne e maligne, valori sierici dell'antigene al di sopra del *cut-off* possono essere associati ad irritazione della pleura, del pericardio o del peritoneo da causa infiammatoria o emodinamica (ad esempio, da broncopolmonite o scompenso cardiaco congestizio), come pure alla diffusione occulta a queste sierose di una neoplasia clinicamente misconosciuta.

Il dosaggio del CA 125 sierico migliora l'affidabilità dell'ecografia nel discriminare una tumefazione ovarica maligna da una benigna, soprattutto in postmenopausa (73-77, 97). Per esempio in uno studio multicentrico italiano l'accuratezza diagnostica dell'ecografia pelvica era 81%, del CA 125 sierico (*cut-off* = 65 U/ml) era 83%, della combinazione ecografia pelvica + CA 125 era 94% (74). In uno studio olandese (76) l'accurate-

za diagnostica era 76% per l'esame pelvico, 74% per l'ecografia transvaginale e 77% per il CA 125 sierico (*cut-off* = 35 U/ml), e nessuna neoplasia maligna era stata trovata nelle donne in cui tutti e tre questi esami erano normali.

Il Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi (*American College of Obstetricians and Gynecologists [ACOG]*) e la Società dei Ginecologi Oncologi (*Society of Gynecologic Oncologists [SGO]*) hanno recentemente pubblicato le linee guida per selezionare pazienti con masse pelviche sospette per carcinoma ovarico da inviare al ginecologo oncologo (98). Queste linee guida si basano sull'età, sul livello di CA 125, sull'esame clinico, sugli esami di diagnostica per immagine, e sulla storia familiare di carcinoma mammario e ovarico in una parente di primo grado; era sufficiente la presenza di uno dei criteri riportati nella Tabella 3 per trasferire la paziente ad un centro specialistico per il trattamento dei tumori ginecologici. Im e coll. (99) hanno semplificato questi criteri, escludendo l'anamnesi familiare positiva per carcinoma mammario o ovarico sia in preche in postmenopausa, eliminando il reperto di una massa pelvica nodulare o fissa all'esame ginecologico in postmenopausa, ed utilizzando il valore di 50 U/ml quale *cut-off* del CA 125 in postmenopausa (Tab. 3).

L'introduzione del color Doppler ha consentito una miglior definizione delle masse pelviche, attraverso la visualizzazione della vascolarizzazione e lo studio delle caratteristiche del flusso ematico (100-103). Ad esem-

TABELLA 3 - LINEE GUIDA PER SELEZIONARE PAZIENTI CON MASSE PELVICHE SOSPETTE PER CARCINOMA OVARICO DA INVIARE AL GINECOLOGO ONCOLOGO.

	Premenopausa (o età < 50 anni)	Postmenopausa (o età > 50 anni)
	CA 125 > 200 U/ml	CA 125 > 35 U/ml
	Ascite	Ascite
	Metastasi addominali/a distanza	Metastasi addominali/a distanza
Criteri		Massa pelvica nodulare/fissa
ACOG/SGO		
	Anamnesi familiare di carcinoma mammario/ovarico in una parente di primo grado	Anamnesi familiare di carcinoma mammario/ovarico in una parente di primo grado
	CA 125 > 50 U/ml	CA 125 > 35 U/ml
Criteri di Im e coll.		
	Ascite	Ascite
	Metastasi addominali/a distanza	Metastasi addominali/a distanza
Legenda: ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; SGO, Society of Gynecologic Oncologists (Modificato da ACOG Committee Opinion [98] e da Im e coll. [99])		

pio, in uno studio multicentrico europeo condotto su 826 masse pelviche complesse in attesa di intervento chirurgico, il color Doppler aveva una SP significativamente migliore della sola valutazione ecografica con la scala dei grigi (94% versus 84%,  $p < 0.001$ ) (103). Bisogna tuttavia tener presente che una certa sovrapposizione tra i parametri flussimetrici delle lesioni benigne e di quelle maligne può creare difficoltà interpretative, e che è ancora discusso quale sia il parametro doppler (*pulsatility index [PI]*, *resistance index [RI]*, *peak systolic velocity [PSV]*) maggiormente predittivo del rischio di malignità (102, 104).

Brown e coll. (105) hanno osservato che tutte le masse con una componente solida marcatamente iperecogena o con nessuna componente solida erano benigne, mentre per le masse con componente solida non iperecogena, i reperti ecografici che permettevano di discriminare una lesione maligna da una benigna erano, in ordine di importanza decrescente, la localizzazione del flusso al color Doppler, la quantità di liquido libero intraperitoneale, e la presenza e lo spessore dei setti. Buy e coll. (106) hanno riportato che l'aggiunta del color Doppler all'ecografia convenzionale migliorava la SP (97% versus 82%) ed il VPP (91% versus 63%) dell'ecografia usata da sola.

Ferrazzi e coll. (107) hanno proposto uno score morfologico basato sui dati ecografici e flussimetrici che, valutato su 330 pazienti con masse ovariche, si è dimostrato superiore rispetto agli score proposti da Sassone e coll. (81), De Priest e coll. (82) e Lerner e coll. (83). Infatti l'area sotto la curva ROC (*receiver operative characteristic*) per lo score di Ferrazzi e coll. (107) era 0.84, assai migliore rispetto a quella degli score di questi altri autori, che variava da 0.72 a 0.75. Alcazar e coll. (104)

hanno messo a punto uno score basato sulla presenza di proiezioni papillari spesse, di aree solide e di un flusso centrale, e sulle caratteristiche flussimetriche di alta PSV e di bassa RI, che in un serie di 90 masse annessiali ha dimostrato una *performance* diagnostica ancora migliore dello score di Ferrazzi e coll. (107), avendo un'area sotto la curva ROC di 0.98.

Una recente meta-analisi di 46 studi, comprendenti complessivamente 5.159 donne, ha dimostrato che la combinazione di dati morfologici ultrasonografici + dati di imaging al color Doppler ovvero la combinazione di dati morfologici ultrasonografici + dati di imaging al color Doppler + misurazione della RI avevano una affidabilità diagnostica migliore rispetto a ciascuno di questi parametri considerati singolarmente (108). Un notevole miglioramento nella diagnostica ultrasonografica delle tumefazioni annessiali sarà reso possibile dalle nuove tecnologie ecografiche tridimensionali, che consentono una attenta valutazione delle superfici interne delle pareti cistiche con visualizzazione di escrescenze non rilevabili con la metodica bidimensionale, ed una accurata definizione dell'architettura vascolare della lesione con evidenziazione dei microaneurismi, degli shunt artero-venosi e delle ramificazioni irregolari che caratterizzano la neoangiogenesi tumorale (109-111).

Nella diagnostica differenziale delle masse pelviche sono stati messi a punto dei modelli di regressione logistica basati oltre che sull'età, sullo stato menopausale e sulle caratteristiche ultrasonografiche e flussimetriche, anche sui livelli sierici del CA 125 e, talvolta, anche del CA 72.4 (112-114). Ad esempio, Schutter e coll. (114) hanno utilizzato un protocollo standard comprendente l'esame pelvico, l'ecografia transvaginale ed occasionalmente trans-addominale, il dosaggio del CA 125 (*cut-*

off = 35 U/ml) ed il dosaggio del CA 72.4 (*cut-off* = 3 U/ml) in 155 donne in postmenopausa in attesa di intervento per massa pelvica. L'accuratezza diagnostica di ognuno di questi esami singolarmente considerato era soprapponibile, oscillando dal 76% all'81%, mentre quella del modello di regressione logistica basato sui tutti questi esami era 87%.

Un notevole progresso nello screening e nella diagnostica del carcinoma ovarico potrà venire dall'identificazione e dalla validazione di nuovi marcatori tumorali, quali le kallikreine (115-118), e soprattutto dagli studi nel settore della proteomica (119, 120). Sono in corso trial prospettici sullo screening di questa neoplasia sia nella popolazione generale sia in quella ad alto rischio, tra i quali uno dei più interessanti è lo *United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)* che prevede l'arruolamento di 200.000 donne in postmenopausa. La creazione di grandi sieroteche che conservano campioni di siero di donne che successivamente svilupperanno un carcinoma ovarico, potrà fornire preziosissimo materiale per studi di proteomica disegnati per identificare nuovi biomarcatori di questa neoplasia.

La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica nucleare (RMN) hanno una scarsa utilità nella diagnostica differenziale delle tumefazioni ovariche, ma possono fornire informazioni utili sulla diffusione di un'eventuale neoplasia ovarica e sulla fattibilità della citoriduzione chirurgica (121-125).

Studi condotti con la tomografia ad emissione di positroni (*positron emission tomography, [PET]*) hanno dimostrato che l'aumentata captazione ovarica del fosfo-deossiglucosio marcato con fluoro-18 [(18)F-FDG] in postmenopausa è associata pressoché invariabilmente alla presenza di una neoplasia maligna, mentre in premenopausa può essere di natura funzionale (126). La PET non è tuttavia indicata nella valutazione preparatoria delle tumefazioni annessiali, ed è viceversa utile nel follow-up delle pazienti già trattate per carcinoma ovarico, in particolare di quelle con elevazione asintomatica del CA125 ed esami di diagnostica per immagine convenzionali negativi per ripresa di malattia (127-130).

## Comportamento terapeutico

Un forte sospetto clinico e/o ecografico di carcinoma ovarico richiede il ricorso all'intervento per l'asportazione della massa ovarica, l'accertamento istologico della sua natura, ed eventualmente per il completamento dell'exeresi chirurgica, la stadiazione intensiva (citologia peritoneale, omentectomia, biopsie peritoneali, appendicectomia, exeresi linfonodi pelvici e lombo-aortici) e la citoriduzione (131). Nelle pazienti con tumore in stadio iniziale, un trattamento adiuvante postoperatorio a base di platino è indicato in presen-

za di fattori di rischio (grado istologico G<sub>3</sub>, sottostadio Ic-IIa, istotipo a cellule chiare) (132, 133), mentre le pazienti in stadio avanzato (IIb-IV) ricevono una chemioterapia di prima linea a base di taxolo e di platino (134-137). I tumori epiteliali borderline in postmenopausa sono trattati con chirurgia demolitiva associata a stadiazione chirurgica peritoneale, mentre non è utile la linfadenectomia poiché la positività linfonodale non ha rilevanza prognostica (138, 139).

È stato a lungo discusso il comportamento clinico in presenza di una cisti semplice apparentemente non sospetta in menopausa. Mentre fino agli anni '80 l'approccio tradizionale di fronte ad un ovaio palpabile in postmenopausa era chirurgico, negli ultimi anni si è affermato un comportamento sempre più conservativo in presenza di una cisti semplice uniloculare per il suo basso rischio di malignità (140). Il reperto di una cisti con queste caratteristiche è molto comune in menopausa, come dimostrato anche da due studi autoptici (141, 142) e da molti studi clinici (143-152). In uno studio autoptico condotto su 52 donne in postmenopausa morte per causa diversa da neoplasia ginecologica o da neoplasia intraperitoneale di genesi extragenitale, gli annessi sono stati rimossi, posti in un contenitore in plastica con soluzione salina e sottoposti ad ecografia con trasduttore transvaginale 8-MHz (141). All'esame ultrasonografico, 29 (56%) delle 52 donne avevano lesioni annessiali che erano prevalentemente di tipo cistico. In dettaglio sono state identificate ecograficamente 36 cisti intra-ovariche (che istologicamente erano una cisti inclusionale in 26 casi, una cisti semplice in 5 casi, ed un cistoadenoma in un caso), 19 cisti semplici extra-ovariche, 5 lesioni solide intra-ovariche (2 fibromi, un cistoadenofibroma, un tumore di Brenner ed una calcificazione distrofica) ed una lesione solida extra-ovarica (fibroma). In un altro studio autoptico su 234 donne in postmenopausa morte per patologie non ginecologiche, sono state evidenziate 36 (15.4%) cisti ovariche (32 delle quali avevano un diametro < 5 cm) e 11 (4.7%) cisti paraovariche (142). Tutte le cisti erano benigne, ad eccezione di una che è risultata essere un cistoadenoma sieroso borderline.

Sebbene non sia stato ancora dimostrato un suo ruolo definito nello screening del carcinoma ovarico, l'ecografia transvaginale per la valutazione dell'utero e degli annessi è attualmente eseguita di routine in molte donne asintomatiche in postmenopausa, il che ha dimostrato che le cisti uniloculari semplici sono molto più frequenti di quanto si pensava, con percentuali che variano dal 2.5% al 17.4%, a seconda della diversità sia nella composizione e nella numerosità delle casistiche, sia nei criteri di definizione della cisti, soprattutto per quanto riguarda il diametro (71, 143-148) (Tab. 4). Le cisti erano bilaterali nel 3.7% dei casi nella serie di Castillo e coll. (71), nel 12% di quella di Wolf (144) e nel 17% di quella

di Valentin e Akrawi (141). La frequenza delle cisti non è influenzata dalla durata della menopausa (71, 144), mentre la terapia ormonale sostitutiva sembra ridurre l'incidenza nella menopausa precoce (153) anche se i dati su questo argomento non sono univoci (144, 149). Le percentuali di risoluzioni spontanee delle cisti descritte in letteratura variano dal 37.5% al 69.4% (71, 145, 148, 149, 150), sebbene alcune piccole serie hanno riportato percentuali di regressione più modeste (146, 147). Il rischio di malignità è inferiore all'1% (71, 143, 146-152) e l'istologia di gran lunga più frequente è il cistoadenoma sieroso che rappresenta circa l'85% dei casi (71, 146, 148, 149). Ad esempio, in un recente studio condotto su 8794 donne in postmenopausa asintomatiche sottoposte ad ecografia transvaginale di routine, Castillo e coll. (71) hanno identificato 223 (2.5%) cisti annessiali semplici in 215 donne. Complessivamente sono state sottoposte a chirurgia 45 pazienti, di cui 34 al momento della diagnosi iniziale e 11 durante il successivo follow-up, ed è stato riscontrato solo un caso di carcinoma ovarico. Centoquattro pazienti con 104 cisti sono state sottoposte a solo follow-up, che in 46 (44%) casi sono scomparse spontaneamente. Le pazienti con più rapida risoluzione della cisti erano tendenzialmente più giovani ed avevano un periodo di menopausa più breve.

In uno studio condotto per valutare il rischio di malignità in cisti ovariche < 10 cm identificate con ecografia transvaginale di screening in donne asintomatiche in postmenopausa o di età  $\geq$  50 anni, Bailey e coll. (148) hanno identificato 256 (3.3%) cisti uniloculari < 10 cm, che nel 90% dei casi erano < 5 cm. Centoventicinque (49%) di esse sono scomparse spontaneamente entro 60 giorni, e 45 delle rimanenti sono state sottoposte ad un intervento chirurgico, che ha evidenziato sempre una patologia benigna, rappresentata in 32 casi da un cistoadenoma sieroso. Nessuna delle 86 pazienti con cisti uniloculare semplice sottoposte a solo

follow-up ad intervalli di 3-6 mesi ha sviluppato carcinoma ovarico. In 250 (3.2%) donne incluse nello stesso studio sono stati identificati tumori cistici complessi con anomalie di parete o aree solide che nell'89% dei casi avevano un diametro < 5 cm. Centotrentacinque cisti sono scomparse spontaneamente entro 60 giorni, e 114 delle rimanenti sono andate incontro a chirurgia, che ha evidenziato un carcinoma ovarico in 7 casi, un carcinoma peritoneale in un caso, ed una metastasi ovarica da carcinoma mammario in un altro caso.

Analogamente, in un uno studio prospettico europeo, su donne sottoposte ad intervento chirurgico per cisti annessiali uniloculate, le lesioni anecogene prive di porzioni solide o di formazioni papillari erano di natura borderline o maligna soltanto in 3 (0.73%) dei 413 casi in premenopausa e in 4 (1.6%) dei 247 in postmenopausa, mentre le cisti ecogene contenenti parti solide o formazioni papillari erano maligne in 11 (2.1%) dei 514 casi in premenopausa e in 13 (10.0%) dei 130 (10.0%) in postmenopausa (152).

In conclusione, una cisti annessiale semplice uniloculare in postmenopausa con normali livelli di CA 125 ha un bassissimo rischio di trasformazione maligna e, specialmente, se di diametro < 5 cm, può essere seguita con esami ecografici ripetuti ad intervalli di 3-6 mesi (71, 143, 146-149, 151, 152, 154). La chirurgia dovrebbe essere limitata ai casi sintomatici o in cui vi sia una familiarità per carcinoma dell'ovaio, della mammella o del colon (150), ovvero ai casi che presentano un aumento del volume delle cisti o la comparsa di anomalie della parete in controlli ecografici successivi (148). Il rischio di malignità per una cisti provvista di aree solide o formazioni papillari sembra essere 3-6 volte superiore a quello di una cisti uniloculare anecogena, e pertanto una cisti complessa o con predominanza di parti solide, anche se di piccole dimensioni, dovrebbe essere rimossa chirurgicamente (148, 152). Se la lesione è < 10 cm, i margini sono ben distinti, non vi sono setti spessi ed il CA 125 è < 35 U/ml, l'intervento può essere eseguito per via laparoscopica, con eventuale conversione laparotomica in caso di accertata malignità (155, 156). Il ruolo della laparoscopia nel trattamento dei tumori borderline è ancora oggetto di discussione (157, 158).

TABELLA 4 - PREVALENZA DI CISTI UNILOCULARI SEMPLICI IN DONNE IN POSTMENOPAUSA ASINTOMATICHE SOTTOPOSTE AD ECOGRAFIA.

Autore	[reference]	Donne	Cisti uniloculari semplici	
Castillo	[71]	8794	223	2.5%
Wolf	[144]	149	22	14.8%
Levine	[145]	184	32	17.4%
Conway	[146]	1769	116	6.6%
Bailey	[148]	7705	256	3.3%
		18.601	649	3.5%

## Conclusioni

La presenza di una massa ovarica in perimenopausa od in postmenopausa rappresenta uno dei problemi clinici più comuni nella pratica ginecologica. La probabilità che una tumefazione annessiale sia maligna, aumenta di oltre 10 volte dalla fascia di età compresa tra 20 e 29 anni a quella tra 40 e 49 anni o tra 50 e 59 anni. Nell'ambito dei tumori maligni, i carcinomi sono di gran lunga prevalenti rispetto alle altre neopla-

sia della gonade, nelle donne oltre 40 anni e ancora di più in quelle in postmenopausa.

L'ecografia sia per via sovrapubica sia per via transvaginale è la tecnica di diagnostica per immagine più utile per la valutazione di una lesione ovarica, la cui caratterizzazione ottimale può essere ottenuta integrando le informazioni morfologiche sulle pareti e sulla struttura interna della massa con quelle fornite dal color Doppler. Il dosaggio sierico del CA 125 migliora l'accuratezza dell'ecografia nel discriminare una tumefazione annessiale maligna da una benigna, soprattutto in menopausa, mentre la TC, la RMN e la PET non sono utilizzate per questo scopo, ma per la stadiazione o il follow-up di carcinomi ovarici già accertati.

Mentre in presenza di un forte sospetto di carcinoma ovarico si procede direttamente all'intervento chirurgico per via laparotomica, è stato a lungo discusso quale sia il comportamento più razionale di fronte al frequente reperto di una cisti semplice uniloculare in una donna in menopausa. Queste lesioni, che regrediscono spontaneamente in circa il 40-70%, dei casi, hanno un rischio di malignità inferiore all'1%, e pertanto possono essere seguite con esami ecografici periodici. Viceversa una cisti complessa o con predominanza di parti solide ha un rischio di malignità 3-6 volte superiore a quello di una cisti semplice, e pertanto deve essere asportata chirurgicamente.

TABELLA 5 - CISTI UNILOCLARI SEMPLICI IN DONNE IN POSTMENOPAUSA: RISCHIO DI MALIGNITÀ.

Autore	[reference]	Cisti uniloculari semplici	Neoplasie maligne	
			n.	%
		n.	n.	%
Castillo	[71]	153	1	0.6%
Andolf	[143]	30	0	0%
Conway	[146]	116	0	0%
Aubert	[147]	36	0	0%
Bailey	[148]	256	0	0%
Modesitt	[149]	3259	10	0.3%
Kroon	[150]	83	0	0%
Pardo	[151]	182	2	1.1%
Ekerhovd	[152]	247	4*	1.6%
		4115	17	0.4%
*neoplasie borderline o maligne				

## Bibliografia

1. ANGIOLI R., BENEDETTI PANICI P., BIANCHI U., COLOMBO N., DIDIER F., DONATI S., ELEUTERI SERPERI D., IMPARATO E., JEFFERSON T., MARTIN WEDARD R. et al.: *Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico. Documento d'indirizzo. Ministero della Salute, Programma Nazionale per le linee guida.* Arti Grafiche Passoni, Milano, 2004.
2. LIN J.Y., ANGEL C., DUBESHTER B., WALSH C.J.: *Diagnoses after laparotomy for a mass in the pelvic area in women.* Surg Gynecol Obstet 176: 333-338, 1993.
3. KOONINGS P.P., CAMPBELL K., MISHILL D.R. Jr., GRIMES D.A.: *Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review.* Obstet Gynecol 74: 921-926, 1989.
4. PAUTIER P., LHOMME C., CULINE S., DUVILLARD P., MICHEL G., BIDART J.M., GERBAULET A., DROZ J.P.: *Adult granulosa-cell tumor of the ovary: a retrospective study of 45 cases.* Int J Gynecol Cancer 7: 58-65, 1997.
5. LAUSZUS F.F., PETERSEN A.C., GREISEN J., JAKOBSEN A.: *Granulosa cell tumor of the ovary: a population-based study of 37 women with stage I disease.* Gynecol Oncol 81: 456-460, 2001.
6. SAYEGH R.A., DELELLIS R., ALROY J., LECHAN R., BALL H.G.: *Masculinizing granulosa cell tumor of the ovary in a postmenopausal woman. A case report.* J Reprod Med 44: 821-825, 1999.
7. LEONARD G.D., LOW J.A., BERMAN A.W., SWAIN S.M.: *Hemoperitoneum in a postmenopausal woman.* J Natl Med Assoc 90: 317-319, 1998.
8. ROBINSON J.B., IM D.D., LOGAN L., MCGUIRE W.P., ROSENSHEIN N.B.: *Extraovarian granulosa cell tumor.* Gynecol Oncol 74: 123-127, 1999.
9. KIM S.H., PARK H.J., LINTON J.A., SHIN D.H., YANG W.I., CHUNG W.Y., KIM Y.T.: *Extraovarian granulosa cell tumor.* Yonsei Med J 42: 360-363, 2001.
10. HANSEN T.P., SORENSEN B.: *Sertoli-Leydig cell tumour of the ovary--a rare cause of virilization after menopause.* APMIS 101: 663-666, 1993.
11. TAKEUCHI S., ISHIHARA N., OHBAYASHI C., ITOH H., MARUO T.: *Stromal Leydig cell tumor of the ovary. Case report and literature review.* Int J Gynecol Pathol 18:178-182, 1999.
12. TAMPAKOUDIS P., ZAFRAKAS M., KOSTOPOULOU E., DRAGOUMIS K., TSALIKIS T., BONTIS J.: *Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with coexisting vaginal angiomyxoma: case report and review of the literature.* Eur J Gynaecol Oncol 25: 116-118, 2004.
13. BAIOCCHI G., MANCI N., ANGELETTI G., CELLENO R., FRATINI D., GILARDI G.: *Pure Leydig cell tumour (hilus cell) of the ovary: a rare cause of virilization after menopause.* Gynecol Obstet Invest 44:141-144, 1997.
14. ORNVOLD K., DETLEFSEN G.U., HORN T., RORTH M.: *Immature ovarian teratoma in a postmenopausal woman.* Acta Obstet Gynecol Scand 66: 473-476, 1987.
15. BABU M.K., KINI U.: *Choriocarcinoma of the ovary in a postmenopausal woman.* Indian J Cancer 33: 111-115, 1996.

16. DOSS B.J., JACQUES S.M., QURESHI F., CHANG C.H., CHRISTENSEN C.W., MORRIS R.T., LAWRENCE W.D.: *Immature teratomas of the genital tract in older women*. Gynecol Oncol 73: 433-438, 1999.
17. OZAKI Y., SHINDOH N., SUMI Y., KUBOTA T., KATAYAMA H.: *Choriocarcinoma of the ovary associated with mucinous cystadenoma*. Radiat Med 19: 55-59, 2001.
18. OH C., KENDLER A., HERNANDEZ E.: *Ovarian endodermal sinus tumor in a postmenopausal woman*. Gynecol Oncol 82: 392-394, 2001.
19. DOSHI J., DOSHI S., DISU S.A., SANUSI F.: *A rare primitive neuroectodermal tumour presenting unusually in a postmenopausal woman*. J Obstet Gynaecol 23: 684-685, 2003.
20. RUTGERS J.L., YOUNG R.H., SCULLY R.E.: *Ovarian yolk sac tumor arising from an endometrioid carcinoma*. Hum Pathol 18: 1296-1299, 1987.
21. HORIUCHI A., OSADA R., NAKAYAMA K., TOKI T., NIKAIIDO T., FUJII S.: *Ovarian yolk sac tumor with endometrioid carcinoma arising from endometriosis in a postmenopausal woman, with special reference to expression of alpha-fetoprotein, sex steroid receptors, and p53*. Gynecol Oncol 70:295-299, 1998.
22. KAMOI S., OHAKI Y., MORI O., OKADA S., SETO M., MATSUSHITA N., KAWAMURA T., ARAKI T.: *A case of ovarian endometrioid adenocarcinoma with yolk sac tumor component in a postmenopausal woman*. APMIS 110: 508-514, 2002.
23. LOPEZ J.M., MALPICA A., DEEVERS M.T., AYALA AG.: *Ovarian yolk sac tumor associated with endometrioid carcinoma and mucinous cystadenoma of the ovary*. Ann Diagn Pathol. 7: 300-305, 2003.
24. HANJANI P., PETERSEN R.O., LIPTON S.E., NOLTE S.A.: *Malignant mixed mesodermal tumors and carcinosarcoma of the ovary: report of eight cases and review of literature*. Obstet Gynecol Surv 38: 537-545, 1983.
25. CINEL L., TANER D., NABAEI S.B., OGUZ S., GOKMEN O.: *Ovarian fibrosarcoma with five-year survival: a case report*. Eur J Gynaecol Oncol 23: 345-346, 2002.
26. LEE H.Y., AHMED Q.: *Fibrosarcoma of the ovary arising in a fibrothecomatous tumor with minor sex cord elements. A case report and review of the literature*. Arch Pathol Lab Med 127: 81-84, 2003.
27. KUSCU E., ERKANLI S., HABERAL A., ERGIN T., OZDEMIR H., DEMIRHAN B.: *Primary ovarian leiomyosarcoma: a case report*. Eur J Gynaecol Oncol 26: 120-122, 2005.
28. VANG R., MEDEIROS L.J., WARNKE R.A., HIGGINS J.P., DEEVERS M.T.: *Ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of eight primary cases*. Mod Pathol 14: 1093-1099, 2001.
29. PERLMAN S., BEN-ARIE A., FELDBERG E., HAGAY Z.: *Non-Hodgkin's lymphoma presenting as advanced ovarian cancer--a case report and review of literature*. Int J Gynecol Cancer 15: 554-557, 2005.
30. TAKESHIMA N., HIRAI Y., YANO K., TANAKA M., YAMAUCHI K., HASUMI K.: *Ovarian metastases in endometrial carcinoma*. Gynecol Oncol 70: 183-187, 1998.
31. RENAUD M.C., PLANTE M., ROY M.: *Metastatic gastrointestinal tract cancer presenting as ovarian carcinoma*. J Obstet Gynaecol Can 25: 819-824, 2003.
32. BACHELOT A., MEDURI G., BAUDIN E., KUTTENN F., TOURAIN P.: *Hyperandrogenism in a postmenopausal woman presenting with a metastatic ileum endocrine tumor*. Fertil Steril 81: 675-678, 2004.
33. MOORE R.G., CHUNG M., GRANAI C.O., GAJEWSKI W., STEINHOFF M.M.: *Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors*. Gynecol Oncol 93: 87-91, 2004.
34. AGARWAL N., DAHIYA P., SANGWAN P.: *Leiomyosarcoma of the broad ligament mimicking as ovarian carcinoma--a case report*. Arch Gynecol Obstet 269: 55-56, 2003.
35. GIUNTOLI R.L. 2nd, BRISTOW R.E.: *Uterine leiomyosarcoma: present management*. Curr Opin Oncol 16: 324-327, 2004.
36. BARAKE H., HEYMANS O., POORTMANS M., ALLE J.L.: *Retroperitoneal leiomyosarcoma: case report and literature review*. Rev Med Brux 17: 384-388, 1996.
37. FARLEY J.H., DOUGLAS T.H., McLEOD D.G., HARRISON C.R.: *Ureteral carcinoma presenting as a complex pelvic mass in a post menopausal patient*. Gynecol Oncol 70:134-136, 1998.
38. HONDA K., ISHIKO O., WAKASA K., KAWABATA S., NISHIMURA S., OGITA S.: *Estrogen-producing ovarian mucinous cystadenomas in postmenopausal women*. Oncol Rep 7: 803-808, 2000.
39. KURIOKA H., TAKAHASHI K., OKADA M., OZAKI T., MIYAZAKI K., MARUYAMA R., YOSHIDA M.: *A case of postmenopausal endometriosis unrelated to neoplasm*. Int J Fertil Womens Med 44: 160-162, 1999.
40. BELLINA J.H., SCHENCK D.: *Large postmenopausal ovarian endometrioma*. Obstet Gynecol 96: 846, 2000.
41. PELLICANO M., MAGRI G., LACCHI L.: *A case of ovarian endometriosis in late post-menopause*. Clin Exp Obstet Gynecol 21: 57-58, 1994.
42. WEI F., JIANG Z., YAN C.: *Analysis of 20 mature ovarian cystic teratoma cases in postmenopausal women*. Chin Med J 114: 137-138, 2001.
43. LOIZZI V., CAPPUCINI F., BERMAN M.L.: *An unusual presentation of struma ovarii mimicking a malignant process*. Obstet Gynecol 100: 1111-1112, 2002.
44. FOTH D., NAWROTH F., SCHMIDT T., ORTMANN M., ROMER T.: *Bilateral ovarian fibromas and endometrial adenocarcinoma in a postmenopausal patient with growing uterine myomas*. Maturitas 39: 259-264, 2001.
45. WILLIAMS L.L., FLEISCHER A.C., JONES H.W. 3rd.: *Transvaginal color Doppler sonography and CA-125 elevation in a patient with ovarian thecoma and ascites*. Gynecol Oncol. 46: 115-118, 1992.
46. BUTTIN B.M., COHN D.E., HERZOG T.J.: *Meigs' syndrome with an elevated CA 125 from benign Brenner tumors*. Obstet Gynecol 98: 980-982, 2001.
47. PUNNONEN R., KLEMI P.J., NIKKANEN V.: *Postmenopausal endometriosis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 11: 195-200, 1980.
48. CRAMER D.W., WILSON E., STILLMAN R.J., BERGER M.J., BELISLE S., SCHIFF I., ALBRECHT B., GIBSON M., STADEL B.V., SCHOENBAUM S.C.: *The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise*. JAMA, 255: 1904-1908, 1986.
49. HEAPS J.M., NIEBERG R.K., BEREK J.S.: *Malignant neoplasms arising in endometriosis*. Obstet Gynecol 75: 1023-1028, 1990.
50. TAKAYAMA K., ZEITOUN K., GUNBY R.T., SASANO H., CARR B.R., BULUN S.E.: *Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor*. Fertil Steril 69: 709-713, 1998.

51. SESTI F., VETTRAINO G., PIETROPOLLI A., MARZIALI M., PICCIONE E.: *Vesical and vaginal recurrent endometriosis in postmenopause following estrogen replacement therapy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 118: 265-266, 2005.
52. GOUMENOU A.G., CHOW C., TAYLOR A., MAGOS A.: *Endometriosis arising during estrogen and testosterone treatment 17 years after abdominal hysterectomy: a case report*. Maturitas, 46: 239-241, 2003.
53. CHOI S.W., LEE H.N., KANG S.J., KIM H.O.: *A case of cutaneous endometriosis developed in postmenopausal woman receiving hormonal replacement*. Am Acad Dermatol, 41: 327-329, 1999.
54. BARDI M., ARNOLDI E., PIZZOCCHERO G., PEZZICA E., MATTIONI D., PEROTTI M.: *Endometrioid carcinoma in pelvic endometriosis in a postmenopausal woman with tamoxifen adjuvant therapy for breast cancer. A case report*. Eur J Gynaecol Oncol, 15: 393-395, 1994.
55. COHEN I., ALTARAS M.M., LEW S., TEPPER R., BEYTH Y., BEN-BARUCH G.: *Ovarian endometrioid carcinoma and endometriosis developing in a postmenopausal breast cancer patient during tamoxifen therapy: a case report and review of the literature*. Gynecol Oncol, 55: 443-447, 1994.
56. BUCKLEY C.H.: *Tamoxifen-associated postmenopausal endometriosis*. Histopathology, 31: 296, 1997.
57. COHEN I., BEYTH Y., SHAPIRA J., TEPPER R., FISHMAN A., CORDOBA M., BERNHEIM J., YIGAEI D., ALTARAS M.M.: *High frequency of adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen*. Gynecol Obstet Invest, 44: 200-205, 1997.
58. ISMAIL S.M., MAULIK T.G.: *Tamoxifen-associated postmenopausal endometriosis*. Histopathology, 30: 187-191, 1997.
59. OKUGAWA K., HIRAKAWA T., OGAWA S., KAKU T., NAKANO H.: *Ovarian endometrioid adenocarcinoma arising from an endometriotic cyst in a postmenopausal woman under tamoxifen therapy for breast cancer: a case report*. Gynecol Oncol, 87: 231-234, 2002.
60. BESE T., SIMSEK Y., BESE N., ILVAN S., ARVAS M.: *Extensive pelvic endometriosis with malignant change in tamoxifen-treated postmenopausal women*. Int J Gynecol Cancer, 13: 376-380, 2003.
61. McCLUGGAGE W.G., BRYSON C., LAMKI H., BOYLE D.D.: *Benign, borderline, and malignant endometrioid neoplasia arising in endometriosis in association with tamoxifen therapy*. Int J Gynecol Pathol, 19: 276-279, 2000.
62. POMPEO L., HELLER D.S., HAMEED M.R., SAMA J., CRACCHIOLO B.M.: *Unilateral chronic tuboovarian abscess secondary to ruptured colonic diverticulum presenting as a brain abscess. A case report*. J Reprod Med, 45: 145-148, 2000.
63. PROTOPAPAS A.G., DIAKOMANOLIS E.S., MILINGOS S.D., RODOLAKIS A.J., MARKAKI S.N., VLACHOS G.D., PAPADOPOULOS D.E., MICHALAS S.P.: *Tuboovarian abscesses in postmenopausal women: gynecological malignancy until proven otherwise?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 114: 203-209, 2004.
64. PROTOPAPAS A., MILINGOS S., DIAKOMANOLIS E., ELSHEIKH A., PROTOGEROU A., MAVROMMATIS K., MICHALAS S.: *Miliary tuberculous peritonitis mimicking advanced ovarian cancer*. Gynecol Obstet Invest, 56: 89-92, 2003.
65. de PERALTA M.N., DELAHOUSSEY P.M., TORNOS C.S., SILVA E.G.: *Benign retroperitoneal cysts of mullerian type: a clinicopathologic study of three cases and review of the literature*. Int J Gynecol Pathol, 13: 273-278, 1994.
66. MacDONALD S.R., LURAIN J.R., HOFF F., VARIAKOJIS D., FISHMAN D.A.: *Castleman disease presenting as a pelvic mass*. Obstet Gynecol, 87: 875-877, 1996.
67. SMIKLE C.B., LUNT C.C., HANKINS G.D.: *Clinical predictors in the evaluation of a pelvic mass*. Mil Med, 160: 233-235, 1995.
68. RULIN M.C., PRESTON A.L.: *Adnexal masses in postmenopausal women*. Obstet Gynecol, 70: 578-581, 1987.
69. FINKLER N.J., BENACERRAF B., LAVIN P.T., WOJCIECHOWSKI C., KNAPP R.C.: *Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses*. Obstet Gynecol, 72: 659-664, 1988.
70. PADILLA L.A., RADOSEVICH D.M., MILAD M.P.: *Accuracy of the pelvic examination in detecting adnexal masses*. Obstet Gynecol, 96: 593-598, 2000.
71. CASTILLO G., ALCAZAR J.L., JURADO M.: *Natural history of sonographically detected simple unilocular adnexal cysts in asymptomatic postmenopausal women*. Gynecol Oncol, 92: 965-969, 2004.
72. CAMPBELL S., ROYSTON P., BHAN V., WHITEHEAD M.I., COLLINS W.P.: *Novel screening strategies for early ovarian cancer by transabdominal ultrasonography*. Br J Obstet Gynaecol, 97: 304-311, 1990.
73. GADDUCCI A., CAPRIELLO P., FERDEGHINI M., MADRIGALI A., PUCCHETTI A., ANNICCHIARICO C., PRONTERA C., BIANCHI R., FIORETTI P.: *Pelvic ultrasound, serum CA 125 assay, CA 19.9 assay and serum CA 72.4 assay in the differential diagnosis of ovarian masses*. Cancer J, 4: 249-253, 1991.
74. MAGGIO T., GADDUCCI A., D'ADDARIO V., PECORELLI S., LISSONI A., STELLA M., ROMAGNOLO C., FEDERGHINI M., ZUCCA S., TRIO D., et al.: *Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses*. Gynecol Oncol, 54: 117-123, 1994.
75. HOLBERT R.: *Screening transvaginal ultrasonography of postmenopausal women in a private office setting*. Am J Obstet Gynecol, 170: 1699-1704, 1994.
76. SCHUTTER E.M., KENEMANS P., SOHN C., KRISTEN P., CROMBACH G., WESTERMANN R., MOBUS V., KAUFMANN M., CAFFIER H., SCHMIDT-RHODE P., et al.: *Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA 125 in postmenopausal women with a pelvic mass. An international multicenter study*. Cancer, 74: 1398-1406, 1994.
77. STRIGINI F.A., GADDUCCI A., DEL BRAVO B., FERDEGHINI M., GENAZZANI A.R.: *Differential diagnosis of adnexal masses with transvaginal sonography, color flow imaging, and serum CA 125 assay in pre- and postmenopausal women*. Gynecol Oncol, 61: 68-72, 1996.
78. FISHMAN D.A., COHEN L., BLANK S.V., SHULMAN L., SINGH D., BOZORGI K., TAMURA R., TIMOR-TRITSCH I., SCHWARTZ P.E.: *The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer*. Am J Obstet Gynecol, 192: 1214-1221, 2005.
79. PAVLIK E.J., DEPRIEST P.D., GALLION H.H., UELAND F.R., REEDY M.B., KRYSZCIO R.J., VAN NAGELL J.R. Jr.: *Ovarian volume related to age*. Gynecol Oncol, 77: 410-412, 2000.
80. BRUCHIM I., AVIRAM R., HALEVY R.S., BEYTH Y., TEPPER R.: *Contribution of sonographic measurement of ovarian volume to diagnosing ovarian tumors in postmenopausal women*. J Clin Ultrasound, 32: 107-114, 2004.
81. SASSONE A.M., TIMOR-TRITSCH I.E., ARTNER A.,

- WESTHOFF C., WARREN W.B.: *Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy*. *Obstet Gynecol*, 78: 70-76, 1991.
82. DEPRIEST P.D., SHENSON D., FRIED A., HUNTER J.E., ANDREWS S.J., GALLION H.H., PAVLIK E.J., KRYSZCIO R.J., VAN NAGELL J.R. Jr.: *A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 51: 7-11, 1993.
83. LERNER J.P., TIMOR-TRITSCH I.E., FEDERMAN A., ABRAMOVICH G.: *Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system*. *Am J Obstet Gynecol*, 170: 81-85, 1994.
84. JACOBS I., BAST R.C. jr.: *The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature*. *Hum Reprod*, 4: 1-12, 1989.
85. GADDUCCI A., FERDEGHINI M., PRONTERA C., MORETTI L., MARIANI G., BIANCHI R., FIORETTI P.: *The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis*. *Gynecol Oncol*, 44: 147-154, 1992.
86. GADDUCCI A., COSIO S., CARPI A., NICCOLINI A., GENAZZANI A.R.: *Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer*. *Biomed Pharmacother*, 58: 24-38, 2004.
87. NGUYEN H.N., JACOBSON A., PATINO-PAUL R.: *New reference levels for CA125 in pre- and postmenopausal women*. *Prim. Care Update Ob Gyns*, 5: 157, 1998.
88. RUBIN J., ROCKEY D.C.: *Cirrhotic ascites, ovarian carcinoma, and CA-125*. *South Med J*, 92: 248-250, 1999.
89. CAMCI C., BUYUKBERBER S., TARAKCIOGLU M., ADAM S.M., CAMCI C., TURK H.M., BUYUKBERBER N., BALAT O.: *The effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on serum CA-125 levels*. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 472-474.
90. TODO Y., SAKURAGI N., NISHIDA R., YAMADA T., EBINA Y., YAMAMOTO R., FUJIMOTO S.: *Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma*. *Am J Obstet Gynecol*, 188: 1265-1272, 2003.
91. BENDER D.P., SOROSKY J.I., BULLER R.E., SOOD A.K.: *Serum CA 125 is an independent prognostic factor in cervical adenocarcinoma*. *Am J Obstet Gynecol*, 189: 113-117, 2003.
92. WEBB A., SCOTT-MACKIE P., CUNNINGHAM D., NORMAN A., ANDREYEV J., O'BRIEN M., BENSTED J.: *The prognostic value of serum and immunohistochemical tumour markers in advanced gastric cancers*. *Eur J Cancer*, 32: 63-68, 1996.
93. SJOVALL K., NILSSON B., EINHORN N.: *The significance of serum CA 125 elevation in malignant and nonmalignant diseases*. *Gynecol Oncol*, 85: 175-178, 2002.
94. POMA P.A.: *CA 125 elevation in breast cancer: a case report and review of the literature*. *Breast J*, 10: 146-149, 2004.
95. DILEK I., AYAKTA H., DEMIR C., MERAL C., OZTURK M.: *CA 125 levels in patients with non-Hodgkin lymphoma and other hematologic malignancies*. *Clin Lab Haematol*, 27: 51-55, 2005.
96. JEYARAJAH A.R., IND T.E., MacDONALD N., SKATES S., ORAM D.H., JACOBS I.J.: *Increased mortality in postmenopausal women with serum CA125 elevation*. *Gynecol Oncol*, 73: 242-246, 1999.
97. MORGANTE G., LA MARCA A., DITTO A., DE LEO V.: *Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses*. *Br J Obstet Gynaecol*, 106: 524-527, 1999.
98. ACOG Committee Opinion on Gynecologic Practice: *The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 87: 237-239, 2002.
99. IM S.S., GORDON A.N., BUTTIN B.M., LEATH C.A. 3rd, GOSTOUT B.S., SHAH C., HATCH K.D., WANG J., BERMAN M.L.: *Validation of referral guidelines for women with pelvic masses*. *Obstet Gynecol*, 105: 35-41, 2005.
100. BROMLEY B., GOODMAN H., BENACERRAF B.R.: *Comparison between sonographic morphology and Doppler waveform for the diagnosis of ovarian malignancy*. *Obstet Gynecol*, 83: 434-437, 1994.
101. KURJAK A., KUPESIC S., SIMUNIC V.: *Ultrasonic assessment of the peri- and postmenopausal ovary*. *Maturitas*, 41: 245-254, 2002.
102. UELAND F.R., DEPRIEST P.D., PAVLIK E.J., KRYSZCIO R.J., VAN NAGELL J.R. Jr.: *Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography*. *Gynecol Oncol*, 91: 46-50, 2003.
103. GUERRIERO S., ALCAZAR J.L., COCCIA M.E., AJOSSA S., SCARSELLI G., BOI M., GERADA M., MELIS G.B.: *Doppler sonography for the diagnosis of adnexal malignancies: results of a multicenter European Study*. *J Ultrasound Med*, 21: 1105-1111, 2002.
104. ALCAZAR J.L., MERCE L.T., LAPARTE C., JURADO M., LOPEZ-GARCIA G.: *A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses*. *Am J Obstet Gynecol*, 188: 685-692, 2003.
105. BROWN D.L., DOUBILET P.M., MILLER F.H., FRATES M.C., LAING F.C., DISALVO D.N., BENSON C.B., LERNER M.H.: *Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating gray-scale and Doppler sonographic features*. *Radiology*, 208: 103-110, 1998.
106. BUY J.N., GHOSAIN M.A., HUGOL D., HASSEN K., SCIOT C., TRUC J.B., POITOUT P., VADROT D.: *Characterization of adnexal masses: combination of color Doppler and conventional sonography compared with spectral Doppler analysis alone and conventional sonography alone*. *Am J Roentgenol*, 166: 385-393, 1996.
107. FERRAZZI E., ZANETTA G., DORDONI D., BERLANDA N., MEZZOPANE R., LISSONI A.A.: *Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 10: 192-197, 1997.
108. KINKEL K., HRICAK H., LU Y., TSUDA K., FILLY R.A.: *US characterization of ovarian masses: a meta-analysis*. *Radiology*, 217: 803-811, 2000.
109. COHEN L.S., ESCOBAR P.F., SCHARM C., GLIMCO B., FISHMAN D.A.: *Three-dimensional power Doppler ultrasound improves the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction*. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 40-48.
110. PAN H.A., CHENG Y.C., LI C.H., WU M.H., CHANG F.M.: *Ovarian stroma flow intensity decreases by age: a three-dimensional power doppler ultrasonographic study*. *Ultrasound Med Biol*, 28: 425-430, 2002.
111. KURJAK A., KUPESIC S., SPARAC V., PRKA M., BEKAVAC I.: *The detection of stage I ovarian cancer by three-dimensional sonography and power Doppler*. *Gynecol Oncol*, 90: 258-264, 2003.
112. TIMMERMAN D., VERRELST H., BOURNE T.H., DE

- MOOR B., COLLINS W.P., VERGOTE I., VANDEWALLE J.: *Artificial neural network models for the preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 13: 17-25, 1999.
113. ASLAM N., BANERJEE S., CARR J.V., SAVVAS M., HOOPER R., JURKOVIC D.: *Prospective evaluation of logistic regression models for the diagnosis of ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 96: 75-80, 2000.
114. SCHUTTER E.M., SOHN C., KRISTEN P., MOBUS V., CROMBACH G., KAUFMANN M., CAFFIER H., KREIENBERG R., VERSTRAETEN A.A., KENEMANS P.: *Estimation of probability of malignancy using a logistic model combining physical examination, ultrasound, serum CA 125, and serum CA 72-4 in postmenopausal women with a pelvic mass: an international multicenter study*. *Gynecol Oncol*, 69: 56-63, 1998.
115. DIAMANDIS E.P., YOUSEF G.M., SOOSAIPILLAI A.R., BUNTING P.: *Human kallikrein 6 (zymel/protease M/neurosin): a new serum biomarker of ovarian carcinoma*. *Clin Biochem*, 33: 579-583, 2000.
116. DIAMANDIS E.P., SCORILAS A., FRACCHIOLI S., VAN GRAMBEREN M., DE BRUIJN H., HENRIK A., SOOSAIPILLAI A., GRASS L., YOUSEF G.M., STENMAN U.H., et al.: *Human kallikrein 6 (hK6): a new potential serum biomarker for diagnosis and prognosis of ovarian carcinoma*. *J Clin Oncol*, 21: 1035-1043, 2003.
117. LUO L.Y., KATSAROS D., SCORILAS A., FRACCHIOLI S., BELLINO R., VAN GRAMBEREN M., DE BRUIJN H., HENRIK A., STENMAN U.H., MASSOBRIO M., et al.: *The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis*. *Cancer Res*, 63: 807-811, 2003.
118. DIAMANDIS E.P., OKUI A., MITSUI S., LUO L.Y., SOOSAIPILLAI A., GRASS L., NAKAMURA T., HOWARTH D.J., YAMAGUCHI N.: *Human kallikrein 11: a new biomarker of prostate and ovarian carcinoma*. *Cancer Res*, 62: 295-300, 2002.
119. JACOBS I.J., MENON U.: *Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer*. *Mol Cell Proteomics*, 3: 355-366, 2004.
120. ZHANG Z., BAST R.C. Jr., YU Y., LI J., SOKOLL L.J., RAI A.J., ROSENZWEIG J.M., CAMERON B., WANG Y.Y., MENG X.Y., et al.: *Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for the detection of early stage ovarian cancer*. *Cancer Res*, 64: 5882-5890, 2004.
121. TOGASHI K.: *Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI*. *Eur Radiol*, 13: 87-104, 2003.
122. de SOUZA N.M., O'NEILL R., McINDOE G.A., DINA R., SOUTTER W.P.: *Borderline tumors of the ovary: CT and MRI features and tumor markers in differentiation from stage I disease*. *AJR Am J Roentgenol*, 184: 999-1003, 2005.
123. QAYYUM A., COAKLEY F.V., WESTPHALEN A.C., HRIKAK H., OKUNO W.T., POWELL B.: *Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 96: 301-306, 2005.
124. KIM H.J., KIM J.K., CHO K.S.: *CT features of serous surface papillary carcinoma of the ovary*. *AJR Am J Roentgenol*, 183: 1721-1724, 2004.
125. DOWDY S.C., MULLANY S.A., BRANDT K.R., HUPPERT B.J., CLIBY W.A.: *The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma*. *Cancer*, 101: 346-352, 2004.
126. LERMAN H., METSER U., GRISARU D., FISHMAN A., LIEVSHITZ G., EVEN-SAPIR E.: *Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT*. *Nucl Med*, 45: 266-271, 2004.
127. SIRONI S., MESSA C., MANGILI G., ZANGHERI B., ALETTI G., GARAVAGLIA E., VIGANO R., PICCHIO M., TACCAGNI G., MASCHIO A.D., FAZIO F.: *Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings*. *Radiology*, 233: 433-440, 2004.
128. GRISARU D., ALMOG B., LEVINE C., METSER U., FISHMAN A., LERMAN H., LESSING J.B., EVEN-SAPIR E.: *The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies*. *Gynecol Oncol*, 94: 6804, 2004.
129. KAWAHARA K., YOSHIDA Y., KUROKAWA T., SUZUKI Y., NAGAHARA K., TSUCHIDA T., OKAZAWA H., FUJIBAYASHI Y., YONEKURA Y., KOTSUJI F.: *Evaluation of positron emission tomography with tracer 18-fluorodeoxyglucose in addition to magnetic resonance imaging in the diagnosis of ovarian cancer in selected women after ultrasonography*. *J Comput Assist Tomogr*, 28: 505-516, 2004.
130. HAVRILESKY L.J., KULASINGAM S.L., MATCHAR D.B., MYERS E.R.: *FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 97:183-191, 2005.
131. HOSKINS W.J.: *Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer*. *Cancer*, 71 (Suppl.): 1534-1540, 1993.
132. COLOMBO N., GUTHRIE D., CHIARI S., PARMAR M., QIAN W., SWART A.M., TORRI V., WILLIAMS C., LISSONI A., BONAZZI C.: *International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 95: 125-132, 2003.
133. TRIMBOS J.B., TIMMERS P.: *Chemotherapy for early ovarian cancer*. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 43-48.
134. NEIJT J.P., ENGELHOLM S.A., TUXEN M.K., SORENSEN P.G., HANSEN M., SESSA C., de SWART C.A., HIRSCH E.R., LUND B., VAN HOUWELINGEN H.C.: *Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 18: 3084-3092, 2000.
135. OZOLS R.F.: *Paclitaxel (taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer*. *Semin. Oncol*, 27 (suppl. 7): 3-7, 2000.
136. du BOIS A., LUCK H.J., MEIER W., ADAMS H.P., MOBUS V., COSTA S., BAUKNECHT T., RICHTER B., WARM M., SCHRODER W., et al.: *A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/ paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 95: 1309-1329, 2003.
137. McGUIRE W.P. 3rd, MARKMAN M.: *Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care*. *Br J Cancer*, 89 (Suppl 3): S3-8, 2003.
138. BELL D.A., LONGACRE T.A., PRAT J., KOHN E.C., SLOW R.A., ELLENSON L.H., MALPICA A., STOLER M.H., KURMAN R.J.: *Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives*. *Hum Pathol*, 35: 934-948, 2004.
139. CAMATTE S., MORICE P., THOURY A., FOURCHOTTE V., PAUTIER P., LHOMME C., DUVILLARD P., CASTAIGNE D.: *Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases*. *Eur J Cancer*, 40: 1842-1849, 2004.

140. GOLDSTEIN S.R.: *Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved*. Am J Obstet Gynecol, 175: 1498-1501, 1996.
141. VALENTIN L., SKOOG L., EPSTEIN E.: *Frequency and type of adnexal lesions in autopsy material from postmenopausal women: ultrasound study with histological correlation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 22: 284-289, 2003.
142. DORUM A., BLOM G.P., EKERHOVD E., GRANBERG S.: *Prevalence and histologic diagnosis of adnexal cysts in postmenopausal women: an autopsy study*. Am J Obstet Gynecol, 192: 48-54, 2005.
143. ANDOLF E., JORGENSEN C.: *Simple adnexal cysts diagnosed by ultrasound in postmenopausal women*. J Clin Ultrasound, 16: 301-303, 1988.
144. WOLF S.I., GOSINK B.B., FELDESMAN M.R., LIN M.C., STUENKEL C.A., BRALY P.S., PRETORIUS D.H.: *Prevalence of simple adnexal cysts in postmenopausal women*. Radiology, 180: 65-71, 1991.
145. LEVINE D., GOSINK B.B., WOLF S.I., FELDESMAN M.R., PRETORIUS D.H.: *Simple adnexal cysts: the natural history in postmenopausal women*. Radiology, 184: 653-659, 1992.
146. CONWAY C., ZALUD I., DILENA M., MAULIK D., SCHULMAN H., HALEY J., SIMONELLI K.: *Simple cyst in the postmenopausal patient: detection and management*. J Ultrasound Med, 17: 369-372, 1998.
147. AUBERT J.M., ROMBAUT C., ARGACHA P., ROMERO F., LEIRA J., GOMEZ-BOLEA F.: *Simple adnexal cysts in postmenopausal women: conservative management*. Maturitas, 30: 51-54, 1998.
148. BAILEY C.L., UELAND F.R., LAND G.L., DEPRIEST P.D., GALLION H.H., KRYSICIO R.J., VAN NAGELL J.R. Jr.: *The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age*. Gynecol Oncol, 69: 3-7, 1998.
149. MODESITT S.C., PAVLIK E.J., UELAND F.R., DEPRIEST P.D., KRYSICIO R.J., van NAGELL J.R. Jr.: *Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter*. Obstet Gynecol, 102: 594-599, 2003.
150. KROON E., ANDOLF E.: *Diagnosis and follow-up of simple ovarian cysts detected by ultrasound in postmenopausal women*. Obstet Gynecol, 85: 211-214, 1995.
151. PARDO J., KAPLAN B., LEVAVI H., NITKE S., MASHIA-CH R., NERI A.: *Conservative management of postmenopausal pelvic echo-free findings--preliminary results*. Maturitas, 23: 279-283, 1996.
152. 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, 184: 48-54, 2001.
153. BAR-HAVA I., ORVIETO R., VARDIMON D., MANOR Y., WEISSMAN A., NELINGER R., BEN-RAFAEL Z.: *Ovarian cysts and cyclic hormone replacement therapy: is there an association?* Acta Obstet Gynecol Scand, 76: 563-566, 1997.
154. DRAKE J.: *Diagnosis and management of the adnexal mass*. Am Fam Physician, 57: 2471-2476, 1998.
155. DOTTINO P.R., LEVINE D.A., RIPLEY D.L., COHEN C.J.: *Laparoscopic management of adnexal masses in premenopausal and postmenopausal women*. Obstet Gynecol, 93: 223-228, 1999.
156. PARKER W.H., LEVINE R.L., HOWARD F.M., SANSONE B., BEREK J.S.: *Management of selected adnexal masses in postmenopausal women by operative laparoscopy- A Multicentered Study*. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 1: S27, 1994.
157. CAMATTE S., MORICE P., ATALLAH D., THOURY A., PAUTIER P., LHOMME C., DUVILLARD P., CASTAIGNE D.: *Clinical outcome after laparoscopic pure management of borderline ovarian tumors: results of a series of 34 patients*. Ann Oncol, 15: 605-609, 2004.
158. MANEO A., VIGNALI M., CHIARI S., COLOMBO A., MANGIONI C., LANDONI F.: *Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy?* Gynecol Oncol, 94: 387-392, 2004.