

PATRÍCIA ANDRÉIA RODRIGUES FERREIRA<sup>1</sup>LUIS FELIPE TRINCAS ASSAD SALLUM<sup>1</sup>LUIS OTÁVIO SARIAN<sup>1</sup>LILIANA A. LUCCI DE ANGELO ANDRADE<sup>2</sup>SOPHIE DERCHAIN<sup>1</sup>

# Carcinoma de ovário seroso e não seroso: tipo histológico em relação ao grau de diferenciação e prognóstico

*Serous and non-serous ovarian carcinoma: histological tumor type as related to the grade of differentiation and disease prognosis*

## Artigo Original

### Palavras-chave

Neoplasias ovarianas/classificação  
Neoplasias ovarianas/patologia  
Neoplasias por tipo histológico  
Carcinoma/classificação  
Gradação de tumores  
Taxa de sobrevivida  
Prognóstico

### Keywords

Ovarian neoplasms/classification  
Ovarian neoplasms/pathology  
Neoplasms by histologic type  
Carcinoma/classification  
Neoplasms grading  
Survival rate  
Prognosis

### Resumo

**OBJETIVO:** Comparar as características clinicopatológicas de mulheres com carcinoma seroso e não seroso de ovário e identificar os fatores associados à sobrevivida. **MÉTODOS:** Foram incluídas, neste estudo de coorte reconstituída, 152 mulheres com carcinoma de ovário, atendidas entre 1993 e 2008 e seguidas até 2010, nas quais o tipo histológico foi claramente estabelecido: 81 pacientes com carcinoma seroso e 71 pacientes com tumores não serosos (17 com carcinoma endometriode, 44 com carcinoma mucinoso e 10 com carcinoma de células claras). Foram calculados os *odds ratios* (OR) brutos e os OR ajustados com os respectivos intervalos de confiança (IC95%) para as características clínicas e patológicas, comparando tumores serosos e não serosos. Foram calculados os *Hazard Ratios* (HR) com os respectivos IC95% em relação à sobrevivida geral, para as variáveis clínicas e patológicas. **RESULTADOS:** Comparando os tipos seroso e não seroso, na análise univariada, os tumores serosos foram mais frequentes na pós-menopausa e eram predominantemente carcinomas de alto grau histológico (G2 e G3), em estádios avançados, com CA125>250 U/mL e citologia peritoneal positiva. Após regressão múltipla, apenas o alto grau histológico se manteve associado com tumores serosos (OR ajustado 1,5, 1; IC95% 2,9–77,9). Observamos 58 óbitos pela doença. O tipo histológico (seroso ou não seroso) não esteve associado com a sobrevivida (HR 0,4; IC95% 0,1–1,1). Mulheres com idade de 50 anos ou menos (HR 0,4; IC95% 0,1–0,9) e aquelas que estavam em menacme (HR 0,3; IC95% 0,1–0,9) tiveram maior sobrevivida quando comparadas, respectivamente, àquelas com idade acima de 50 anos e na menopausa. Carcinomas de alto grau histológico (G2 e G3) ( $p<0,01$ ), estágio II a IV ( $p<0,008$ ) e citologia peritoneal positiva ( $p<0,001$ ) estiveram significativamente relacionados com pior prognóstico. O nível sérico de CA125 e a presença de ascite não se relacionaram com a sobrevivida. A sobrevivida foi menor quando a doença foi diagnosticada em estágios II a IV em comparação àquela das mulheres diagnosticadas no estágio I (*log-rank*  $p<0,01$ ) independentemente do tipo histológico (seroso ou não seroso). **CONCLUSÕES:** A proporção de carcinomas de alto grau histológico (G2 ou G3) foi significativamente maior entre os carcinomas serosos comparados com não serosos. O tipo histológico seroso ou não seroso não esteve associado à sobrevivida total.

### Abstract

**PURPOSE:** To compare the clinical-pathological features of women with serous and non-serous ovarian tumors and to identify the factors associated with survival. **METHODS:** In this reconstructed cohort study, 152 women with ovarian carcinoma, who attended medical consultations between 1993 and 2008 and who were followed-up until 2010 were included. The histological type was clearly established for all women: 81 serous carcinomas and 71 non-serous tumors (17 endometrioid, 44 mucinous and 10 clear cell carcinomas). The crude and adjusted odds ratios (OR), with the respective 95% confidence intervals (95%CI), were calculated for the clinical and pathological features, comparing serous and non-serous histological types. The Hazard Ratios (HR) with 95%CI was calculated for overall survival, considering the clinical and pathological features. **RESULTS:** Comparison of serous to non-serous tumor types by univariate analysis revealed that serous tumors were more frequently found in postmenopausal women, and were predominantly high histological grade (G2 and G3), advanced stage, with CA125>250 U/mL, and with positive peritoneal cytology.

### Correspondência

Sophie Derchain

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas  
Universidade Estadual de Campinas – Caixa postal 6111  
CEP: 13083-970  
Campinas (SP), Brasil

### Recebido

08/03/2012

### Aceito com modificações

09/04/2012

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

After multivariate regression, the only association remaining was that of high histological grade with serous tumors (adjusted OR 15.1; 95%CI 2.9–77.9). We observed 58 deaths from the disease. There was no difference in overall survival between women with serous carcinoma and women with non-serous carcinoma (HR 0.4; 95%CI 0.1 – 1.1). It was observed that women aged 50 years or less (HR 0.4; 95%CI 0.1–0.9) and those who were in menarche (HR 0.3; 95%CI 0.1–0.9) had a longer survival compared respectively to those above 50 years of age and menopausal. High histological grade (G2 and G3) ( $p < 0.01$ ), stages II–IV ( $p < 0.008$ ) and positive cytology ( $p < 0.001$ ) were significantly associated with worse prognosis. CA125 and the presence of ascites did not correlate with survival. Survival was poor when the disease was diagnosed in stages II to IV and compared to stage I (log-rank  $p < 0.01$ ) regardless of histological type (serous and non-serous). **CONCLUSIONS:** The proportion of high histological grade (G2 and G3) was significantly higher among serous than non-serous carcinomas. Serous and non-serous histological types were not related to overall survival.

## Introdução

Embora o câncer de ovário não seja a neoplasia mais prevalente entre as mulheres, ele é o mais letal dos cânceres ginecológicos. Estima-se aproximadamente 200 mil casos novos a cada ano mundialmente. Nos Estados Unidos da América, é a segunda neoplasia ginecológica mais comum, sendo a quinta causa de morte por câncer em mulheres<sup>1</sup>. No Brasil, sua incidência varia conforme as diferentes regiões, sendo que em Porto Alegre e São Paulo a sua incidência supera a dos países industrializados (11/100.000)<sup>2,3</sup>. Entre as neoplasias ovarianas malignas, as de origem epitelial são as mais frequentes, e são classificadas conforme o tipo celular: seroso, mucinoso, endometrióide, de células claras, de células transicionais e indiferenciados<sup>4,5</sup>.

Os carcinomas serosos são os mais comuns, correspondem a aproximadamente 80 a 85% dos carcinomas do ovário, sendo bilaterais em até 25% dos casos. Existem dois diferentes tipos de carcinomas serosos de ovário: o carcinoma seroso bem diferenciado, ou de baixo grau, eventualmente associado a áreas de tumor *borderline* e adenoma. Esse tumor costuma ter progressão lenta e bom prognóstico. Porém, mais frequentemente, o carcinoma seroso se apresenta com alto grau histológico, com acentuada atipia celular, arquitetura papilífera, áreas em arranjo glandular, cribriforme, microcístico, sólido ou trabecular, sendo geralmente diagnosticado em estádios avançados e com evolução desfavorável<sup>4,6</sup>. Recentemente, alguns autores têm postulado que o carcinoma seroso de ovário seria originado a partir do carcinoma seroso intraepitelial da tuba de Falópio, cujas células se implantariam no ovário. A implantação direta de células do epitélio das fímbrias da tuba para a superfície do ovário, em áreas de epitélio roto pela ovulação, formaria cistos de inclusão, com posterior transformação para carcinoma seroso de baixo ou alto grau histológico<sup>7,8</sup>.

Os outros tipos histológicos de carcinoma de ovário são mais raros. Estudos recentes demonstram que os carcinomas mucinosos do ovário são raros, correspondendo a menos de 5% dos carcinomas<sup>8</sup>. São geralmente bem diferenciados e diagnosticados em estágio inicial.

Os carcinomas endometrioides (10%) e de células claras (5%) também são frequentemente diagnosticados em estádios iniciais. O carcinoma de células transicionais é raro e se assemelha ao carcinoma urotelial das vias urinárias e, por definição, não deve apresentar áreas típicas de tumor de Brenner benigno<sup>9</sup>. Finalmente, são classificadas como carcinoma indiferenciado as neoplasias sem nenhuma diferenciação histológica, em arranjo sólido predominante<sup>4,10</sup>.

A classificação morfológica dos carcinomas de ovário não é simples e a concordância interobservador é relativamente baixa. Com o emprego de estudos moleculares foi observado que os vários tipos histológicos podem ser encarados como entidades distintas, com diferentes vias de patogênese, distinto comportamento biológico e resposta ao tratamento<sup>4</sup>. Estudos recentes sugerem uma correlação entre o tipo histológico, estágio ao diagnóstico e prognóstico e, embora as mulheres com carcinoma de ovário sejam tratadas de forma similar, a evolução da doença e sua resposta ao tratamento podem variar<sup>10,11</sup>. É muito provável que as estatísticas desfavoráveis dos pacientes com carcinoma do ovário reflitam o pouco conhecimento na origem e comportamento dessa doença.

Não existe consenso na literatura em relação ao papel do tipo histológico como fator prognóstico independente de sobrevida em mulheres com carcinoma de ovário<sup>12,13</sup>. Sabe-se que o estágio ao diagnóstico, grau histológico, volume residual do tumor após primeira cirurgia estão associados à sobrevida<sup>14,15</sup>. Existem relatos nos quais os tumores serosos mostraram prognóstico menos favorável quando comparados a outros tipos histológicos<sup>16</sup>. Assim, o objetivo deste estudo foi comparar as características clinicopatológicas dos carcinomas serosos e não serosos de ovário e identificar os fatores associados à sobrevida.

## Métodos

Este é um estudo de coorte com coleta retrospectiva, para o qual foram selecionadas as mulheres submetidas à cirurgia por carcinoma de ovário no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Centro de Atenção

Integral a Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Foram selecionadas as mulheres operadas no período de 1993 a 2008, e o seguimento foi avaliado até dezembro de 2010. Foram incluídos no estudo os casos em que os blocos de parafina correspondentes às lâminas da histologia estavam disponíveis e cujos prontuários estavam completos para obtenção dos dados clínicos. Todas as análises histológicas foram realizadas em material coletado antes da realização de tratamentos sistêmicos (quimioterapia). Foram identificadas 172 mulheres com diagnóstico histológico confirmado de carcinoma primário de ovário. Todas as lâminas foram coradas com hematoxilina e eosina e foram revisadas pelo mesmo patologista ginecológico, que classificou as lesões histologicamente, segundo a classificação da OMS<sup>10</sup>. Incluímos exclusivamente os casos cuja avaliação histológica permitisse a classificação precisa em um tipo histológico específico. Foram estudadas 152 mulheres nas quais o tipo histológico foi claramente estabelecido: 81 pacientes com carcinoma seroso e 71 pacientes com tumores não serosos (17 com carcinoma endometriode, 44 com carcinoma mucinoso e 10 com carcinoma de células claras).

Os dados clínicos foram obtidos dos prontuários médicos: idade, estado menopausal, tipo histológico, grau histológico, estágio da doença, níveis séricos de CA125, presença de ascite, tipo de cirurgia realizada e realização de quimioterapia adjuvante. A idade foi calculada em anos completos no momento da cirurgia. O grau histológico foi classificado em grau 1 ou tumores bem diferenciados e graus 2 e 3, tumores moderadamente e pouco diferenciados, respectivamente. Para análise estatística, tumores graus 2 e 3 foram agrupados como tumores de alto grau, segundo a sugestão de Ayhan et al.<sup>6</sup>. O estágio patológico foi classificado de acordo com o estágio da FIGO<sup>17</sup>. Os níveis séricos de CA 125 foram avaliados antes da cirurgia e classificados em unidades internacionais por mililitro. Foram classificados em valores menores ou maiores de 250 U/mL, baseado na mediana dos valores.

A cirurgia realizada foi classificada em cirurgia de estadiamento para mulheres com doença restrita ao ovário e citorrredutora em pacientes com doença avançada. A citorredução foi considerada ótima quando houve doença residual menor que um centímetro nas pacientes com doença avançada. Pacientes com doença residual maior que um centímetro e aquelas com doença não passível de ressecção foram agrupadas como citorredução subótima. A citologia foi realizada no líquido ascítico ou no lavado peritoneal. A presença de ascite foi avaliada com ultrassonografia, tomografia computadorizada e na cirurgia. A

quimioterapia foi realizada de acordo com protocolo do serviço, incluindo esquemas com carboplatina associada à ciclofosfamida ou taxol.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa *R Environment for Statistical Computing (R Environment)*<sup>18</sup>. A significância estatística foi estabelecida em 5% ( $p=0,05$ ) e os intervalos de confiança em 95% (IC95%). Foram inicialmente calculados os *odds ratios* (OR) brutos e respectivos intervalos de confiança para as características clínicas e patológicas, comparando tumores serosos e não serosos. A seguir, foi elaborado um modelo de regressão logística multivariada, para as mesmas características clinicopatológicas e derivados os OR ajustados. A sobrevida total foi calculada considerando o intervalo de tempo desde o diagnóstico cirúrgico até o óbito ou último contato com a paciente. O estado da paciente ao último contato foi referido como vivo ou óbito segundo informações do prontuário médico. A média de seguimento deste grupo de mulheres foi de 42 meses, (mínimo-máximo 17–60 meses).

O cálculo do tamanho amostral para o modelo de sobrevida exigia uma amostra de 105 mulheres. Com isso, pudemos elaborar um modelo multivariado de *Cox Proportional Hazards*, a partir do qual foram calculados os *Hazard Ratios* (HR) com os respectivos IC95% para as variáveis clínicas e patológicas em relação à sobrevida total. Por fim, foi elaborado um gráfico de sobrevida total, comparando mulheres nos seguintes grupamentos: a) tumores não serosos estágio I, b) tumores serosos estágio I, c) tumores não serosos estádios II a IV e d) tumores serosos estádios II a IV. As respectivas curvas foram comparadas pelo teste de Log-rank.

## Resultados

As características clinicopatológicas das pacientes em função dos tipos histológicos dos tumores estão descritas na Tabela 1. Entre as 81 mulheres com carcinoma seroso, 57 (70,3%) tinham mais que 50 anos, o que ocorria com 38 (54,3%) daquelas com carcinoma não seroso (OR bruto 0,7; IC95% 0,3–1,6). Sessenta e quatro mulheres com carcinoma seroso (80%) e 42 com carcinoma não seroso (60%) estavam na menopausa (OR bruto 0,4; IC95% 0,2–1,0). Após regressão logística multivariada, não se observou diferença significativa relacionada à idade ou ao estado reprodutivo (antes ou após a menopausa). Mulheres com carcinoma seroso apresentaram prevalência significativamente maior de graus histológicos 2 e 3 (74 casos: 92,5%), comparada aos não serosos (35 casos: 49,3%) (OR ajustado 15,1; IC95% 2,9–77,9). Quanto ao estágio ao diagnóstico, 66 (81,5%) mulheres com carcinoma seroso apresentaram doença em estádios II a IV, comparado a 30 (42,3%) mulheres com carcinoma

**Tabela 1.** Distribuição das mulheres com carcinoma do ovário de tipos histológicos seroso e não seroso, segundo as características clinicopatológicas

Características clinicopatológicas	Tipo histológico				OR bruto	IC95%	OR ajustado	IC95%
	Seroso		Não seroso					
	n	%	n	%				
<b>Idade em anos completos</b>								
Mais que 50 anos	57	70,3	38	54,3	Referência		Referência	
50 anos ou menos	23	23,7	32	45,7	0,7	0,3–1,6	2,2	0,6–8,3
Ignorado	1		1					
Media(±DP)	55	±12	53	±14				
<b>Estado menopausal</b>								
Pós-menopausa	64	80	42	60	Referência		Referência	
Pré-menopausa	16	20	28	40	0,4	0,2–1,0	0,4	0,1–1,9
Ignorado	1		1					
<b>Grau histológico</b>								
I	6	7,5	36	50,7	Referência		Referência	
2–3	74	92,5	35	49,3	18,0	4,9–66,2	15,1	2,9–77,9
Ignorado	1							
<b>Estádio</b>								
I	15	18,5	41	57,7	Referência		Referência	
II–IV	66	81,5	30	42,3	7,9	3,2–19,7	2,7	0,7–10,7
<b>CA 125</b>								
<250 U/mL	31	40,8	41	67,2	Referência		Referência	
>250 U/mL	45	59,2	20	32,8	3,8	1,7–8,7	1,2	0,4–4,0
Ignorado	5		10					
Media(±DP)	2377,37	±5695	747,47	±2470				
<b>Citologia</b>								
Negativa	34	56,7	46	75,4	Referência		Referência	
Positiva	26	43,3	15	24,6	8,7	3,2–23,9	1,1	0,3–3,7
Ignorado	21		10					
<b>Ascite</b>								
Não	35	46,7	44	65,7	Referência		Referência	
Sim	40	53,3	23	34,3	1,9	0,9–4,4	0,4	0,1–1,6
Ignorado	6		1					
<b>Cirurgia</b>								
Estádio I	15	18,5	41	57,7	Referência			
Citorredução ótima	23	28,4	12	16,9	6,9	2,2–21,4	0,6	0,2–2,5
Citorredução subótima	43	53,1	18	25,4	NC	NC	NC	NC
<b>Quimioterapia</b>								
Estádio I	15	18,5	41	57,7	Referência			
Estádio II–IV–Não	7	8,6	3	4,2	3,8	1,7–8,7	1,6	0,2–17,2
Estádio II–IV–Sim	59	72,8	27	38,1	NC	NC	NC	NC
<b>Total</b>	81	53,3	71	46,7				

DP: desvio padrão; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança a 95%; NC: não calculável.

não seroso (OR bruto 7,9; IC95% 3,2–19,7). Na análise univariada, o nível sérico médio de CA125 foi significativamente maior em mulheres com carcinoma seroso do que nos não serosos (OR bruto 3,8; IC95% 1,7–8,7). A citologia foi positiva para células neoplásicas em 26 (43,3%) mulheres com carcinoma seroso e em apenas 15 (24,6%) mulheres com carcinoma não seroso, e a ascite foi encontrada em 40 (53,3%) mulheres com carcinoma seroso e em apenas 23 (34,3%) pacientes com carcinoma

não seroso. Em relação à cirurgia de citorredução, 23 mulheres com carcinoma seroso avançado (28,4%) e 12 mulheres com carcinoma não seroso avançado (16,9%) tiveram cirurgia considerada ótima. Mais da metade das mulheres com carcinoma seroso foram submetidas a citorredução subótima. A análise da Tabela 1 demonstra que o carcinoma seroso apresenta características clinicopatológicas diferentes dos não serosos, representadas por alto grau histológico, maior estágio da doença ao

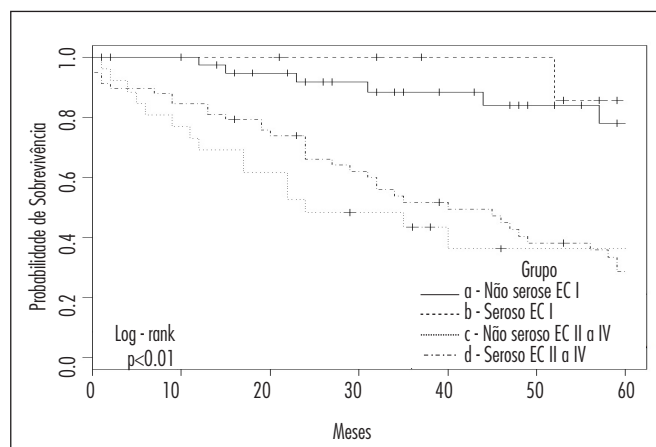
diagnóstico, maior nível de CA125, frequência maior de citologia positiva do líquido peritoneal.

Foram observados 58 óbitos pela doença e na Tabela 2, foi avaliada associação das características clinicopatológicas

**Tabela 2.** Avaliação da sobrevida total segundo as características clinicopatológicas das mulheres com carcinoma de ovário, após regressão múltipla

	Hazard Ratios	IC95%	Valor p ajustado
<b>Tipo histológico</b>			
Seroso	Referência		
Não seroso	0,4	0,1–1,1	0,07
<b>Idade</b>			
Mais que 50 anos	Referência		
50 anos ou menos	0,4	0,1–0,9	0,04
<b>Estado menopausal</b>			
Pós-menopausa	Referência		
Pré-menopausa	0,3	0,1–0,9	0,02
<b>Grau Histológico</b>			
I	Referência		
2–3	8,4	1,7–43	0,01
<b>Estádio</b>			
I	Referência		
II–IV	10,5	1,8–60	0,008
<b>CA 125</b>			
<250 U/mL	Referência		
>250 U/mL	1,4	0,3–2,1	0,66
<b>Citologia</b>			
Negativo	Referência		
Positivo	5,0	1,8–13,6	0,001
<b>Ascite</b>			
Não	Referência		
Sim	1,0	0,2 a 1,6	0,34
<b>Cirurgia</b>			
Estádio I	Referência		
Citoredução ótima	1,0	0,1 a 1,1	0,07
Citoredução subótima	NC	NC	NC

IC95%: intervalo de confiança a 95%; NC: não calculável.



**Figura 1.** Sobrevida Total comparada com teste de log-rank por tipo histológico (seroso versus não seroso) e estágio (I versus II a IV),  $p < 0,01$  comparando estágio I versus estágio II–IV, independentemente do tipo histológico.

com a sobrevida total. Para isso foi realizada a análise multivariada, que demonstrou que na sobrevida total não houve diferença significativa entre as mulheres com carcinoma seroso quando comparadas com carcinoma não seroso (HR 0,4; IC95% 0,1–1,1;  $p = 0,07$ ). Observou-se que mulheres com 50 anos ou menos (HR 0,4; IC95% 0,1–0,9;  $p = 0,04$ ), e aquelas que estavam na menopausa (HR 0,3; IC95% 0,1–0,9;  $p = 0,02$ ) apresentaram maior sobrevida em comparação, respectivamente, àquelas acima de 50 anos e na menopausa. Tumores de graus 2 e 3 ( $p < 0,01$ ), doença nos estádios II–IV ( $p < 0,008$ ), e citologia positiva ( $p < 0,001$ ) estiveram significativamente associados com pior sobrevida. Não foi possível avaliar o impacto da cirurgia e quimioterapia na análise multivariada, devido à grande proporção de tumores em estádios iniciais.

Comparando as mulheres com tumores serosos e não serosos, estádios I e II a IV pelo teste de Log-rank, observamos que houve pior sobrevida quando a doença foi diagnosticada nos estádios II a IV quando comparadas com aquelas diagnosticadas no estágio I, independentemente do tipo histológico (Log-rank  $p < 0,01$ ) (Figura 1).

## Discussão

Neste estudo, em que comparamos mulheres com carcinomas de ovário agrupados em tipos serosos e não serosos, observamos que as características clinicopatológicas dos dois grupos são diferentes, demonstrando que o carcinoma seroso tem grau histológico mais alto, apresenta-se em estágio mais avançado ao diagnóstico, ocorre principalmente na pós-menopausa, está associado ao maior nível do CA125 e à maior frequência de citologia peritoneal positiva. Esses dados estão de acordo com trabalhos recentes da literatura<sup>4,6,8</sup>, que apontam para diferentes vias de patogênese para os carcinomas serosos de alto grau do ovário em relação aos outros tipos histológicos. Segundo Kurman e Shih<sup>8</sup>, existem duas vias principais de carcinogênese ovariana: um grupo de tumores, denominados tipo I, que inclui essencialmente carcinomas serosos e endometrioides bem diferenciados, carcinoma de células claras e transitórias, que evoluem de forma mais indolente, são geralmente detectados ainda restritos aos ovários e são geneticamente estáveis. Apresentam-se frequentemente associados a áreas benignas e *borderline*. Já os tumores do tipo II são mais agressivos, com acentuada atipia celular, de alto grau histológico, quase sempre diagnosticados em estádios avançados. Os tumores do tipo II são representados pelos carcinomas serosos de alto grau histológico (graus 2 ou 3), carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma ou tumor mesodérmico misto

maligno e não se reconhecem lesões precursoras neste grupo<sup>5,8,10,19</sup>.

Quando avaliamos o tempo de sobrevida total pela análise multivariada, não identificamos diferenças significativas entre os tipos histológicos seroso e não seroso. Entretanto, idade acima de 50 anos, menopausa, tumores de graus histológicos 2 ou 3, estágio II a IV e com citologia peritoneal positiva foram fatores significativos de pior prognóstico.

Em muitos estudos recentes, o grau histológico apresenta-se como fator prognóstico independente relacionado à sobrevida de mulheres com carcinoma de ovário. Por muitos anos os tumores de ovário foram classificados em três graus de diferenciação histológica: bem diferenciados, moderadamente e pouco diferenciados. Recentemente, Ayhan et al.<sup>6</sup> demonstraram que o perfil genético e o comportamento biológico do carcinoma seroso grau 2 é essencialmente o mesmo do carcinoma seroso grau histológico 3, achado que sustenta a pertinência de um sistema de classificação em apenas duas categorias: baixo grau e alto grau. Assim, optamos por analisar todos os casos seguindo esta nova classificação, agrupando os tumores serosos de graus histológicos 2 e 3 em apenas um grupo, denominado alto grau. Chan et al.<sup>20</sup> observaram que em mulheres com carcinoma de ovário estágio I, o grau histológico esteve associado tanto com o tempo livre de doença quanto com a sobrevida total. Na nossa casuística, apenas 10% das mulheres com carcinomas serosos apresentaram tumores bem diferenciados.

No presente estudo, mulheres com 50 anos ou menos e na pré-menopausa apresentaram sobrevida total significativamente maior que aquelas com mais de 50 anos e na pós-menopausa. Esse dado está em concordância com a literatura. Vários estudos avaliaram a idade como fator prognóstico em mulheres com carcinoma de ovário: alguns autores observaram que mulheres mais jovens apresentam melhor prognóstico, em todos os estágios, quando comparadas às mulheres mais velhas<sup>14,19,21,22</sup>. Chan et al.<sup>22</sup>, em um estudo incluindo 28.165 mulheres, observaram que mulheres com menos de 60 anos apresentavam sobrevida significativamente maior mesmo após ajuste pelo grau histológico e estágio do tumor. Os autores, porém, acrescentam que mulheres muito jovens (até 30 anos) tendem a apresentar mais frequentemente tumores bem diferenciados detectados em estágios iniciais, e que o bom prognóstico estaria, portanto, associado ao comportamento indolente desses tumores. Entre as mulheres com idade entre 30 e 60 anos, Chan et al.<sup>22</sup> observaram que 40% tiveram a doença diagnosticada em estágio I, comparado com apenas 25% das mulheres com mais de 60 anos.

Os carcinomas de ovário detectados em estágios iniciais apresentam melhor prognóstico quando comparados àqueles detectados em estágios mais avançados, em todos os estudos<sup>19,23</sup>. Em pacientes com doença avançada, estágio II a IV, a presença de doença residual após a primeira cirurgia é um fator prognóstico importante<sup>14</sup>. Da mesma forma, a presença de células neoplásicas no lavado peritoneal ou na ascite foi associada à menor sobrevida. Entretanto, a presença de ascite por si não se apresentou como fator prognóstico independente, assim como em outros estudos<sup>19</sup>. A sobrevida de mulheres com carcinoma de ovário é negativamente afetada pelo estágio da doença no momento em que o diagnóstico é realizado. Em apenas 25% das pacientes o diagnóstico é feito em estágio inicial, quando a sobrevida em cinco anos é de 80%. Devido à carência de sinais e sintomas específicos, os carcinomas de ovário são diagnosticados em estágios avançados (III e IV) na maioria das pacientes (70%), e a sobrevida média livre de doença não ultrapassa 18 meses. Menos da metade das mulheres (45%) sobrevive por mais de cinco anos após o diagnóstico<sup>17,24-26</sup>.

O presente estudo apresenta alguns aspectos limitantes: por ser retrospectivo, não pudemos uniformizar o tratamento, sendo que foram utilizados vários esquemas de quimioterapia. Por incluirmos casos em estágio I, não foi possível avaliar o impacto da citorredução na sobrevida na análise multivariada. Por outro lado, este estudo se destaca por apresentar uma casuística suficiente de carcinoma de ovário tratadas e seguidas num único serviço.

Em conclusão, embora mulheres com carcinoma seroso sejam mais frequentemente menopausadas, com doença em estágio avançado, CA125 elevado e citologia peritoneal positiva, essas variáveis não se mantiveram significativas quando ajustadas pelo grau de diferenciação histológica. A proporção de carcinomas moderadamente e pouco diferenciados foi significativamente maior entre mulheres com carcinomas serosos comparados com não serosos. Da mesma forma, quando ajustados por todos os fatores incluídos na análise multivariada, o tipo histológico (seroso ou não seroso) não esteve associado à sobrevida global. A idade mais avançada, menopausa, grau histológico 2 e 3, estágio II a IV e citologia peritoneal positiva para células neoplásicas estiveram significativamente relacionados com pior sobrevida total, independentemente do tipo histológico.

## Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, processo nº 2009/17097-1; à ex-aluna de iniciação científica Patrícia Ferreira, bolsista no período de 12 meses (2009/18306-3).

## Referências

1. American Cancer Society [Internet]. Cancer facts and figures 2008 [cited 2012 Jan 3]. Available from: [http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/2008caffinalsecuredpdf.pdf](http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/2008cafffinalsecuredpdf.pdf)
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Coordenação Nacional de Prevenção e Vigilância do Câncer [Internet]. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro; 2003 [cited 2012 Jan 3]. Available from: [http://www1.inca.gov.br/regpop/2003/index.asp?link=conteudo\\_view.asp&ID=10](http://www1.inca.gov.br/regpop/2003/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=10)
4. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(2):161-74.
5. Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Mod Pathol*. 2005;18(Suppl 2):S19-32.
6. Ayhan A, Kurman RJ, Yemelyanova A, Vang R, Logani S, Seidman JD, et al. Defining the cut point between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: a clinicopathologic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(8):1220-4.
7. Diniz PM, Carvalho JP, Baracat EC, Carvalho FM. Fallopian tube origin of supposed ovarian high-grade serous carcinomas. *Clinics*. 2011;66(1):73-6.
8. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433-43.
9. Tazi EM, Lalya I, Tazi MF, Ahellal Y, M'rabti H, Errihani H. Transitional cell carcinoma of the ovary: a rare case and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2010;14;8:98.
10. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011;43(5):420-32.
11. Farley J, Ozbun LL, Birrer MJ. Genomic analysis of epithelial ovarian cancer. *Cell Res*. 2008;18(5):538-48.
12. Brun JL, Feyler A, Chêne G, Saurel J, Brun G, Hocké C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;78(1):21-7.
13. Hosono S, Kajiyama H, Mizuno K, Sakakibara K, Matsuzawa K, Takeda A, et al. Comparison between serous and non-serous ovarian cancer as a prognostic factor in advanced epithelial ovarian carcinoma after primary debulking surgery. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(5):524-32.
14. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3621-7.
15. Brun JL, Bouzigon E, Saurel J, Chêne G, Briex M, Brun G, et al. Prognostic factors for survival of ovarian epithelial cancers: a propos of 287 cases. *Gynecol Obstet Fertil*. 2000;28(3):223-31.
16. Makar AP, Baekelandt M, Tropé CG, Kristensen GB. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1995;56(2):175-80.
17. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;70(2):209-62.
18. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2004 [cited 2011 Apr 5]. Available from: <http://R-project.org>
19. Canevari S, Gariboldi M, Reid JF, Bongarzone I, Pierotti MA. Molecular predictors of response and outcome in ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;60(1):19-37.
20. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 2008;112(10):2202-10.
21. Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Osann K, Brewster WR, DiSaia PJ. Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? *Obstet Gynecol*. 2003;102(1):156-61.
22. Chan JK, Urban R, Cheung MK, Osann K, Shin JY, Husain A, et al. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer*. 2006;95(10):1314-20.
23. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevela P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 2001;357(9251):176-82.
24. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(17):1276-99.
25. Aletti GD, Gallenberg MM, Cliby WA, Jatoi A, Hartmann LC. Current management strategies for ovarian cancer. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(6):751-70.
26. Permut-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol*. 2009;472:413-37.