

MARCELLE CAVALINI SOARES

**AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE RISCO DE
MALIGNIDADE PARA CÂNCER DE OVÁRIO EM
PACIENTES ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

MARCELLE CAVALINI SOARES

**AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE RISCO DE
MALIGNIDADE PARA CÂNCER DE OVÁRIO EM
PACIENTES ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima
Professor Orientador: Prof. Dr. Luciano Brasil Graziottin Rangel
Professor Co-Orientador: Prof^a. Dra. Rozany Mucha Dufloth**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

Dedico este trabalho à Ana Laura, um anjo
lindo que a cada dia me prova que a nossa
capacidade de amar não tem limites...

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me considera digna e capaz de exercer uma profissão tão árdua, mas ao mesmo tempo tão gratificante.

Ao meu esposo, Renato, por todo amor, carinho e dedicação. A ele, que ao meu lado e em meio a tantas turbulências, construiu uma linda família. Agradeço por dar sentido à minha vida e fazer de mim uma pessoa melhor.

Aos meus familiares, co-autores de todas as minhas realizações.

Ao meu orientador, Dr. Luciano, pelo tempo, atenção e conhecimento divididos. Pelos valores pessoais e profissionais ensinados.

À Dra. Rozany, uma pessoa admirável, pelos preciosos momentos de discussão.

Agradeço em especial à Maria Isabel, pelo carinho que sempre me dedicou, por estar sempre ao meu lado. À ela e aos colegas Darlan e Sérgio, minha gratidão pelo socorro em momentos críticos da elaboração deste trabalho.

Às colegas da Med-021. A companhia de vocês tornou tudo mais fácil.

Agradeço também à Ana Paula, Catiulse e Ísia, que moram em meu coração e, que mesmo afastadas do convívio diário, estiveram sempre presentes em minha vida de forma muito especial.

À Helena, Luciana, Silvana e Páubola, minhas eternas companheiras de Moradia Estudantil. Pessoas com as quais vivi momentos inesquecíveis. Amigas queridas que nunca negaram os caprichos de uma grávida difícil...

Ao Daniel, minha dupla de internato, grande colega que compartilha comigo as alegrias e dificuldades de tornar-se médico. Obrigada, Baby!

Ao amigo Carlos. Uma ótima pessoa. Sua contribuição foi indispensável.

A todos que estiveram ao meu lado nessa jornada, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Introdução: O câncer de ovário representa a principal causa de óbito em mulheres acometidas por tumores ginecológicos. As neoplasias ovarianas caracterizam-se pela escassez de sintomas nas fases iniciais, sendo geralmente diagnosticadas em estádios avançados. A busca por métodos de rastreamento e diagnóstico precoce é de grande relevância neste tipo de tumor, pois aqueles com maior potencial de malignidade devem ser prontamente abordados, o que aumenta consideravelmente a eficácia terapêutica.

Objetivo: Avaliar a diferenciação pré-operatória de tumores ovarianos benignos e malignos através do Índice de Risco de Malignidade na realidade do Hospital Universitário.

Métodos: Foram incluídas retrospectivamente 82 pacientes portadoras de tumores de ovário com indicação cirúrgica atendidas no Hospital Universitário no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2006. As variáveis estado menopausal, características ultrassonográficas e nível sérico de CA 125 foram avaliadas sob a forma de índice de risco de malignidade ($IRM = U \times M \times CA\ 125$). Foram estabelecidos escores para os achados ultrassonográficos e para o estado menopausal. A dosagem do CA125 foi considerada em seu valor absoluto. Os seguintes parâmetros foram avaliados: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia na predição de tumores malignos ovarianos.

Resultados: O desempenho do Índice de Risco de Malignidade no ponto de corte 200 foi o seguinte: sensibilidade: 66,7%; especificidade: 89,8%, valor preditivo positivo: 81,5%, valor preditivo negativo: 80,0% e acurácia: 80,5%.

Conclusão: O Índice de Risco de Malignidade auxiliou na diferenciação pré-operatória de tumores ovarianos malignos e benignos.

Palavras-chave: câncer de ovário, ultrassonografia, CA 125, estado menopausal, risco de malignidade.

ABSTRACT

Background: Malignant ovarian tumors are the leading cause of death from reproductive tract cancer. Ovarian cancer causes only mild nonspecific symptoms in early stages. The disease is usually diagnosed in advanced stages when the morbidity and mortality are high. Efficient screening methods are crucial in this kind of tumors, because those tumors with high malignant potential should be promptly evaluated.

Objective: Evaluate pre-operative differentiation between benign and malignant ovarian tumors through the Risk of Malignancy Index in the reality of University Hospital.

Methods: Eighty-two female patients with ovarian tumors underwent surgical exploration between January 1997 and December 2006. The menopausal status, ultrasonographic findings and CA125 levels were evaluated using the risk of malignancy index ($RMI = U \times M \times CA125$). The following parameters were calculated: sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy.

Results: An RMI higher than 200 had an overall sensitivity of 66,7%, specificity of 89,8%, positive predictive value 81,5%, negative predictive value of 80,0%, and accuracy of 80,5%.

Conclusions: The Risk of Malignancy Index assisted in the differentiation pre-operative between benign and malignant ovarian tumors.

Key words: ovarian cancer, ultrasound, CA 125, menopausal status, risk of malignancy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição e percentual das pacientes por faixa etária.	10
Figura 2 – Distribuição e percentual das pacientes conforme laudo anátomo-patológico	11
Figura 3 - Distribuição percentual dos pacientes quanto ao estado menopausal.....	11
Figura 4 – Distribuição percentual dos achados ultrassonográficos.....	12
Figura 5 – Distribuição percentual dos achados ultrassonográficos para os casos malignos...	14
Figura 6 – Média da concentração sérica do CA 125 nos casos benignos, malignos e borderline.....	15
Figura 7 – Distribuição das pacientes de acordo com resultados de IRM, considerando o valor de corte 200.	16
Figura 8 - Curva ROC das variáveis IRM e CA 125.....	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição e percentual das pacientes de acordo com resultados de anátomo-patológico.	12
Tabela 2 - Distribuição e percentual das pacientes de acordo com resultados de anátomo-patológico e achados ultrassonográficos.	13
Tabela 3 - Frequência dos achados no exame de ultrassom em pacientes de acordo com resultados de anátomo-patológico.	13
Tabela 4 - Distribuição das dosagens de CA 125 quanto ao caráter histológico dos tumores, considerando como valor de corte 35 U/mL.	15
Tabela 5 - Distribuição e percentual das pacientes de acordo com resultados de exame anátomo-patológico e IRM, considerando o valor de corte de 200.	16
Tabela 6 - Sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN das variáveis IRM, CA 125, estado menopausal e achados de ultrassom.	17
Tabela 7 - Dados obtidos com a curva ROC das variáveis CA 125 e IRM.	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFP	Alfa-fetoproteína
CEA	Antígeno carcinoembrionário
mL	mililitro
HU	Hospital universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
IRM	Índice de Risco de Malignidade
SAP	Serviço de Anatomia Patológica
SAME	Serviço de Arquivos Médicos e Estatísticos
US	Ultrassom
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
ROC	Receiver Operating Characteristic

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
SUMÁRIO	x
1 INTRODUÇÃO	1
3 MÉTODOS	6
3.1 Desenho do estudo.....	6
3.2 Local	6
3.3 Amostra	6
3.3.1 Critérios de inclusão	6
3.3.2 Critérios de exclusão	6
3.4 Procedimentos	7
3.5 Instrumento.....	7
3.6 Análise estatística	8
3.7 Aspectos éticos	9
4 RESULTADOS	10
4.1 Estado menopausal	11
4.2 Exame de ultrassom.....	12
4.3 CA 125.....	14
4.4 IRM.....	16
4.5 Comparação entre as variáveis	17
5 DISCUSSÃO	19
6 CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS	25
APÊNDICE 1 – Ficha de coleta de dados	29
APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido	30
NORMAS ADOTADAS	32
FICHA DE AVALIAÇÃO	33

1 INTRODUÇÃO

O câncer de ovário representa a principal causa de óbito em mulheres acometidas por tumores ginecológicos. É a quarta causa de morte por câncer na Europa e nos Estados Unidos.¹⁻³ O diagnóstico em fases avançadas apresenta uma sobrevida média em cinco anos de apenas 15,0%, enquanto que para os casos diagnosticados precocemente a sobrevida para o mesmo período é de cerca de 95,0%.⁴

Embora freqüentemente vista como uma única entidade nosológica, o câncer de ovário representa um grupo de tumores relacionados, porém com características distintas. Os tumores malignos ovarianos podem ser classificados de acordo com a origem em: epiteliais, germinativos, oriundos do estroma do cordão sexual e os metastáticos. Os tumores epiteliais compreendem cerca de 90,0% dos cânceres de ovário e são divididos nos seguintes subtipos: seroso, mucinoso, de células claras, endometrióide, células escamosas e transicional.³ Tumores da linhagem epitelial acometem principalmente a população mais idosa, enquanto os cânceres de ovário germinativos predominam em pacientes mais jovens.⁵ Inúmeros fatores de risco são associados à etiologia do câncer de ovário. Estimativas apontam que o risco para malignidade de uma massa ovariana aumenta de cerca de 13% na pré-menopausa para 45% na pós-menopausa.⁶

Outros fatores associados ao desenvolvimento de câncer de ovário são a nuliparidade e a primigestação após os 35 anos de idade.⁷

A presença de história prévia de câncer de ovário ou de mama em parentes de primeiro grau é considerada o principal fator de risco, embora apenas 5,0% das mulheres com a doença apresentem fatores genéticos identificáveis.⁸ Tabagismo e obesidade relacionam-se a um pior prognóstico em alguns tipos mais severos de tumores malignos dos ovários.^{9,10} O uso de anticoncepcionais orais, ligadura tubária, histerectomia e amamentação são os fatores de proteção mais aceitos atualmente.^{7,11}

De forma geral, os tumores de ovário caracterizam-se pela escassez de sintomas nas fases iniciais.² Algumas mulheres referem manifestações inespecíficas como dor, pressão e sensação de peso na pelve. Outras queixas como dor lombar, náuseas, distensão abdominal e flatulência também são relatadas, além de sangramento uterino anormal.^{12,13} Em virtude da falta sintomas específicos, cerca de 70,0% dos casos são diagnosticados nos estádios III ou IV de doença. Cirurgia e quimioterapia citotóxica irão produzir uma resposta plena em cerca de

70,0% destas pacientes, porém, a maioria sofrerá recorrência.²

Um aspecto importante no tratamento do câncer de ovário é que melhores resultados são obtidos se a cirurgia inicial for realizada por ginecologistas com formação em oncologia, em unidades de referência.^{7,14, 15} Portanto, há necessidade de se instituir mecanismos que auxiliem na identificação dos casos malignos, para que seja possível um pronto encaminhamento a centros especializados e conseqüente melhora no prognóstico.

Em vista do exposto, a busca por métodos de rastreamento e diagnóstico precoce é de grande relevância na abordagem de massas pélvicas. No entanto, ainda não existe um método diagnóstico adequado, pois a definição dos aspectos a serem considerados na diferenciação de tumores ovarianos benignos e malignos permanece controversa.¹⁴

A suspeita clínica, como em qualquer outra doença, deve sempre nortear as condutas a serem tomadas.

Um parâmetro valioso no diagnóstico diferencial de massas anexiais são os marcadores tumorais. Tratam-se de substâncias que podem se apresentar em quantidades aumentadas no sangue ou em outros fluídos orgânicos de pacientes portadores de neoplasias. Diversas categorias de marcadores têm sido investigadas para o diagnóstico precoce dos tumores ovarianos, entre as quais merecem destaque: as sialomucinas epiteliais, proteases com seus inibidores complementares e produtos de clivagem, citocinas, receptores e reagentes de fase aguda, hormônios, fatores promotores e inibidores de crescimento, citoqueratinas, lipídios e lipoproteínas, proteínas oncofetais, auto-anticorpos, e mais recentemente, os perfis proteômicos.¹⁶ Nenhum dos marcadores tumorais estudados até o momento agrupa as características necessárias para ser usado isoladamente.

Na suspeita de neoplasia ovariana, podem ser solicitados os chamados antígenos oncofetais (como o CEA e a AFP), e o antígeno glicoprotéico CA 125 que é, na atualidade, o marcador mais conhecido e utilizado na condução clínica de pacientes com tumores epiteliais de ovário.⁵

O CA 125 é um antígeno glicoprotéico de alto peso molecular, é também conhecido como MUC 16, e foi inicialmente identificado por meio de anticorpos produzidos por animais imunizados com células de cistoadenocarcinoma seroso papilífero do ovário humano.^{17,18}

Isoladamente, se constitui no melhor marcador dos tumores malignos do ovário, porém não apresenta sensibilidade e especificidade consideráveis para avaliação de risco¹⁹. Sua sensibilidade varia entre 24,0% e 97,0 % e depende principalmente do estágio e do tipo histológico do tumor. A especificidade varia entre 71,0% e 100,0%, podendo ser comprometida por eventos fisiológicos como menstruação e por condições benignas como

endometriose, além de estar presente também em outras neoplasias¹⁷ e em aproximadamente 1,0% das mulheres normais.⁵

A elevação do antígeno mencionado é verificada em mais de 85,0% das mulheres em fases avançadas das neoplasias ovarianas,^{19,20} porém está aumentado em apenas 50,0% das pacientes nas fases iniciais da doença.²¹ Também apresenta-se freqüentemente elevado em tumores benignos dos ovários.¹⁹

Os níveis séricos do CA 125 podem ser interpretados com base num ponto de corte fixo (30 ou 35 U/mL) ou na dosagem seriada. Neste último caso, verifica-se que os níveis do marcador elevam-se rapidamente em tumores ovarianos pré-clínicos enquanto permanecem relativamente estáveis nas pessoas normais.²¹

A ultrassonografia pélvica transvaginal é, na atualidade, o método propedêutico mais solicitado para o diagnóstico diferencial de tumores pélvicos. Vários estudos têm sido conduzidos no sentido de verificar alterações ultrassonográficas sugestivas de malignidade. Quando empregada como método único na avaliação de massas ovarianas, apresenta sensibilidade de 75,0% e especificidade de 73,0% na presunção de tumores malignos.²²

O exame de ultrassom pélvico transvaginal pode definir o tamanho de massas ovarianas com precisão, além de auxiliar na diferenciação da sua natureza benigna ou maligna. Contornos irregulares, septações grosseiras, projeções papilares, componentes sólidos e grande volume sugerem malignidade.^{23, 24} A ultrassonografia com doppler também é de grande valor na caracterização de massas provenientes dos ovários, visto que tumores malignos freqüentemente possuem neovascularização às custas de vasos sangüíneos com baixo suporte de musculatura lisa, apresentando, assim, baixo índice de resistividade.^{8, 16} A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética não fornecem dados adicionais em relação à avaliação ultrassonográfica.⁵

Indica-se intervenção cirúrgica quando é detectada massa ovariana sólida ou cístico-sólida com diâmetro superior a 5 cm, particularmente diagnosticada na pós-menopausa em que haja suspeita de malignidade.^{25, 26}

Quando aplicados individualmente, os métodos expostos (dosagem dos níveis de CA 125 sangüíneo e ultrassonografia pélvica transvaginal) não têm mostrado uma boa performance na detecção de tumores malignos restritos aos ovários. Assim sendo, várias propostas têm sido apresentadas com o intuito de auxiliar na diferenciação entre massas anexiais benignas e malignas.

Dentre as propostas elaboradas, destaca-se o Índice de Risco de Malignidade (IRM), um algoritmo que pode ser calculado com base nos dados obtidos no ultrassom, níveis séricos

de CA 125 e no estado menopausal da paciente.^{7, 27, 28} Em 1990, Jacobs *et al.*²⁷ foram os primeiros autores a conceber e aplicar este índice. Foi observado um incremento significativo na sensibilidade e especificidade quando comparou-se o IRM a cada variável isoladamente. Posteriormente, Bailey *et al.*⁷ confirmaram a efetividade do IRM em potenciais casos de neoplasia maligna ovariana ao avaliar a acurácia deste índice em pacientes encaminhadas a um centro de referência em oncologia ginecológica na Inglaterra. Entre os casos malignos incluídos em seu estudo, 87,4% apresentaram positividade no critério estabelecido.

Ainda não foi testada a aplicabilidade deste índice em nosso meio. Considerando que a maioria das pacientes portadoras de massas anexiais atendidas no HU-UFSC traz consigo avaliação prévia de unidades básicas de atenção à saúde, a instituição de uma ferramenta eficaz como método de rastreamento para câncer de ovário seria importante na condução e acompanhamento racional destas pacientes.

2 OBJETIVO

Avaliar a diferenciação pré-operatória de tumores ovarianos benignos e malignos através do Índice de Risco de Malignidade na realidade do Hospital Universitário.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e observacional.

3.2 Local

O presente trabalho foi desenvolvido no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), em Florianópolis. Este hospital atende pacientes provenientes de todo o Estado.

3.3 Amostra

Foram pré-selecionadas para o estudo 142 mulheres portadoras de massas ovarianas com indicação cirúrgica atendidas no HU-UFSC, no período compreendido entre janeiro de 1997 e dezembro de 2006. Setenta das pacientes não atenderam aos critérios de inclusão, perfazendo assim, uma amostra final de 82 pacientes.

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo pacientes legalmente capacitadas que contavam com o registro das seguintes informações em prontuário:

- Identificação;
- Estado menopausal;
- Dados do exame de ultrassom pélvico transvaginal pré-operatório;
- Nível sérico pré-operatório do marcador tumoral CA 125;
- Diagnóstico anátomo-patológico pós-operatório.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo pacientes cujos dados disponíveis nos prontuários eram

insuficientes para cumprir todos os critérios estabelecidos para inclusão no estudo e aquelas que se recusaram a participar do trabalho.

3.4 Procedimentos

Para analisar o desempenho do IRM na avaliação pré-operatória de massas anexiais, inicialmente foi realizado um levantamento de todas as pacientes submetidas a ooforectomia uni ou bilateral, no período considerado, de acordo com os registros identificados no Serviço de Anatomia Patológica (SAP). Em seguida, foram solicitados os respectivos prontuários no Serviço de Arquivos Médicos e Estatísticos (SAME) do HU-UFSC e foi preenchida a ficha de coleta de dados (Apêndice 1). Na seqüência procedeu-se o cálculo do IRM de cada paciente incluída na amostra.

3.5 Instrumento

A análise do IRM seguiu a proposta de Jacobs *et al.*²⁷, modificada por Bailey *et al.*⁷, e encontra-se descrita na seqüência:

1. Escore atribuído às alterações observadas no ultrassom;
2. Escore atribuído ao estado menopausal da paciente;
3. Valor absoluto do analito CA 125 sérico.

Assim, temos:

$$IRM = U \times M \times CA125$$

U: Escore do ultrassom

M: Escore do estado menopausal

CA 125: valor absoluto da dosagem do CA 125

3.5.1 Definição de variáveis

3.5.1.1 Estado menopausal

- Pré- menopausa: considera-se o período antes da menopausa. A mulher possui maturidade sexual plena. É a fase compreendida entre a menarca e o término do ciclo ovariano.

<http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/> Fazer referência!

- Pós-menopausa: ausência de menstruação por um período de pelo menos 12 meses e idade acima de 40 anos, ou ainda, idade acima de 50 anos para mulheres previamente hysterectomizadas.²⁹

Os escores foram assim atribuídos: Pré-menopausa: escore 1.

Pós-menopausa: escore 3

3.5.1.2 Nível sérico de CA 125

Valor absoluto da concentração (em U/mL) deste marcador no sangue periférico.

3.5.1.3 Achados ultrassonográficos

Na avaliação ultrassonográfica foram incluídos cinco critérios:

- Multiloculações;
- Bilateralidade;
- Presença de elementos sólidos;
- Ascite;
- Evidência de metástase: visualização de nodulações na cavidade peritoneal sugestivas de implantes metastáticos.

Na presença de apenas um ou nenhum dos critérios, atribuiu-se o escore 1, enquanto que para dois ou mais achados, foi considerado o escore 3.

Os resultados de IRM maiores que 200 teriam maior probabilidade de relacionar-se a tumores malignos,⁷ sendo assim, este foi tomado como valor de corte no presente estudo.

3.6 Análise estatística

A coleta, tratamento, análise estatística e a representação gráfica dos resultados foram realizadas utilizando-se o programa Microsoft[®] Office Excel 2003. A análise estatística dos dados obtidos compreendeu a aplicação dos testes estatísticos “Qui-Quadrado” e “t de

Student”. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Foram também calculados acurácia e os valores preditivos positivos e negativos das variáveis empregadas na detecção de tumores malignos. Para avaliação de sensibilidade e especificidade as variáveis contínuas foram plotadas em curva ROC (Receiver-Operating Characteristic).

3.7 Aspectos éticos

O projeto deste trabalho foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, de acordo com a Resolução nº 196/96, 251/97 e 292/99, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, Projeto nº 312/06, aprovado em reunião do dia 27 de novembro de 2006. (Apêndice 2)

4 RESULTADOS

Preencheram os critérios de inclusão para o presente estudo 82 mulheres com idade entre 14 e 92 anos. A média de idade das pacientes foi de 47,6 anos. Uma parcela significativa apresentou mais de 50 anos (Figura= 1).

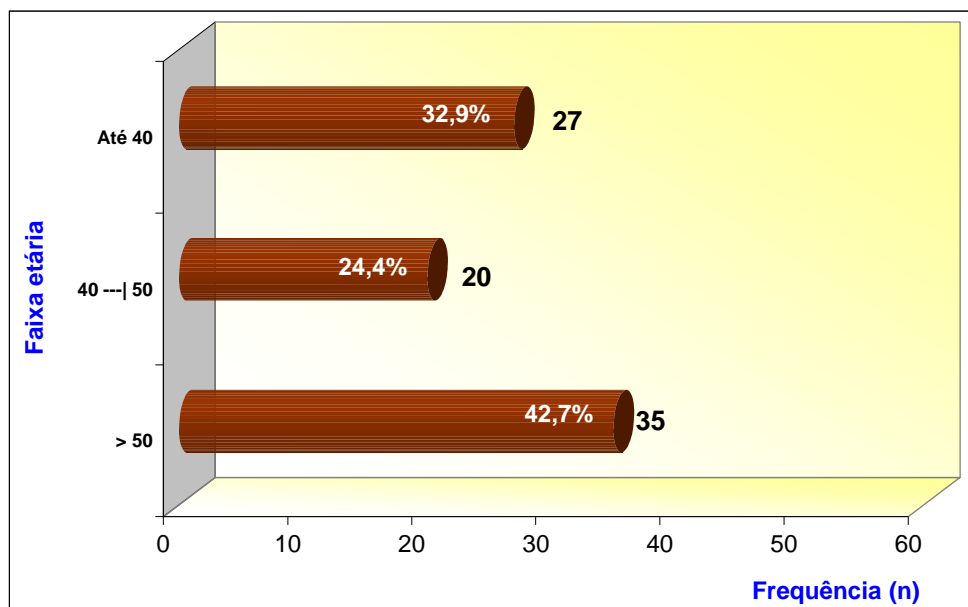


Figura 1 – Distribuição e percentual das pacientes por faixa etária.

Um total de 49 (59,8%) pacientes tinha tumores benignos, 30 (36,6%) malignos e 3 (3,6%) eram portadoras de tumores borderline (Figura 2). Dois dos tumores malignos eram primariamente gastrointestinais (tumores de Krukenberg).

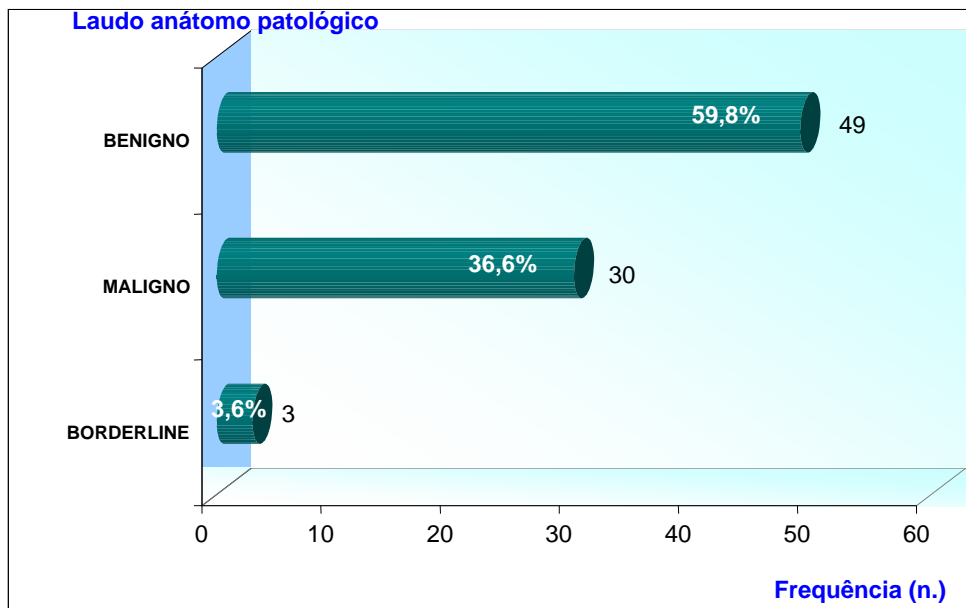


Figura 2 – Distribuição e percentual das pacientes conforme laudo anátomo-patológico

4.1 Estado menopausal

Das 82 pacientes que compuseram a amostra, 44 (53,7%) estavam em pré-menopausa e 38 (46,3%) eram menopausadas (Figura 3).

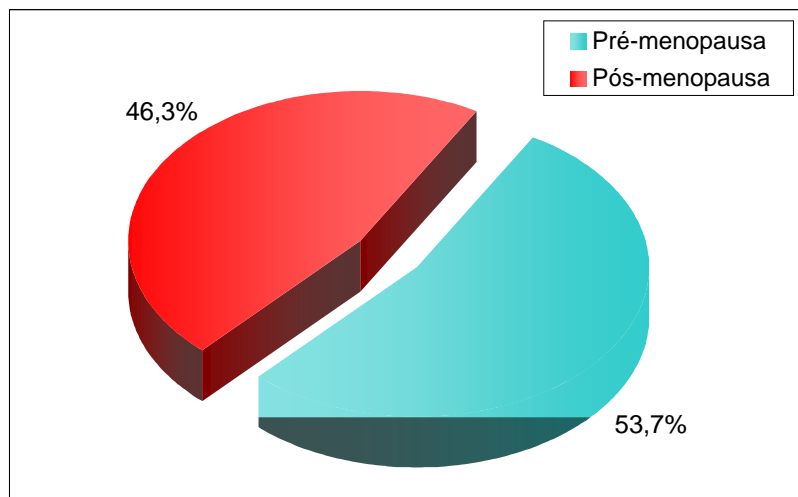


Figura 3 - Distribuição percentual dos pacientes quanto ao estado menopausal

Entre os 30 casos malignos, 20 (66,7%) estavam na pós-menopausa e os 10 (33,3%) casos restantes estavam na pré-menopausa. Das 49 pacientes portadoras de tumores benignos, 32 (65,3%) eram mulheres na pré-menopausa e 17 (34,7%) eram menopausadas, o que foi

estatisticamente significativa ($p = 0,005$). Quando confrontados com os casos borderline, porém, não reproduziram este resultado: $p= 0,25$ e $p=0,96$ para malignos e benignos, respectivamente. A tabela 1 traz estes resultados.

Tabela 1 – Distribuição e percentual das pacientes de acordo com resultados de anátomo-patológico e estado menopausal.

Resultado de exame Anatomo-patológico	Estado Menopausal					
	Pré-menopausa		Pós-menopausa		Total	
	n	%	n	%	n	%
Benigno	32	65,3	17	34,7	49	59,8
Borderline	2	66,7	1	33,3	3	3,7
Maligno	10	33,3	20	66,7	30	36,6
Total	44	53,7	38	46,3	82	100,0

4.2 Exame de ultrassom

No exame de ultrassom transvaginal, foi avaliada presença das seguintes alterações: multiloculações, presença de elementos sólidos, ascite, bilateralidade e evidências de metástase. A distribuição percentual destes achados está representada na figura 4.

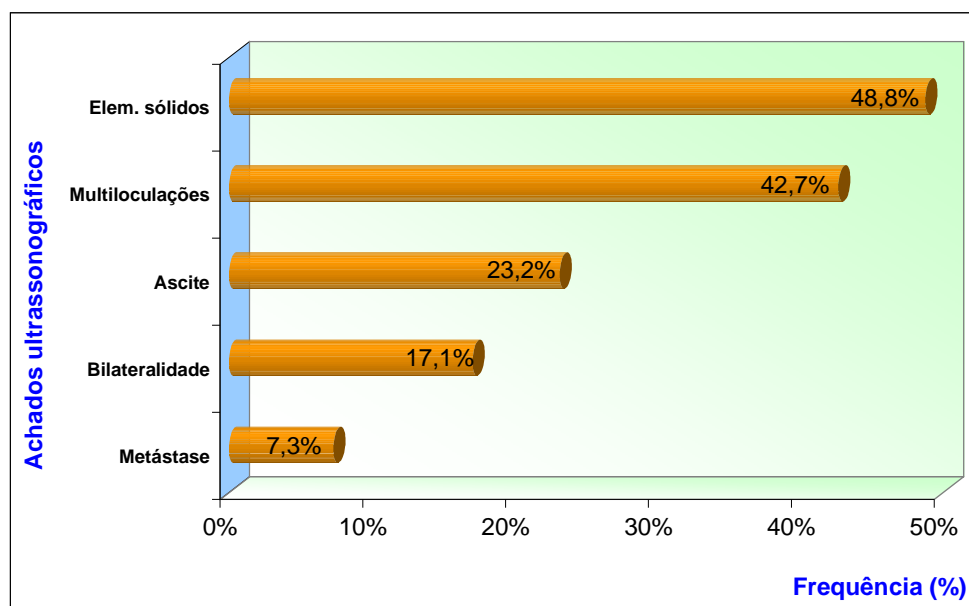


Figura 4 – Distribuição percentual dos achados ultrassonográficos

Segundo os critérios estabelecidos, foram observadas mais de uma alteração sugestiva de malignidade em 32 das 82 pacientes (39,0%). Estas pacientes receberam escore 3 referente aos achados no exame de ultrassom. Neste grupo, em 20 pacientes (62,5%), foi confirmado o diagnóstico de neoplasia maligna. Estes dados estão demonstrados na tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição e percentual das pacientes de acordo com resultados de anátomo-patológico e achados ultrassonográficos.

Resultado de exame Anatomo-patológico	Achados ultrassonográficos					
	Até um (escore 1)		Dois ou mais (escore 3)		Total	
	n	%	n	%	n	%
Benignos	39	47,6	10	12,2	49	59,8
Malignos	10	12,2	20	24,4	30	36,6
Borderline	1	1,2	2	2,4	3	3,7
Total	50	61,0	32	39,0	82	100,0

A frequência de aparecimento dos achados e a relação com o resultado anátomo-patológico dos tumores estão expressos na tabela 3.

Tabela 3 - Frequência dos achados no exame de ultrassom em pacientes de acordo com resultados de anátomo-patológico.

Resultado de exame Anatomo-patológico	Achados ultrassonográficos				
	Multiloculações	Bilateralidade	Elementos sólidos	Evidência de Metástase	Ascite
Benigno	12	7	18	4	15
Maligno	21	6	20	2	4
Borderline	2	1	2	0	0
Total	35	14	40	6	19

A frequência de aparecimento de alterações ultrassonográficas entre os casos malignos foi demonstrada na figura 5.

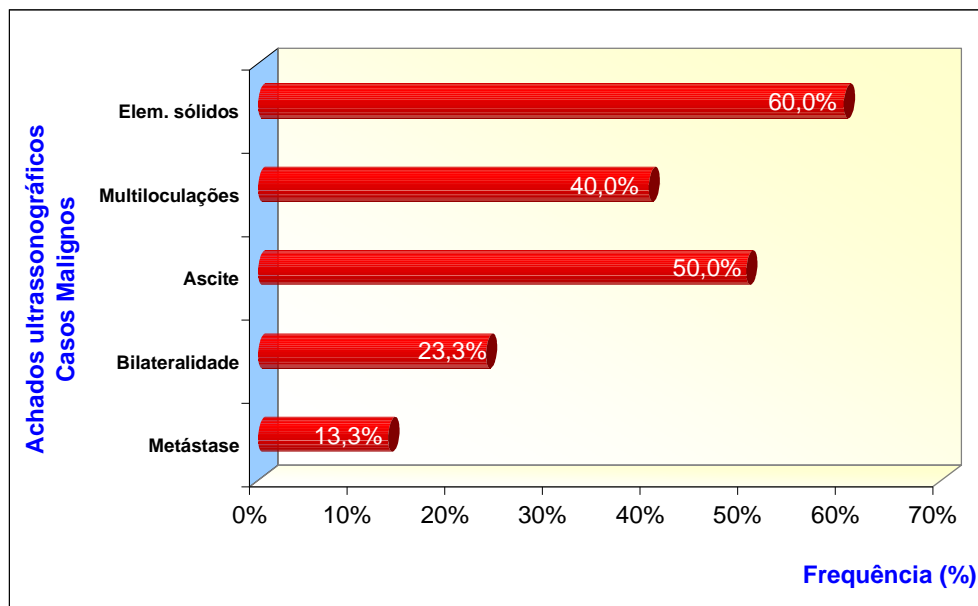


Figura 5 – Distribuição percentual dos achados ultrassonográficos para os casos malignos

Mais de uma alteração foi encontrada em apenas 20,4% (10) dos casos benignos. Estes resultados quando comparados aos malignos, têm significância estatística ($p < 0,001$). Quanto aos tumores borderline, o exame revelou mais de uma alteração em dois dos três casos. Quando comparado aos diagnósticos benignos e malignos, porém, este resultado não representa significância estatística ($p=0,06$ e $p=1,0$ respectivamente).

4.3 CA 125

No que se refere à avaliação dos níveis séricos do marcador CA 125, a média dos valores nos 49 casos benignos foi 31,5 U/mL; nos 30 casos malignos 412,5 U/mL e nos três casos borderline 360,3 U/mL. Estas informações foram expressas na figura 6.

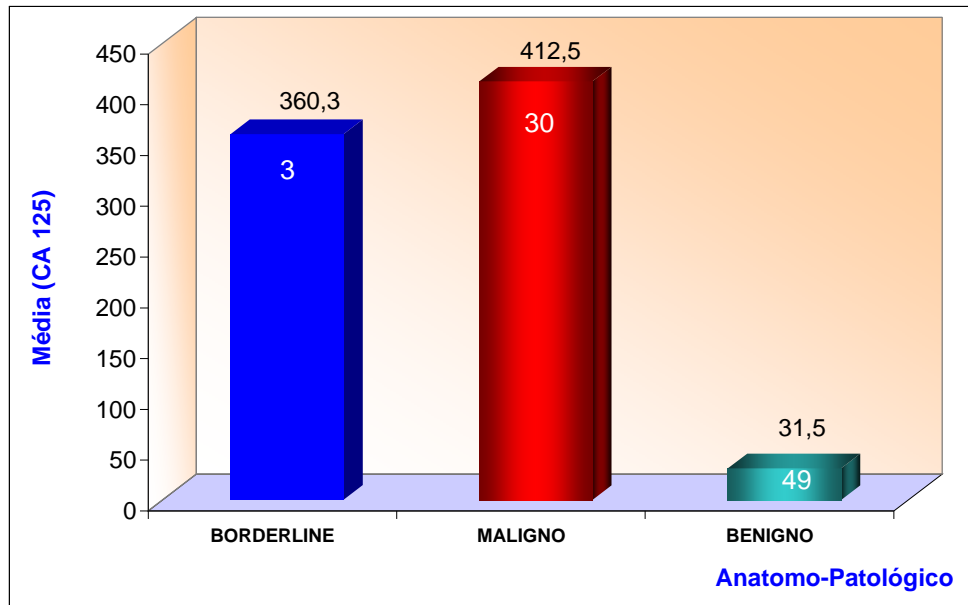


Figura 6 – Média da concentração sérica do CA 125 nos casos benignos, malignos e borderline.

Avaliando as dosagens do CA 125, de acordo com o valor de corte de 35 U/mL, obteve-se os seguintes resultados: 42 (85,7%) casos benignos apresentaram o CA 125 abaixo de 35U/mL. Dos 30 tumores malignos, 70,0% (21 casos) apresentaram CA 125 \geq 35U/mL-tabela 4. Esta diferença foi estatisticamente significante ($p < 0,001$). Entre os tumores de malignidade limítrofe, 2 casos apresentaram CA 125 \geq 35.

Tabela 4 - Distribuição das dosagens de CA 125 quanto ao caráter histológico dos tumores, considerando como valor de corte 35 U/mL.

Resultado de exame Anatomo-patológico	CA125				Total	
	< 35		\geq 35			
	n	%	n	%	n	%
Tumor Benigno	42	85,7	7	14,3	49	59,8
Tumor Maligno	9	31,0	21	69,0	30	36,6
Tumor Borderline	1	25,0	2	75,0	3	3,7
Total	52	63,4	30	36,6	82	100,0

4.4 IRM

A análise dos resultados obtidos foi feita segundo os critérios de Baylei *et al.*,⁸ com o valor de corte de 200 e estão representados na tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição e percentual das pacientes de acordo com resultados de exame anátomo-patológico e IRM, considerando o valor de corte de 200.

Anátomo-patológico	IRM				Total	
	< 200		> 200			
	n	%	n	%	n	%
Benigno	44	53,7	5	6,1	49	59,8
Maligno	10	12,2	20	24,4	30	36,6
Borderline	1	1,2	2	2,4	3	3,7
Total	55	67,1	27	32,9	82	100,0

Foi verificado que 55 (67,1%) casos entre os 82 da amostra tinham IRM < 200. Destes, 44 casos eram benignos, dez malignos e um borderline. Dos 27 casos com IRM > 200 (32,9 % do total), 20 eram malignos, cinco eram benignos e dois eram tumores borderline (Figura 7).

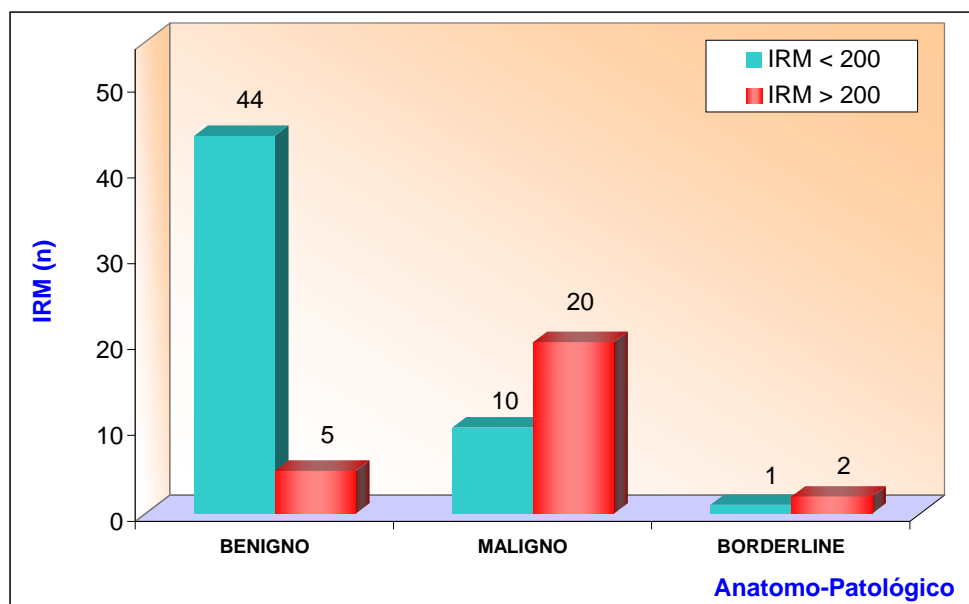


Figura 7 – Distribuição das pacientes de acordo com resultados de IRM, considerando o valor de corte 200.

Em vista dos resultados obtidos, o IRM demonstrou uma sensibilidade de 66,7% na presunção de lesões malignas primárias, metastáticas e borderline dos ovários. O valor preditivo positivo deste índice para o mesmo grupo de lesões foi de 81,5%, a especificidade 89,8 % e a acurácia encontrada foi de 80,5%. O valor preditivo negativo foi de 80,0%.

4.5 Comparação entre as variáveis

Avaliando-se os resultados obtidos com as variáveis utilizadas, os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN para casos malignos e borderline estão representados na tabela 6.

Tabela 6 - Sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN das variáveis IRM, CA 125, estado menopausal e achados de ultrassom.

Parâmetros	IRM %	CA 125 %	Est. Menopausal %	Achados de US %
Sensibilidade	66,7	69,7	63,7	66,7
Especificidade	89,8	85,7	65,3	79,6
Acurácia	80,5	79,3	64,6	74,4
VPP	81,5	76,7	55,3	68,7
VPN	80,0	80,8	72,7	78,0

VPN: Valor Preditivo Negativo

VPP: Valor Preditivo Positivo

Os parâmetros IRM e CA 125 foram avaliados em curva ROC (aplicável somente a variáveis contínuas)- Figura 8.

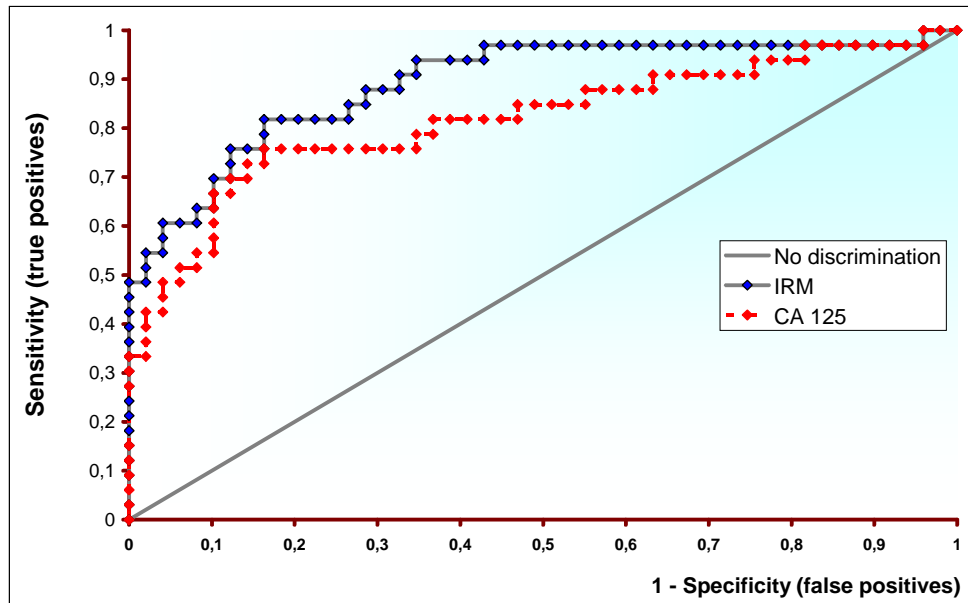


Figura 8 - Curva ROC das variáveis IRM e CA 125.

As informações fornecidas pelas curvas traçadas estão resumidas na tabela 7.

Tabela 7 - Dados obtidos com a curva ROC das variáveis CA 125 e IRM.

	Área sob a curva	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Ponto de corte
CA 125	0,818	75,8	83,7	30,9
IRM	0,891	81,8	83,7	90,2

Os pontos de corte mostrados na tabela são os preditores de maior sensibilidade e especificidade das variáveis colocadas em análise. A área sob a curva tem relação com o desempenho do teste em detectar os casos positivos em relação ao critério pesquisado. A diferença entre as áreas (0,074) foi significativa ($p=0,02$).

5 DISCUSSÃO

Paralelamente ao envelhecimento da população, o câncer de ovário apresenta gradativo aumento em sua incidência e mortalidade,³⁰ porém, sua prevalência ainda é baixa. Mesmo testes muito específicos produzem altas taxas de resultados falso-positivos e, conseqüentemente, acarretam aumento nas intervenções cirúrgicas para abordagem de massas anexiais.¹⁹ Idealmente, massas ovarianas com forte suspeita de malignidade deveriam ser encaminhadas a centros especializados para tratamento adequado por equipe capacitada.^{8, 15, 16, 31}

O diagnóstico precoce faz-se importante não apenas pela expectativa de manejar a doença em estádios iniciais, mas também pelo pior prognóstico observado em mulheres com idade avançada. Num estudo desenvolvido com 115 pacientes portadoras de câncer de ovário foi observado que aquelas com idade superior a 65 anos tiveram prognóstico pior, tanto devido à neoplasia como à prevalência de tumores mais indiferenciados.³¹

É raro o aparecimento do câncer de ovário antes dos 30 anos. A faixa etária de maior incidência está acima dos 50 anos.³¹ Em nosso estudo, dois terços das pacientes com lesão maligna ovariana tinham mais de 50 anos ao diagnóstico.

Quanto ao caráter das massas investigadas de acordo com a idade, nossos achados não diferem muito da literatura, que descreve uma média de idade entre 50 e 53 anos nas portadoras de câncer de ovário, e de 34 a 42 anos naquelas com neoplasia benigna.^{15, 18, 32} Encontramos 55,3 e 42,6 anos respectivamente. Esses resultados orientam para especial atenção às pacientes com idade avançada e portadoras de tumores pélvicos.

A maioria dos tumores malignos de ovário acomete mulheres em pós-menopausa, seja o câncer primário ou o metastático. Nestas pacientes observa-se menor proporção de falso-positivos, possivelmente pela baixa freqüência de endometriomas e abscessos tubo-ovarianos na fase pós-menopausal.²⁹ É verificada também uma maior incidência de tumores malignos nos casos de menopausa tardia, provavelmente devido ao maior número de posturas ovulares.³¹ Apesar da maior incidência de câncer em menopausadas, ainda há predomínio de patologias benignas.⁷ Em nossa amostra, entretanto, este dado não se confirmou. Apenas 17 entre as 38 pacientes pós-menopausadas eram portadoras de tumores benignos (20 malignos e um borderline). Possivelmente, isso se deva ao fato que as portadoras de tumores ovarianos atendidas no HU já passaram por uma triagem nas unidades periféricas, sendo aqui atendidos

os casos com alguma suspeita de malignidade.

Quando se avaliam mulheres menopausadas deve-se considerar que é freqüente neste grupo a incidência de doenças como hipertensão, diabetes e outras, fato que aumenta consideravelmente o risco cirúrgico. O ideal seria limitar as indicações de laparotomia exploradora aos casos selecionados.²⁷ Esta seleção é ainda uma grande incógnita entre os profissionais que manejam massas anexiais na pós-menopausa.

Na investigação de tumores ovarianos podem ser incluídos: ultrassom transabdominal, ultrassom transvaginal (também na modalidade com color doppler) e dosagem de marcadores tumorais, além de tomografia helicoidal e ressonância magnética.⁷ Convém salientar, entretanto, que a maioria dos serviços médicos não dispõe de equipamento nem recursos capazes de custear tal investigação. Grande parte possui (quando muito) um equipamento de ultrassonografia convencional sem o recurso de doppler, realidade está presente inclusive em países industrializados.⁷ Recorre-se, então a métodos mais acessíveis como a dosagem sérica de marcadores tumorais.

Diversas categorias de marcadores têm sido investigadas para o diagnóstico precoce dos tumores ovarianos. Estas substâncias podem ser usadas isoladamente ou em combinação.¹⁹ O uso de múltiplos marcadores pode aumentar a sensibilidade na detecção precoce de câncer de ovário. Entretanto, isso é geralmente associado à diminuição da especificidade.³³

A dosagem do marcador tumoral CA 125 é freqüentemente empregada por agrupar vantagens, tais como: ser um método não invasivo, ter menor custo e ser facilmente disponível.³⁴ Num trabalho que envolveu 296 casos de câncer de ovário, apenas 22,0% (65) não apresentaram alteração deste antígeno.³⁵

Em outro estudo envolvendo 228 mulheres pós-menopausadas portadoras de massas pélvicas e avaliadas com CA 125, ultrassom e exame físico, a acurácia do CA 125 em diferenciar lesões benignas e malignas foi 77,0%, maior que o exame pélvico (76,0%) e o ultrassom (74,0%).³⁴

Não se recomenda a utilização do CA 125 para rastreamento de câncer de ovário em mulheres assintomáticas, mesmo em combinação com outras ferramentas de investigação. Entretanto, esse antígeno constitui-se num parâmetro diagnóstico valioso na presença de massas anexiais.³⁴ Em nossa amostra, apenas 7 dos 49 tumores benignos apresentaram elevação deste antígeno. Endometriomas, abscessos tubo-ovarianos e fibro-tecomas são as massas benignas mais comumente associadas à elevação do CA 125.²⁹ Quase 70,0% dos casos malignos apresentaram CA 125 \geq 35. Em virtude dos resultados obtidos, sugere-se que

este marcador seja sempre solicitado na avaliação de massas anexiais.

O emprego da ultrassonografia entre os testes diagnósticos de tumores pélvicos oferece grandes benefícios, tanto para diagnosticá-los quanto para avaliar suas características morfológicas. A ultrassonografia via transvaginal é o exame de escolha na avaliação de massas pélvicas visto que, quando comparada à modalidade transabdominal, permite melhor detalhamento dos anexos, podendo detectar massas antes de serem clinicamente aparentes.³⁶

A dopplervelocimetria aprimorou a avaliação dos tumores, por descrever aspectos de fluxo intra e peritumoral, bem como por quantificar este fluxo. As avaliações iniciais apontavam alta sensibilidade e especificidade do método na diferenciação de tumores ovarianos benignos e malignos. Ensaio posteriores revelaram, entretanto, que a dopplervelocimetria era capaz de diagnosticar grande parte dos tumores malignos, mas muitas vezes não os diferenciava dos benignos.³⁷

Um estudo japonês envolvendo 183.000 mulheres assintomáticas, submetidas a avaliação anual com ultrassonografia transvaginal e acompanhadas por 10 anos, demonstrou um acréscimo no diagnóstico da doença em estádios iniciais, com 77,0% sendo descobertos em estágio I. Antes desse estudo, 56,0% de todos os cânceres de ovário da instituição estavam em estádios III ou IV ao diagnóstico.³⁸ As opiniões são controversas. Em outro trabalho com 3.220 mulheres assintomáticas na pós-menopausa, houve indicação de 44 laparotomias exploradoras após avaliação ultrassonográfica transvaginal. Destas, apenas três casos eram tumores primários do ovário.³⁹ Em 6.470 mulheres submetidas a acompanhamento ultrassonográfico via transvaginal foram encontrados 90 casos de alterações persistentes ao US em mulheres assintomáticas. Destes, apenas seis casos foram positivos.⁴⁰

Uma das limitações da utilização da ultrassonografia transvaginal na investigação de tumores do ovário diz respeito à grande proporção de falso-positivos em sua avaliação. Os falso-positivos seriam, por exemplo, tumores com estrutura complexa como os teratomas ou simplesmente tumores benignos sólidos. Há de se considerar, ainda, que a acurácia do exame ultrassonográfico sofre influência de acordo com o treinamento do examinador e a qualidade do equipamento de US utilizado.¹⁹ Em nosso estudo, a alteração mais observada em toda a amostra foi a presença de elementos sólidos.

Quanto maior o número de alterações ultrassonográficas suspeitas, maior a probabilidade de se encontrar tumores malignos do ovário. Vários aspectos ultrassonográficos têm sido utilizados para caracterizar a benignidade ou malignidade de tumores ovarianos: tamanho, multilocularidade, presença de partes sólidas, excrescências papilares, septos, alteração da ecogenicidade, bilateralidade, ascite e metástases.³¹ Em nosso estudo foi

considerada a presença de cinco dos itens citados (bilateralidade, elementos sólidos, multilocularidade, ascite e metástases). Nos 30 casos de tumores malignos, mais de uma alteração foi verificada em 20 casos. Os melhores determinantes de malignidade foram elementos sólidos e a presença de ascite, presentes respectivamente em 60,0% e 50,0% dos casos malignos.

Em apenas 10 dos 49 tumores benignos foi encontrada mais de uma alteração suspeita.

A identificação de características indicativas de alto ou baixo risco para malignidade nos testes diagnósticos continua controversa, não havendo método tão fiel quanto a exploração cirúrgica e a anatomia patológica.⁷

Na tentativa de instituir um artifício capaz de auxiliar a diferenciação pré-operatória de massas anexiais, em 1990 Jacobs *et al.*²⁸ divulgaram os resultados de um estudo em que utilizaram uma ferramenta diagnóstica que contemplava os dados do US, a dosagem do CA 125 e o estado menopausal de mulheres com massas anexiais em investigação. Tratava-se do IRM. Para inclusão no trabalho, as mulheres eram avaliadas em unidades que preenchiam os critérios pré-estabelecidos pelos pesquisadores. O IRM mostrou resultados encorajadores: sensibilidade de 85,0% e especificidade de 97,0% na presunção de tumores ovarianos malignos.²⁸ O mesmo princípio foi testado com algumas modificações em outros estudos.^{8,15,23,31} Uma das dificuldades observadas foi a padronização dos laboratórios e ultrassonografistas a serem envolvidos nos trabalhos.

Bailey *et al.*⁸ testaram a aplicação do IRM em unidades primárias e secundárias de atendimento à saúde. Utilizaram as mesmas variáveis de Jacobs *et al.*²⁸ e estabeleceram que os casos com índice superior a 200 deveriam ser encaminhados a um centro terciário de tratamento. Aqueles com índice < 200 e com forte suspeita clínica também deveriam ser referendados. Os pesquisadores encontraram valores semelhantes aos de Jacobs *et al.*²⁸ (sensibilidade de 87,4%) para o diagnóstico de lesões malignas e borderline dos ovários, confirmando assim, a efetividade da aplicação do IRM em unidades secundárias e terciárias.

O presente estudo foi realizado para testar a efetividade da aplicação do algoritmo do IRM na prática clínica para identificação e subsequente manejo de tumores malignos de origem ovariana. Pela dificuldade de estabelecer protocolos de avaliação em toda a área de abrangência do HU-UFSC, consideramos a proposta de Bailey *et al.*⁸ mais adequada à nossa realidade.

De posse dos resultados, com a análise dos parâmetros: sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN, observou-se um bom desempenho do IRM na predição de lesões ovarianas malignas e borderline. Inclui-se aqui os tumores *borderline* pelas suas

peculiaridades. Numa exploração cirúrgica, pode-se encontrar áreas de aspectos benignos, *borderline* e malignos. Portanto, uma vez diagnosticados, estes tumores devem ser conduzidos da mesma forma que os tumores malignos,⁴¹ respeitando-se os tempos cirúrgicos de lavado peritoneal, inventário da cavidade e ressecção de lesões suspeitas na superfície peritoneal. Em 10% dos casos há implantes peritoneais malignos, que ditam o prognóstico da doença. Uma das pacientes incluídas no presente trabalho enquadra-se nesta condição. Quando comparados com os carcinomas francamente invasores, os tumores *borderline* apresentam um comportamento menos agressivo, são diagnosticados em estádios mais precoces e acometem mulheres mais jovens.⁴¹ Duas das três pacientes com tumores *borderline* em nossa casuística tinham idade inferior a 45 anos.

Utilizando-se a curva ROC para avaliação da performance do IRM, demonstrou-se que o melhor ponto de corte para o índice, na amostra estudada é 90,2. Com este valor teríamos uma sensibilidade de 81,8% e uma especificidade de 83,7%. Foi também criada uma curva ROC para o CA 125, para efeito comparativo. Na interpretação das curvas, o IRM mostrou ser melhor teste diagnóstico, pois concilia maiores valores de especificidade e sensibilidade representados por uma maior área abaixo da curva.

Pelos resultados obtidos, recomenda-se o uso rotineiro do IRM pois apresenta boa especificidade, acurácia, VPP e VPN. Apesar de não atingir o mesmo nível de sensibilidade que os trabalhos consultados (66,7%), acredita-se que a aplicação do índice, com ponto de corte em 90, nas unidades que encaminham suas pacientes ao HU, seria de extrema valia, trazendo subsídios para o manejo otimizado de casos apontados como potencialmente malignos. Uma nova triagem das pacientes com IRM entre 90 e 200, utilizando-se o recurso do doppler colorido, seria um objeto muito interessante para novos estudos no serviço de oncologia-ginecológica. Os casos com IRM > 200 devido à sua elevada especificidade, devem ser conduzidos como malignos.

A diversidade dos exames trazidos pelas pacientes, quando referendadas ao serviço, provavelmente influenciou na baixa sensibilidade encontrada no presente estudo, quando comparado ao estudo de Bailey *et al.*⁸

Assim, pelos resultados do presente estudo, a principal vantagem da utilização do IRM na distinção entre tumores de ovário benignos e malignos, quando comparado a outros parâmetros mais complexos ou mais dispendiosos, é que este algoritmo apresenta acurácia elevada com custos reduzidos.

6 CONCLUSÃO

O Índice de Risco de Malignidade auxiliou na diferenciação pré-operatória de tumores ovarianos malignos e benignos.

REFERÊNCIAS

- 1 Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin.* 2000 Jan-Feb;50(1):7-33.
- 2 McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996 Jan 4;334(1):1-6.
- 3 Moss C, Kaye SB. Ovarian cancer: progress and continuing controversies in management. *Eur J Cancer.* 2002 Sep;38(13):1701-7.
- 4 Breedlove G, Busenhardt C. Screening and detection of ovarian cancer. *J Midwifery Womens Health.* 2005 Jan-Feb;50(1):51-4.
- 5 Rivoire W, Monego HI, Appel M, Capp E, Reis R. Neoplasia do ovário e das trompas de Falópio. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos EP, eds. *Rotinas em Ginecologia.* 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2002. p. 309-22.
- 6 Koonings PP, Campbell K, Mishell DR, Jr., Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol.* 1989 Dec;74(6):921-6.
- 7 Bailey J, Tailor A, Naik R, Lopes A, Godfrey K, Hatem HM, et al. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer.* 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:30-4.
- 8 Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2519-29.
- 9 Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006 Dec;103(3):1122-9.
- 10 Kjaerbye-Thygesen A, Frederiksen K, Hogdall EV, Glud E, Christensen L, Hogdall CK, et al. Smoking and overweight: negative prognostic factors in stage III epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Apr;15(4):798-803.
- 11 Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, Imai M, Takakura K, Kuromaki T, et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Jan-Feb;17(1):37-43.
- 12 Simões PM, Carauta R, Machado JA. Câncer epitelial de ovário. In: Oliveira HC, Lemgruber I, Costa OT, eds. *Tratado de ginecologia- FEBRASGO.* Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p.1326-35.
- 13 Souen J. Condutas preconizadas pela FIGO, a partir de 2003, em relação aos cânceres

- ginecológicos. *Femina*. 2005;33(2):153-6.
- 14 Aslam N, Banerjee S, Carr JV, Savvas M, Hooper R, Jurkovic D. Prospective evaluation of logistic regression models for the diagnosis of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2000 Jul;96(1):75-80.
 - 15 Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Feb 1;98(3):172-80.
 - 16 Terry KL, Sluss PM, Skates SJ, Mok SC, Ye B, Vitonis AF, et al. Blood and urine markers for ovarian cancer: a comprehensive review. *Dis Markers*. 2004;20(2):53-70.
 - 17 Bast RC, Jr., Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*. 1981 Nov;68(5):1331-7.
 - 18 Reis FJC. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário- papel os marcadores tumorais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(4):222-7.
 - 19 McIntosh MW, Drescher C, Karlan B, Scholler N, Urban N, Hellstrom KE, et al. Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004 Oct;95(1):9-15.
 - 20 Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med*. 1993 Nov 18;329(21):1550-9.
 - 21 Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, Woolas RP, Jeyerajah A, Weidemann P, et al. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ*. 1996 Nov 30;313(7069):1355-8.
 - 22 Torres J, Mauricette S, Faúndes A, Gontijo R, Martinez E, Andrade L. Risk-of-Malignancy Index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. *Rev Paul Med*. 2002;120(3):72-6.
 - 23 Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Jan;170(1 Pt 1):81-5.
 - 24 Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol*. 1991 Jul;78(1):70-6.
 - 25 Killackey MA, Neuwirth RS. Evaluation and management of the pelvic mass: a review of 540 cases. *Obstet Gynecol*. 1988 Mar;71(3 Pt 1):319-22.
 - 26 Rulin MC, Preston AL. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1987

Oct;70(4):578-81.

- 27 Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Oct;97(10):922-9.
- 28 Roman LD, Muderspach LI, Stein SM, Laifer-Narin S, Groshen S, Morrow CP. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and Doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol.* 1997 Apr;89(4):493-500.
- 29 Prado Filho FCRC, Andrade JC, Silva CL, Reis FJC, Nogueira AA, Sala MM, et al. Tumores pélvicos em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1999;21(1):47-54.
- 30 Piver M, DiCioccio R. The etiology of ovarian cancer. In: Altchek A, Deligdisch L, eds. *Diagnosis and management of ovarian disorders.* New York: Igaku-Shoin; 1996. p. 77-91.
- 31 Fernandes R, Lippi U, Baracat F. Índice de risco de malignidade para tumores do ovário incorporando idade, ultra-sonografia e o CA-125. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25(5):345-51.
- 32 Nagele F, Petru E, Medl M, Kainz C, Graf AH, Sevelde P. Preoperative CA 125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1995 Aug;86(2):259-64.
- 33 Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteomics.* 2004 Apr;3(4):355-66.
- 34 Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer.* 2005 Sep-Oct;15(5):679-91.
- 35 Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, Yu Y, Lu KH, Diamandis EP, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 Nov;99(2):267-77.
- 36 Latorre M, Franco E. Marcadores tumorais e câncer de ovário. In: Abrão F, Abrão M, eds. *Câncer do ovário.* São Paulo: Roca; 1997. p. 52-63.
- 37 Kurjak A, Predanic M, Kupesic-Urek S, Jukic S. Transvaginal color and pulsed Doppler assessment of adnexal tumor vascularity. *Gynecologic oncology.* 1993 Jul;50(1):3-9.
- 38 Sato S, Yokoyama Y, Sakamoto T, Futagami M, Saito Y. Usefulness of mass screening for ovarian carcinoma using transvaginal ultrasonography. *Cancer.* 2000 Aug 1;89(3):582-8.

- 39 DePriest PD, van Nagell JR, Jr., Gallion HH, Shenson D, Hunter JE, Andrews SJ, et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecologic oncology*. 1993 Nov;51(2):205-9.
- 40 DePriest PD, van Nagell JR, Jr., Gallion HH, Shenson D, Pavlik EJ, et al. Transvaginal Sonography as a Screening Method for the Detection of early ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 1997 Nov;65 (3):408-14.
- 41 Derchain SFM, Torres JCC, Teixeira LC, Andrade LALA, Masuko FKM, et al. Relação entre tumores ovarianos epiteliais *borderline* e francamente invasores: epidemiologia, histologia e prognóstico. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1999 Jan;21(5):273-77.

APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do Trabalho: “*AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE RISCO DE MALIGNIDADE PARA CÂNCER DE OVÁRIO EM PACIENTES ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO*”.

Por favor, leia atentamente o texto e as instruções abaixo antes de decidir se deseja participar do estudo.

O câncer de ovário é uma das mais graves doenças ginecológicas, pois apresenta poucos sintomas no início da doença e, geralmente quando é descoberto já se encontra em fase bem avançada. Nestas situações, os tratamentos empregados como cirurgia quimioterapia e radioterapia não são eficientes em todos os casos. Quando descobre-se câncer de ovário em uma paciente, é importante que seja realizada cirurgia o mais rápido possível para avaliar a gravidade da doença e optar pelo melhor tratamento.

Além de tumores malignos (cânceres), existem vários tumores benignos de ovário. Eles têm tratamento mais simples são curáveis, além disso, não precisam passar por cirurgia com tanta urgência como os malignos.

Muitas vezes essas doenças benignas podem ser confundidas com câncer de ovário, pois os exames realizados podem ter resultados semelhantes.

O objetivo desta pesquisa é testar um método que pode auxiliar os médicos a diferenciar tumores benignos e malignos antes de encaminhar as pacientes para cirurgia, tratando primeiramente os casos mais graves.

Quando o uma mulher vai ao médico e ao examiná-la ele desconfia que ela possa ter uma doença no ovário, ele solicita um ultrassom e um exame de sangue para prosseguir a investigação.

Nossa proposta é usar estes dados para tentar avaliar se estamos diante de uma doença benigna ou maligna, e assim, poder oferecer um melhor tratamento às futuras pacientes. No presente estudo, usaremos informações contidas em seu prontuário médico e aplicaremos uma fórmula para avaliar em que grupo sua doença se enquadrava, em seguida iremos comparar com seu diagnóstico final e ver se a nossa previsão coincide.

Eu, _____ confirmo que Marcelle Cavalini Soares me explicou a pesquisa e pude entender que:

1. O presente estudo faz parte do trabalho para conclusão do curso de medicina na Universidade Federal de Santa Catarina e está sendo orientado pelo Dr. Luciano Brasil Graziottin Rangel, médico oncoginecologista do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.
2. Minha participação colaborando neste trabalho é importante porque vai permitir que as futuras pacientes com doença maligna de ovário sejam tratadas com maior agilidade.
3. Posso desistir de participar da pesquisa em qualquer momento e por qualquer motivo.
4. Sou livre para não querer participar da pesquisa e que isto não me trará qualquer prejuízo.
5. Todas as informações coletadas de meu prontuário ficarão sob sigilo e só serão utilizadas para a pesquisa.
6. Em caso de dúvida, posso entrar em contato com a pesquisadora Marcelle Cavalini Soares pelos telefones: 48- 3228-6513 ou 9915-1517 (inclusive chamadas a cobrar) ou por mensagem via e-mail para: marcellep@hotmai.com.

Assinatura: _____

Data: ___/___/___

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, resolução nº. 001/2005, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

- 1º. Análise quanto à forma;
- 2º. Quanto ao conteúdo;
- 3º. Apresentação oral;
- 4º. Material didático utilizado na apresentação;
- 5º. Tempo de apresentação:
15 minutos para o aluno;
05 minutos para cada membro da Banca;
05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA
2. CONTEÚDO
3. APRESENTAÇÃO ORAL
4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____