

# Avaliação radiológica do carcinoma do ovário

Mariana Horta e Teresa Margarida Cunha

## DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DO CARCINOMA DO OVÁRIO

Perante a suspeita clínica de um carcinoma do ovário, o primeiro método de diagnóstico que deverá ser realizado é a ecografia pélvica por via transvaginal, uma vez que se trata de uma técnica radiológica que permite uma excelente visualização e resolução da morfoestrutura da lesão, com especificidade superior quando comparada com a ecografia pélvica por via supra-púbica<sup>1,2</sup>.

No entanto, o *American College of Radiology (ACR)*, preconiza a avaliação conjunta por estes dois métodos, uma vez que lesões de grandes dimensões ou lesões em ovários que ultrapassam o campo de visão da sonda transvaginal são apenas passíveis de ser caracterizadas por ecografia pélvica por via supra-púbica. Esta técnica é também uma mais-valia na avaliação das relações anatómicas com as estruturas adjacentes, logo na definição da origem da lesão<sup>2</sup> (Fig. 1).

A conjugação do estudo ecográfico por via transvaginal em modo B com a

avaliação por *Doppler* cor, aumenta a sensibilidade do diagnóstico de um tumor maligno do ovário<sup>2-4</sup>. Também tem sido demonstrado que o *power Doppler* é ainda mais sensível e apresenta especificidade idêntica ao *Doppler* cor no diagnóstico da neovascularização tumoral, ao contrário dos parâmetros de avaliação do *Doppler* espectral que se têm mostrado praticamente idênticos aos das lesões benignas<sup>1,2,5,6</sup>.

Várias características ecográficas têm sido associadas ao diagnóstico de um tumor do ovário maligno, contudo a existência de componentes sólidos numa lesão quística (nódulos, vegetações, excrescências e projeções papilares) é o achado ecográfico que mais prediz malignidade<sup>6</sup> (Fig. 1). Outras características fortemente suspeitas são a existência de septos e/ou paredes espessas (> 3 mm), ascite, lesões homogeneamente sólidas, lesões de grandes dimensões (> 10 mm) multiloculadas, lesões com contorno irregular ou lobulado, vascularização copiosa e a presença de carcinomatose peritoneal<sup>1,6</sup> (Fig. 1).

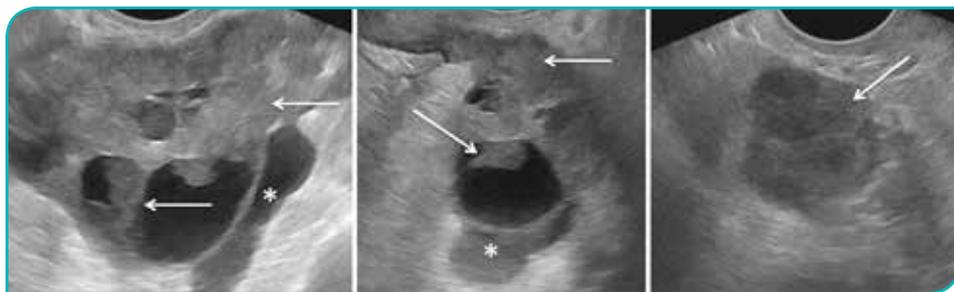


Figura 1. Carcinoma seroso bilateral do ovário numa mulher com 65 anos. Imagens de ecografia pélvica por via supra-púbica. Identifica-se bilateralmente tumor de características mistas, com múltiplas áreas quísticas, algumas com ecos internos, observando-se extensas áreas sólidas sob a forma de nódulos, vegetações, excrescências e septos espessos (setas). Coexiste ascite (asteriscos).

Os achados descritos são úteis na diferenciação de lesões benignas e malignas, contudo existe um grupo significativo de tumores com características ecográficas indeterminadas, que carecem de melhor caracterização<sup>7,8</sup>.

Com o objetivo de melhorar a sensibilidade e a especificidade do estudo ecográfico por via transvaginal, o grupo *International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA) criou modelos de risco e modelos matemáticos, como o modelo de regras simples e o modelo matemático de regressão logística (LR2)<sup>9</sup>.

O modelo de regras simples classifica os tumores em benignos, malignos ou inclassificáveis, com base na presença de regras preditoras de tumores malignos – regras M (tumor sólido irregular; presença de ascite; presença de pelo menos quatro vegetações; tumor multilocular sólido irregular com um diâmetro máximo  $\geq 100$  mm e presença de vascularização marcada) e com base na presença de regras preditoras

de tumores benignos – regras B (quisto unilocular; presença de componentes sólidos com um diâmetro máximo  $< 7$  mm; presença de sombras acústicas; tumor multilocular regular com um diâmetro máximo  $< 100$  mm; ausência de vascularização)<sup>9</sup>.

O modelo matemático de regressão logística LR2, calcula o risco de malignidade com base em seis variáveis (idade; ascite; presença de vascularização numa vegetação; diâmetro máximo do componente sólido; parede interna do quisto irregular; sombras acústicas)<sup>9</sup>.

Kajiser, et al., realizou em 2014 um estudo meta-analítico, que avaliou 195 estudos e 19 modelos de diagnóstico ecográfico, sendo que o modelo LR2, demonstrou um *cut-off* de risco de 10%, uma sensibilidade de 92% (88-95%) e uma especificidade de 83% (77-88%), e o modelo de regras simples uma sensibilidade de 93% (89-95%) e uma especificidade de 81% (76-85%), sendo as

suas *performances* superiores às dos outros modelos<sup>8,10</sup>.

O grupo IOTA também desenvolveu outro modelo matemático para a caracterização ecográfica de lesões anexiais – o *The Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa Risk model (ADNEX model)*, actualmente disponível sob aplicação eletrónica. Este modelo avalia nove variáveis: idade; valor sérico do CA 125; tipo de centro hospitalar; diâmetro máximo da lesão; proporção de tecido sólido; número de projeções papilares; > 10 lóculos quísticos; presença de sombras acústicas e de ascite<sup>11</sup>. A *performance* do ADNEX model demonstrou-se igual ou ligeiramente superior às demonstradas pelo modelo de regras simples e pelo modelo de regressão logística LR2. Contudo, um estudo prospetivo multicêntrico publicado em 2014 concluiu que o ADNEX model permite não só diferenciar tumores benignos e malignos como também distinguir cinco tipos de tumores anexiais (benignos; *borderline*; tumores em estágio I; tumores em estágio II-IV e tumores metastáticos no ovário). Os maiores preditores de malignidade foram os valores séricos de CA 125 e a proporção de tecido sólido. As maiores limitações deste estudo foram a avaliação ter sido exclusivamente efectuada por médicos experientes e não ter existido uma revisão central da patologia presente<sup>11</sup>.

A ressonância magnética (RM) convencional tem demonstrado um papel determinante na avaliação de tumores

anexiais com achados ecográficos indeterminados, uma vez que diagnóstica com facilidade lesões benignas que são suspeitas ecograficamente, apresentando-se como uma técnica mais específica<sup>1,7,8,12-18</sup>.

Os produtos hemáticos, a gordura e o tecido fibroso são diagnosticados com confiança por RM, conseqüentemente lesões cujas características ecográficas podem sugerir malignidade como: teratomas; quistos hemorrágicos; endometriomas; fibromas e leiomiomas subserosos pediculados são prontamente diagnosticados<sup>1,7</sup>.

Em 2009, a *European Society of Urogenital Radiology (ESUR)* propôs um algoritmo para a caracterização de uma lesão indeterminada por ecografia, através do estudo de diferentes sequências utilizadas em RM<sup>19</sup>. As lesões foram categorizadas em três grupos. O primeiro grupo consiste em lesões com hipersinal em sequências ponderadas em T1. Nestes casos, é imperativo a realização de uma sequência com supressão de gordura que permitirá diferenciar as lesões de conteúdo hemático e mucinoso dos teratomas<sup>19</sup>. As lesões do segundo grupo são lesões sólidas nas sequências ponderadas em T2. Perante esta situação, o radiologista deverá determinar se a lesão é de natureza ovárica ou uterina, realizando uma sequência oblíqua ponderada em T2. Se a origem for ovárica, ou é hipointensa em T2 (fibroma) ou apresenta sinal heterogéneo em T2. Neste último caso, o algoritmo segue o preconizado

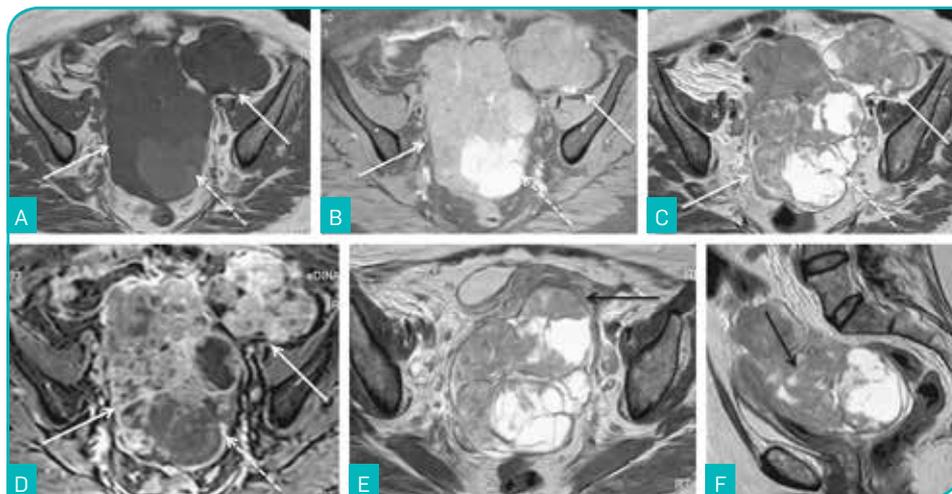


Figura 2. Carcinoma seroso bilateral do ovário numa mulher com 63 anos. Imagens de RM ponderadas em T1 no plano axial (A), em T1 com saturação de gordura no plano axial (B), em T2 no plano axial (C e E) e no plano sagital (F) e em T1 com saturação de gordura após a administração de gadolínio no plano axial (D). Tumor do ovário bilateral de características mistas (setas brancas). As áreas sólidas apresentam hipossinal na sequência ponderada em T1, sinal intermédio nas sequências ponderadas em T2 e captam avidamente contraste, apresentando-se sob a forma de nódulos murais, vegetações, excrescências e septos predominantemente espessos. Existem áreas quísticas que apresentam sinal intermédio em T1, hipersinal após saturação de gordura e hipersinal em T2, sugerindo a presença de conteúdo hemorrágico (setas tracejadas). Não existe plano de clivagem entre o tumor e a vertente posterior do útero, sugerindo invasão, o que não constitui contudo um critério de irressecabilidade tumoral (setas pretas). Não está presente ascite.

para as lesões do terceiro grupo<sup>19</sup>. As lesões do terceiro grupo são lesões quísticas complexas. Nestes casos, é mandatório a realização de uma sequência ponderada em T1 com administração de gadolínio endovenoso. As lesões indeterminadas cujo componente sólido capte contraste de forma anómala devem ser diagnosticadas como malignas<sup>19</sup> (Figs. 2 a 5).

As características em RM mais sugestivas de malignidade são: a presença de vegetações numa lesão quística e a presença de necrose numa

lesão sólida<sup>20</sup> (Figs. 2 a 5). Outras características também associadas a lesões malignas são: lesões maioritariamente sólidas; espessamento parietal > 3 mm; septos com uma espessura > 3 mm; tumores > 60 mm e lesões bilaterais<sup>1</sup>. A presença de adenomegalias, de carcinomatose peritoneal e de ascite são também achados secundários de malignidade<sup>1,16,21</sup> (Figs. 2 a 5).

A utilização de técnicas funcionais (sequências de perfusão e de difusão) no estudo de RM, tem-se revelado

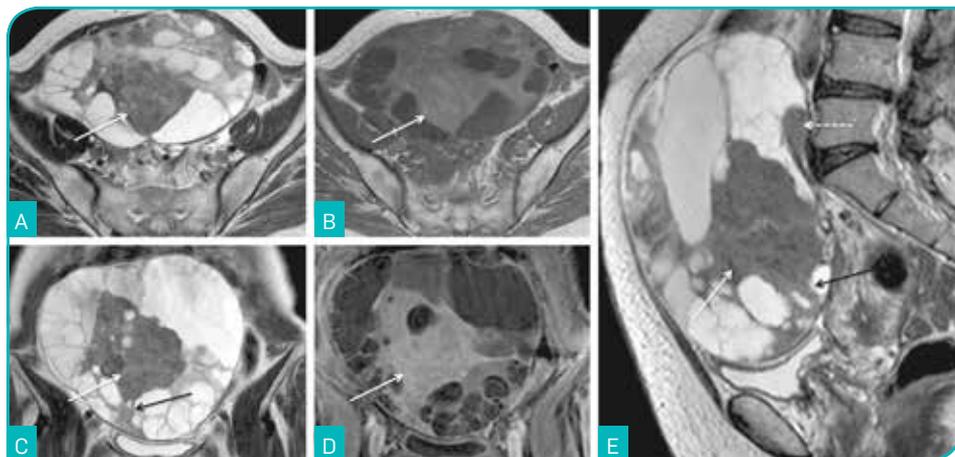


Figura 3. Carcinoma mucinoso do ovário esquerdo numa mulher com 62 anos. Imagens de RM ponderadas em T2 no plano axial (A), coronal (C) e sagital (E), imagem de RM ponderada em T1 (B) e imagem de RM ponderada em T1 com saturação de gordura após a administração de gadolínio no plano axial (D). Na dependência do ovário esquerdo, identifica-se tumor predominantemente quístico, multiloculado, com 150 mm, com área sólida nodular central (setas), com nódulos murais (setas tracejada) e com septos cuja espessura é > 3 mm (setas pretas), apresentando assim critérios de malignidade.

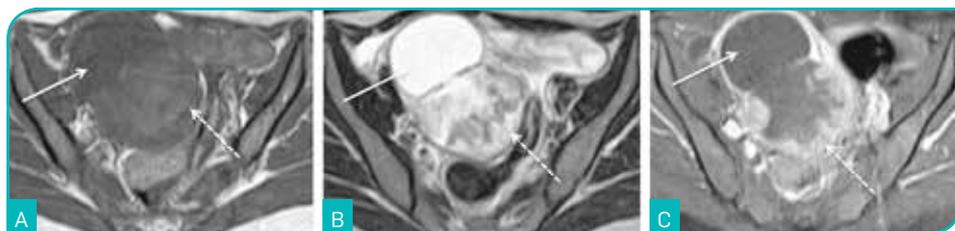


Figura 4. Carcinoma endometrióide do ovário direito numa mulher de 43 anos. Imagens de RM ponderadas em T1 no plano axial (A), em T2 no plano axial (B) e em T1 com saturação de gordura após a administração de gadolínio no plano axial (C). Identifica-se volumosa lesão tumoral predominantemente quística do ovário direito, observando-se espessamento parietal sob a forma de vegetações e excrescências sólidas. O componente quístico desta lesão apresenta-se hipointenso em T1 (A), hiperintenso em T2 (B) e hipointenso na sequência com saturação de gordura (C) (setas). Já os componentes sólidos apresentam hipossinal na sequência ponderada em T1 (A), sinal intermédio na sequência ponderada em T2 (B) e captam avidamente gadolínio (C) (setas tracejadas). Existe necrose central.

uma mais-valia na caracterização de lesões anexiais complexas, com acuidades diagnósticas documentadas em 95%<sup>22</sup>.

Até recentemente, a vascularização tumoral das lesões anexiais tinha sido apenas qualitativamente quantificada nos estudos de RM convencional e de

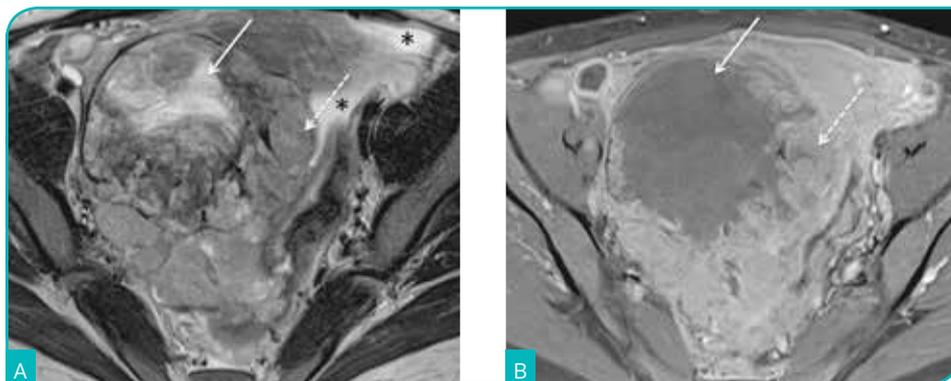


Figura 5. Carcinoma de células claras do ovário direito numa mulher com 39 anos. Imagens de RM ponderadas em T2 (A) e em T1 com saturação de gordura e após administração de gadolínio (B) no plano axial. Na dependência do ovário direito, identifica-se volumosa lesão predominantemente sólida (setas tracejadas) com extensas áreas necróticas (setas). As áreas sólidas captam avidamente contraste (B, seta tracejada). Presença de ascite (asteriscos) (cortesía da Dra. Adalgisa Guerra).

*Doppler* cor pela densidade vascular. Sabe-se contudo, que de acordo com o potencial de malignidade, os tecidos demonstram características microvasculares diferentes e que fatores como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e o índice de cobertura dos pericitos, condicionam o nível de captação de contraste pela lesão.

Estudos recentes conduzidos por Thomassin-Naggara, relacionaram a captação maior máxima de contraste pelo tumor, a sobre-expressão de VEGFR-2 (recetor do VEGF) e a deficiência de cobertura pericitária na parede microvascular dos tumores malignos, através do estudo semi-quantitativo dinâmico após administração de gadolínio por RM (curvas tempo-intensidade)<sup>23-26</sup>.

Através do estudo das curvas tempo-intensidade de captação de gadolínio pelos tumores anexiais e da sua

comparação com as do miométrio, documentaram-se três padrões de captação de contraste precoce que se relacionavam com o grau de malignidade do tumor<sup>25,26</sup> (Fig. 6).

A curva tempo-intensidade de tipo 1 (captação gradual de gadolínio) é mais usualmente encontrada nas lesões de tipo benigno (Fig. 6 A).

A curva tempo-intensidade de tipo 2 descreve uma captação de gadolínio precoce, mas mais tardia do que a do miométrio seguida de um *plateau* (Fig. 6 B).

A curva tempo-intensidade de tipo 3 (captação de gadolínio precoce, rápida e ávida, quando comparada com o miométrio) é específica dos carcinomas invasivos<sup>25,26</sup> (Fig. 6 C).

Outra utilidade deste tipo de avaliação é permitir a distinção, por vezes difícil, entre um leiomioma subseroso

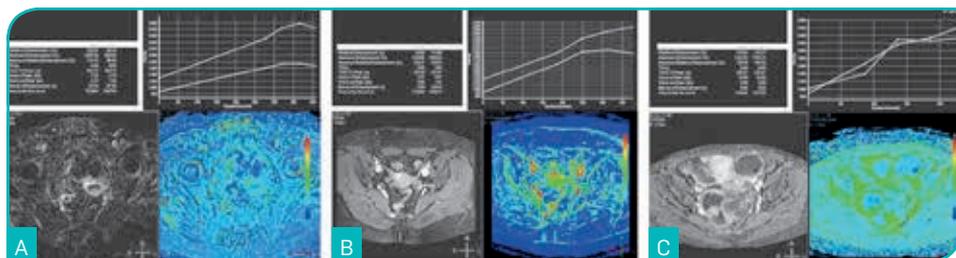


Figura 6. Análise semi-quantitativa por RM de lesões anexiais através do estudo dinâmico após administração de gadolínio (curvas tempo-intensidade) (A-C). Curva de tipo I (curva branca) de uma lesão anexial cujo diagnóstico histológico foi de cistadenoma seroso (A). Curva de tipo II (curva branca) de uma lesão anexial esquerda cujo diagnóstico histológico foi de fibroma (B). Curva de tipo III (curva branca) de lesão anexial cujo diagnóstico histológico foi de carcinoma seroso do ovário (C).

pediculado e um fibroma do ovário. Ambas as lesões podem apresentar as mesmas características ecográficas e de sinal na RM (hipossinal nas sequências ponderadas em T1 e T2; captação fraca e tardia de contraste), podendo em determinadas situações ser difícil para o radiologista determinar a origem uterina ou ovárica da lesão. Thomassin-Naggara verificou que as curvas tempo-intensidade de captação de gadolínio dos leiomiomas subserosos eram paralelas às do miométrio e as curvas tempo-intensidade dos fibromas ováricos traduziam uma captação mais tardia de contraste<sup>27</sup>.

O estudo funcional através da sequência ponderada em difusão protónica (DWI) é baseado numa sequência gradiente-eco ponderada em T2 onde são aplicados gradientes de difusão, proporcionando ao radiologista informação sobre o movimento das moléculas de água, sobre a integridade das membranas celulares e sobre a

celularidade dos tecidos, sendo a intensidade dos gradientes de difusão traduzida através dos valores de  $b^{28,29}$ . Lesões com elevada celularidade, como tumores malignos, tendem a demonstrar restrição à difusão, apresentando hipersinal em sequências com valores  $b$  elevados ( $b = 1.000 \text{ seg/mm}^2$ ) e baixo sinal no mapa correspondente de difusão aparente (ADC).

Vários estudos têm demonstrado que é limitado o valor do acréscimo da sequência ponderada em difusão protónica ao estudo de RM convencional na caracterização de lesões anexiais, a não ser que a doente apresente uma lesão sólida e contraindicação para a administração de gadolínio<sup>30-32</sup>. Este estudo funcional também tem demonstrado fornecer pouca informação em tumores malignos bem diferenciados ou com grande componente quístico, uma vez que estes tendem a apresentar baixa

celularidade, não revelando restrição à difusão<sup>33</sup>.

Tem sido assim, documentada uma sobreponibilidade dos valores de ADC em tumores malignos e tumores benignos (endometrioma; teratoma maduro quístico; cistadenoma mucinoso e seroso), bem como uma enorme inconsistência de valores nas lesões anexiais malignas dada a sua aparência heterogênea<sup>29,31,34-36</sup>.

Contudo, verificou-se que as lesões anexiais com componente misto, cuja porção sólida demonstrava simultaneamente baixo sinal em  $b = 1.000 \text{ seg/mm}^2$  e nas sequências ponderadas em T2, eram maioritariamente benignas<sup>24</sup>.

Um estudo conduzido por Thomasin-Naggara em 2011, concluiu que o acréscimo de sequências funcionais de perfusão e de difusão ao estudo de RM convencional, aumentou a acuidade diagnóstica de radiologistas com graus de experiência diferentes (dois, sete e vinte anos) na caracterização de tumores anexiais complexos para 91-98%<sup>22</sup>.

Desenvolveu-se assim um modelo de classificação por RM de lesões anexiais indeterminadas na avaliação ecográfica, tendo como base as suas características morfológicas e funcionais – o *ADNEX MR SCORING system*<sup>37</sup>.

O *ADNEX MR SCORING system* apresentou acuidades diagnósticas muito elevadas (área sob a curva ROC > 0,94) para a determinação de malignidade, ultrapassando uma das maiores

limitações da técnica ecográfica (acuidade dependente da experiência do observador), com uma reprodutibilidade inter-observador quase perfeita ( $\kappa > 0,80$ ), tanto para radiologistas juniores como seniores<sup>37</sup>.

O modelo divide estas lesões anexiais em cinco categorias de malignidade. Doentes com uma pontuação  $\geq 4$ , devem ser encaminhados para um centro de referência, uma vez que esta pontuação está associada a malignidade com uma sensibilidade de 93,5% e uma especificidade de 96,6%. Já doentes com pontuação  $\leq 3$ , beneficiam de um tratamento conservador ou de seguimento, porque o risco de malignidade é baixo. Só 7,9% das lesões anexiais foram classificadas como indeterminadas<sup>37</sup>.

A curva tempo/intensidade de tipo 3 e a carcinomatose peritoneal foram as duas características malignas mais estatisticamente significativas (Figs. 6 C e 7). A presença de uma lesão totalmente quística, endometrióide, constituída por gordura ou com baixo sinal em  $b = 1.000 \text{ seg/mm}^2$  e nas sequências ponderadas em T2 bem como a ausência de captação de contraste pela parede da lesão estiveram associadas a lesões de tipo benigno<sup>37</sup>.

Atualmente, está a efectuar-se a validação externa deste modelo, bem como a avaliação do seu impacto na orientação terapêutica através de um estudo multicêntrico prospetivo com análise prevista para 2016 – o *European Multicenter Validation of an ADNEXMR SCORING System for*

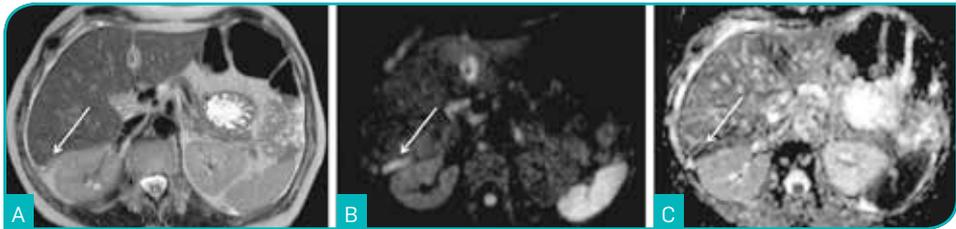


Figura 7. Valor do acréscimo da sequência ponderada em difusão protônica ao estudo de RM convencional na detecção de carcinomatose peritoneal. Estudo RM com imagem ponderada em T2 no plano axial (A), estudo de difusão com sequência ponderada em  $b = 1.000 \text{ seg/mm}^2$  no plano axial (B) e estudo com mapa de coeficiente de difusão aparente no plano axial (C). Presença de espessamento peritoneal linear no espaço de Morrison, de difícil diagnóstico através do estudo convencional de RM com sequência ponderada em T2 (A, seta). Note-se o valor do acréscimo do estudo de difusão, ao demonstrar restrição à difusão deste implante peritoneal, através do hipersinal em  $b = 1.000 \text{ seg/mm}^2$  (B) e do hipossinal no mapa de coeficiente de difusão aparente (C).

#### *Characterizing Adnexal Masses (EURAD-MR Classification).*

Tem sido também avaliada a mais-valia da análise quantitativa dinâmica após administração de gadolínio na caracterização das lesões anexiais. Esta técnica tem como base um modelo farmacocinético que incorpora a variabilidade de *input* de função arterial da doente. Um estudo preliminar, verificou que o estudo de parâmetros microcirculatórios (fluxo sanguíneo tecidual, fração de volume sanguíneo, volume intersticial e área sob a curva) tem valor não só na distinção entre tumores benignos e malignos, mas também na diferenciação entre tumores borderline e tumores invasivos. As lesões anexiais malignas tenderam a demonstrar maior fluxo sanguíneo tecidual e maior fração de volume sanguíneo, bem como menor volume intersticial e maior área relativa sob a curva<sup>38</sup>.

A tomografia computadorizada (TC) apresenta muito menor capacidade de resolução de tecidos moles do que a RM, como tal não está indicada para a caracterização de lesões anexiais indeterminadas pela ecografia (Fig. 8 A).

A utilização da tomografia por emissão de positrões (PET) e da tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada (PET-TC) também não estão preconizadas na avaliação inicial de lesões anexiais, uma vez que apresentam um número elevado de falsos positivos<sup>8,13,39</sup>. Lesões como: leiomiomas pediculados, endometriomas, abscessos tubo-ováricos e alterações fisiológicas ao longo do ciclo menstrual são ávidas para a [<sup>18</sup>F]-fluorodesoxiglucose (18F-FDG). Já tumores borderline e adenocarcinomas de baixo grau e/ou em estágio inicial podem não captar 18F-FDG<sup>13,39</sup>.

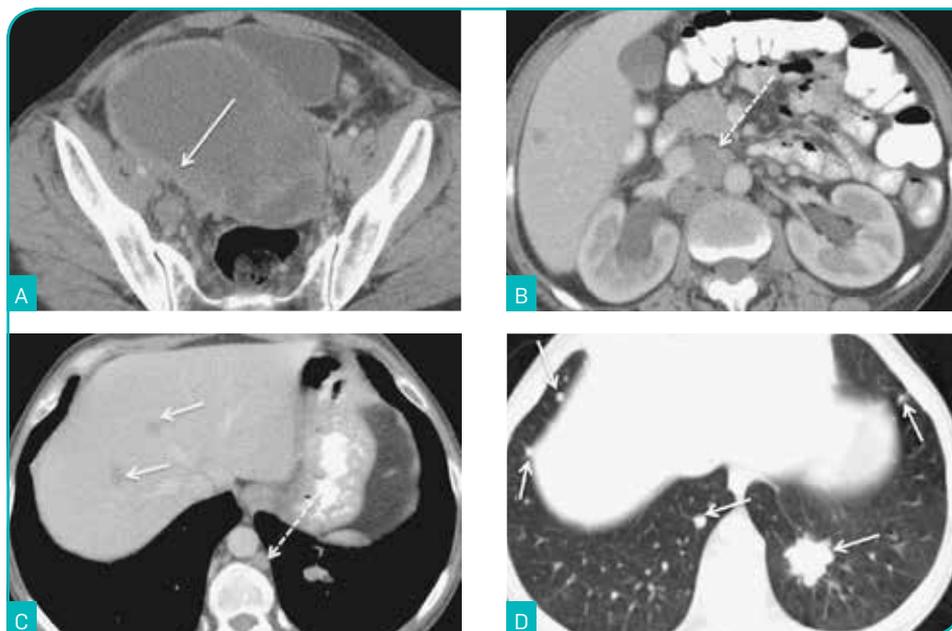


Figura 8. Carcinoma seroso bilateral do ovário em estágio IV. Imagens de TC após administração de contraste endovenoso no plano axial (A-D). Tumor predominantemente hipodenso, traduzindo extensas áreas quísticas, identificando-se espessamento linear parietal (> 3 mm), bem como vegetações captantes (A, seta). Presença de adenomegalias acima dos hilos renais (B e C, setas tracejadas) e de múltiplas metástases hepáticas (C, setas) e pulmonares (D, setas).

### ESTADIAMENTO RADIOLÓGICO PRÉ-CIRÚRGICO DO CARCINOMA DO OVÁRIO

O estadiamento do carcinoma do ovário é efectuado cirurgicamente. Apenas é adotado o estadiamento radiológico após reconhecimento de doença irresssecável ou em situações de contra-indicação cirúrgica<sup>40</sup>.

A avaliação radiológica pré-cirúrgica é contudo imprescindível para a determinação da ressecabilidade do carcinoma do ovário, determinando quais as doentes candidatas a cirurgia primária citorreductora e quais as doentes

com doença irresssecável e/ou nas quais uma cirurgia citorreductora ótima não é alcançável (estádios avançados, FIGO IIIC e IV)<sup>40,41</sup>.

O estudo radiológico de primeira linha para o estadiamento pré-terapêutico do carcinoma do ovário é a TC abdómino-pélvica com administração de contraste endovenoso<sup>42,43</sup> (Figs. 8 a 11). A TC com administração de contraste endovenoso, permite ao radiologista prever se uma cirurgia ótima citorreductora poderá ser alcançada, bem como ajudar o ginecologista oncológico no planeamento cirúrgico, diagnosticando o

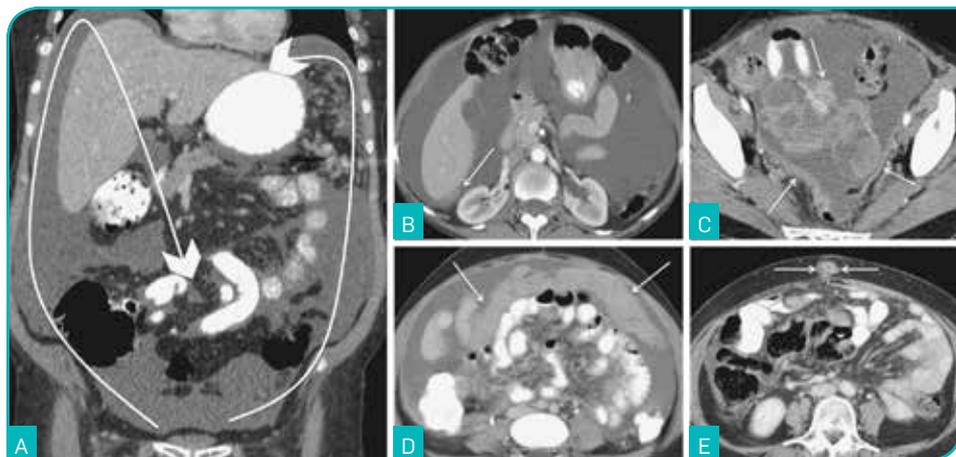


Figura 9. Disseminação peritoneal do carcinoma do ovário. Imagens de TC após administração de contraste endovenoso no plano coronal (A) e no plano axial (B-E). Uma vez que o ovário é um órgão verdadeiramente intra-peritoneal, as células tumorais sofrem um processo esfoliativo para os recessos peritoneais pélvicos. O líquido ascítico dirige-se para os recessos sub-frênicos através das goteiras parieto-cólicas (preferencialmente a direita) e depois para os recessos peritoneais infra-cólicos. Esta dinâmica de fluxos deve-se às linhas de reflexão do peritoneu, ao fato da pressão hidrostática ser menor nos recessos peritoneais inter-hepato-frênicos do que na pélvis e devido ao líquido ascítico ser preferencialmente absorvido pelos linfáticos sub-frênicos (A, setas). Os implantes peritoneais apresentam vários tipos de padrões: nódulos sólidos na superfície visceral (B, seta); padrão linear e nódulos sólidos mesentéricos (C, setas); padrão «em aglomerado» – «omental cake» (D, setas); nódulo de Sister Mary Joseph (E, setas).

tamanho e a localização dos implantes peritoneais, a presença de adenomegalias e a presença de metástases hematogêneas (Figs. 8 a 11). Também fornece informação sobre a eventual presença de padrões de doença não frequentes que possam apontar para a presença de doença metastática não ovárica<sup>1</sup>.

A eficácia da TC e da RM no estadiamento pré-terapêutico do carcinoma do ovário tem sido documentada como idêntica<sup>32,44</sup>. No entanto, a RM é uma técnica radiológica menos disponível, com custo elevado, muito mais sujeita a artefactos, sendo o seu tempo de

realização incomparavelmente maior, bem como o de leitura do exame, apresentando também limitações na aquisição integral do abdómen e da pélvis com imagens de alta resolução<sup>42</sup>.

Assim sendo, segundo as normas da ESUR e do ACR, a realização de RM para o estadiamento pré-terapêutico do carcinoma do ovário só deve ser efectuada se a mulher for jovem ou estiver grávida, se existir contraindicação para a administração de contraste iodado endovenoso (alergia, insuficiência renal grave), ou se os achados da TC forem inconclusivos<sup>42,43</sup>.

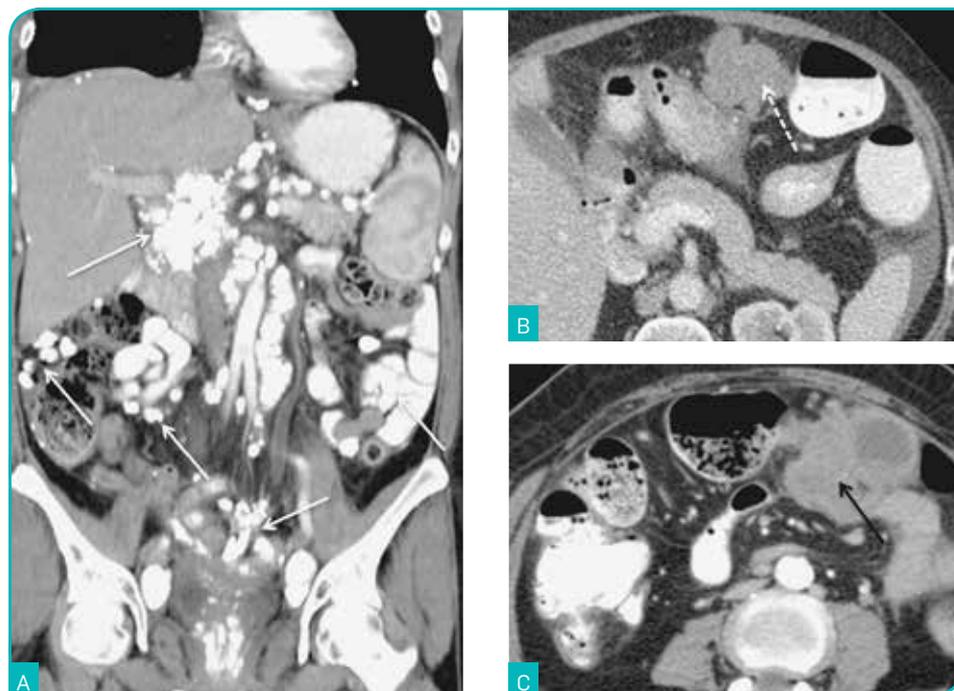


Figura 10. Disseminação peritoneal do carcinoma do ovário. Imagens de TC após administração de contraste endovenoso no plano coronal (A) e no plano axial (B e C). Os implantes peritoneais podem-se apresentar sob a forma de vários tipos: nódulos calcificados (padrão frequentemente associado ao carcinoma seroso) (A, setas); nódulos sólidos (B, seta tracejada); nódulos com componente quístico (padrão frequentemente associado ao carcinoma mucinoso) (C, seta preta).

A disseminação do carcinoma do ovário é efetuada por extensão direta para os órgãos pélvicos adjacentes (ovário contralateral; trompas; útero; bexiga e cólon sigmóide) e para a parede pélvica (Fig. 2).

A via primária de disseminação tumoral extra-pélvica é peritoneal<sup>42,45</sup> (Fig. 9).

Está descrita a relação entre a quantidade de ascite e o estágio do carcinoma do ovário<sup>46</sup> (Fig. 9). Tal deve-se à produção excessiva de

líquido intra-peritoneal pelas superfícies tumorais e à obliteração dos pequenos linfáticos sub-frénicos que drenam a cavidade peritoneal, por implantes peritoneais em estádios mais avançados.

Devido ao padrão da dinâmica dos fluidos peritoneais, a carcinomatose peritoneal do carcinoma do ovário é usualmente encontrada: nas goteiras parieto-cólicas; nos recessos inter-hepato-frénicos; no mesentério e no grande epíloon<sup>1</sup> (Fig. 9 A).

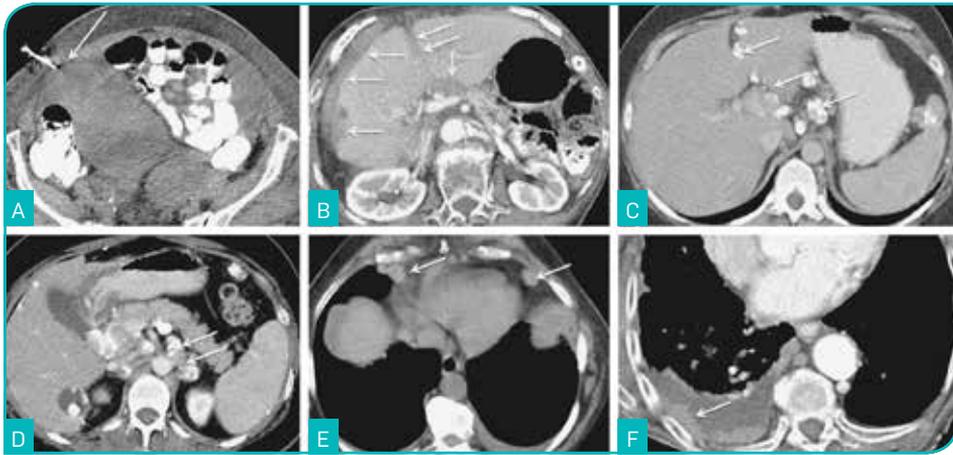


Figura 11. Estadiamento pré-operatório do carcinoma do ovário. Critérios radiológicos que predizem a impossibilidade da realização de uma cirurgia citorrredutora ótima. Biópsia guiada por TC de implante peritoneal para o diagnóstico da histologia tumoral, após determinação da irressecabilidade da doença (A). Imagens de TC após administração de contraste endovenoso no plano axial (B-F). Implantes na superfície hepática com crescimento invasivo (B, setas brancas); implantes peritoneais > 20 mm no hilo hepático, na fissura inter-segmentar e no ligamento gastro-hepático (C, setas brancas); adenomegalias calcificadas acima dos hilos renais (D, setas); adenomegalias cardio-frênicas (E, setas); derrame e metástases pleurais (F, seta).

O padrão radiológico mais comum de doença peritoneal, é a presença de nódulos captantes (Figs. 9 B, C e 10 B). No entanto, existem vários padrões morfológicos e estruturais de implantes peritoneais. O radiologista poderá encontrar um padrão linear, micronodular, reticular, em aglomerado e em placa (Fig. 9). É também frequente a presença de implantes quísticos no carcinoma do ovário de tipo mucinoso, bem como a presença de implantes calcificados no carcinoma do ovário de tipo seroso (Fig. 10).

O radiologista deve estar alerta para padrões subtis de carcinomatose peritoneal, que por vezes são de

difícil detecção como: espessamento peritoneal linear; implantes peritoneais micronodulares; espessamento dos ligamentos peritoneais e a presença de ascite (Figs. 7 e 9).

O nódulo de *Sister Mary Joseph*, pode também ser encontrado (Fig. 9 E). Sabe-se que traduz doença metastática no umbigo, desconhecendo-se contudo o seu mecanismo de disseminação (propagação direta através do ligamento falciforme ou do úraco *versus* disseminação transperitoneal através dos linfáticos da veia para-umbilical *versus* propagação hematogénea)<sup>47</sup>.

A maior limitação da TC é o diagnóstico de implantes peritoneais de

reduzidas dimensões<sup>42</sup>. A TC diagnóstica com mais facilidade implantes peritoneais > 10-20 mm e aqueles que se apresentam rodeados de ascite. É também claramente melhor do que a RM na deteção de implantes calcificados<sup>17</sup> (Fig. 10 A).

Tem-se demonstrado o valor do acréscimo da sequência ponderada em difusão protónica ao estudo de RM convencional na deteção de pequenos implantes peritoneais localizados em regiões anatómicas de difícil avaliação por TC e RM convencional, nomeadamente no peritoneu visceral da bexiga, do útero, do jejuno-íleo, fígado e do pâncreas<sup>36,48</sup> (Fig. 7).

Um estudo que analisou o valor da avaliação adicional com sequências com valores *b* elevados revelou uma boa concordância inter-observador e uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 99,5% para a deteção de metástases peritoneais<sup>49,50</sup>. Outro estudo constatou que a adição desta sequência ao estudo convencional, aumentou o diagnóstico de implantes peritoneais em 21-29%<sup>48,50</sup>.

São contudo necessários mais estudos para validar a RM com estudo de difusão como exame radiológico de primeira linha para o estadiamento pré-cirúrgico do carcinoma do ovário<sup>35</sup>.

Sempre que o tumor seja irressuscável ou que se apresente num estágio avançado, está indicada a biópsia guiada por TC ou por ecografia de implante peritoneal, ou de adenomegalia

acessível, ou na sua ausência, do tumor primário, como alternativa à biópsia laparoscópica ou cirúrgica para a determinação histológica do tumor e consequentemente dar-se início à quimioterapia neoadjuvante<sup>7,42</sup> (Fig. 11 A).

Os territórios de drenagem linfática principais do carcinoma do ovário são: as cadeias ganglionares lombo-aórtica (a mais frequentemente envolvida) e ilíaca primitiva (através dos linfáticos que seguem o trajeto dos vasos ováricos); as cadeias ganglionares ilíaca externa e obturadora (através dos linfáticos que seguem o ligamento largo e os paramétrios) e de modo menos frequente as cadeias ganglionares ilíaca externa e inguinal (através dos linfáticos que percorrem o ligamento redondo)<sup>42</sup>.

É importante que o radiologista defina a existência (ou não) de adenomegalias acima dos hilos renais (quer se situem no território mesentérico ou no lombo-aórtico), bem como a existência de adenomegalias no território ganglionar cárdio-frénico, uma vez que devido ao mecanismo de drenagem do líquido intra-peritoneal, este território é a principal via de drenagem da cavidade abdominal (Figs. 11 D e E). Os gânglios cárdio-frénicos devem ser considerados patológicos se ultrapassarem os 5 mm de curto eixo. Adenomegalias neste território conferem à doença um estágio FIGO IVB<sup>42</sup> (Fig. 11 E).

As metástases hematogéneas são raras na apresentação da doença e atingem mais usualmente o pulmão, a

pleura, o fígado e os rins (Figs. 7 C e D). É comum a existência de derrame pleural maligno (estádio FIGO IVB), estando documentada a associação entre o seu volume aquando do estudo pré-terapêutico e a sobrevivência global<sup>51</sup> (Fig. 11 F).

O radiologista deve diferenciar a presença de implantes na superfície peritoneal do fígado, dos implantes subcapsulares (que podem ou não invadir o parênquima hepático) das metástases hepáticas (estádio FIGO IVB) (Figs. 7, 9 B e 11 B). Enquanto os implantes peritoneais de superfície são biconvexos, periféricos, bem definidos e indentam a superfície hepática, as metástases parenquimatosas geralmente são circundadas quase ou na totalidade pelo parênquima hepático, são mal delimitadas e são circulares<sup>29</sup>.

Os critérios de ressecabilidade do carcinoma do ovário variam consoante a instituição hospitalar, dependendo da experiência do ginecologista oncológico. Contudo, a ESUR preconiza como orientação para o estadiamento pré-cirúrgico do carcinoma do ovário na determinação da possibilidade de uma cirurgia citorrredutora ótima, a ausência dos seguintes achados: doença pré-sagrada retroperitoneal; invasão da parede abdominal e pélvica; adenomegalias acima dos hilos renais; metástases hepáticas ou implantes peritoneais subcapsulares com crescimento invasivo; implantes peritoneais > 20 mm no mesentério, no ligamento gastro-esplênico, no ligamento gastro-hepático,

na fosseta cística, na fissura intersegmentar, no diafragma, na pequena cavidade dos epíploons ou no hilo hepático, doença mesentérica ou extensa disseminação no intestino delgado<sup>42</sup> (Fig. 11).

O radiologista deve também referir no seu relatório: as características morfoestruturais do tumor do ovário; a presença de invasão da bexiga e/ou do intestino; a presença de invasão ureteral com hidronefrose; a presença de trombose venosa; a presença de ascite documentando a sua localização e volume; a presença de implantes na pélvis e fora da cavidade pélvica (> ou < que 20 mm); a presença de adenomegalias (menor eixo > 10 mm, se cardiofrénicas menor eixo > 5 mm); a presença de metástases no parênquima dos órgãos sólidos e a presença de derrame pleural e/ou nódulos pleurais.

Ainda é escassa a evidência científica sobre a importância da PET-TC no estadiamento pré-cirúrgico do carcinoma do ovário. No entanto, estudos têm demonstrado o seu papel na determinação de doença metastática, nomeadamente em situações anatómicas de difícil avaliação por TC e por RM, como o mediastino e a região supra-clavicular<sup>52-56</sup>.

Demonstrou-se, num estudo que compreendeu 15 doentes, que a PET-TC aumentou a acuidade do estadiamento em relação à TC, de 53% para 87% e num estudo que compreendeu 40 doentes, de 55% para 75%<sup>52,54</sup>.

A avaliação ecográfica é limitada para diagnóstico de implantes peritoneais em virtude das limitações inerentes à técnica (biótipo da examinada; interposição gasosa), nomeadamente no abdómen superior, sendo assim este exame radiológico não está indicado no estadiamento pré-operatório do carcinoma do ovário.

### **Avaliação radiológica da recidiva do carcinoma do ovário**

As taxas de recidiva do carcinoma do ovário persistem elevadas após resposta completa ao tratamento, sendo estimadas em 25% para os carcinomas em estádios iniciais e em > 80% para tumores em estádio avançados, estando determinada uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de cerca de 30% para as doentes com tumores com estádio da FIGO > III<sup>28,57,58</sup>.

Documentou-se recidiva tumoral em cerca de 24-44% das doentes que apresentaram uma cirurgia de segunda intenção negativa após quimioterapia. Destas recidivas, 10-25% ocorreram na cavidade pélvica<sup>59,60</sup>.

A recidiva ganglionar do carcinoma do ovário pode dar-se por disseminação linfática diafragmática para as cadeias ganglionares mediastínicas e retro-esternais, assim como para os gânglios retroperitoneais<sup>60</sup>.

Metástases hepáticas e metástases pleuro-pulmonares estão presentes em cerca de 9,4% e de 38-45% das recidivas, respetivamente<sup>60,61</sup>. A

metastização na pele, no osso, no sistema nervoso central, no tecido celular subcutâneo, no músculo, na tiróide, nas supra-renais e na órbita está descrita, embora rara<sup>60,61</sup>.

Só é recomendada a realização de exames radiológicos se a doente apresentar sintomas/sinais clínicos que sugiram progressão tumoral ou no caso de existir aumento dos níveis séricos de CA 125<sup>40</sup>.

Segundo as orientações do ACR, a TC abdómino-pélvica com a administração de contraste endovenoso é o exame de primeira linha para a avaliação de doentes com suspeita de recidiva de carcinoma do ovário<sup>40,43</sup>. Atualmente, a possibilidade de se efetuar um diagnóstico não invasivo de recidiva torna desnecessária a realização de uma laparotomia de segunda intenção<sup>43</sup>.

Estão documentadas acuidades idênticas da TC e da RM para a determinação de recidiva tumoral, contudo a escolha da TC como método radiológico primário *standard* recai nos motivos assinalados para o estadiamento pré-cirúrgico, devendo a RM apenas ser efetuada nas mesmas condições clínicas<sup>43,62-64</sup>.

A RM convencional apresenta-se limitada na deteção de implantes peritoneais no mesentério e de lesões < 20 mm<sup>56</sup>. Porém, permite melhor definição de estruturas anatómicas como a cúpula vaginal, o fundo de saco de Douglas e o pavimento vesical<sup>1,56</sup>. As sequências realizadas após

administração de contraste endovenoso, permitem uma melhor visualização de pequenos implantes peritoneais, uma melhor acuidade na determinação de invasão da parede pélvica (distância do tumor à parede < 3 mm; vasos ilíacos rodeados ou distorcidos pelo tumor), bem como melhor distinção entre metástases do parênquima hepático e implantes sub-capsulares<sup>29</sup>.

O acréscimo da sequência ponderada em difusão prótonica ao estudo de RM convencional, tem-se demonstrado útil na detecção de implantes peritoneais de reduzidas dimensões, nomeadamente no fundo de saco de Douglas e no quadrante superior esquerdo do abdómen<sup>29</sup>. Esta sequência funcional também pode ser útil na diferenciação entre edema e/ou inflamação pós-cirúrgica, que tendem a demonstrar sinal elevado no mapa de ADC, e a presença de persistência/recidiva tumoral que geralmente demonstra hipossinal nesta sequência<sup>32,36,65</sup>.

As normas do ACR aceitam a PET-TC como técnica apropriada para o diagnóstico de recidiva do carcinoma do ovário<sup>43</sup>.

Múltiplos estudos recentes têm salientado o papel do uso da PET-TC no diagnóstico de recidiva, especialmente em doentes com estudos radiológicos convencionais sem alterações e com aumento do CA 125<sup>1,28,64,66,67</sup>.

Demonstrou-se que comparativamente à TC com administração de contraste endovenoso, a PET-TC foi

superior na detecção de implantes peritoneais, de adenomegalias e de metástases à distância; influenciou a decisão terapêutica em 58,9% dos casos e permitiu a identificação de doentes com probabilidade de progressão da doença em doze meses<sup>67</sup>. Outro estudo meta-analítico que avaliou 1.651 doentes com carcinoma do ovário, demonstrou que a PET-TC apresenta uma sensibilidade de 88,6% e uma especificidade de 90,3% para o diagnóstico de recidiva<sup>68</sup>.

Em relação à RM, é ainda sugerido que a PET-TC apresente maior acuidade no diagnóstico de implantes peritoneais pequenos e médios (< 20 mm)<sup>69</sup>.

Sala, et al., sugere também que o número e o *standard uptake value* máximo ( $SUV_{max}$ ) dos implantes peritoneais e das adenopatias, assim como o tamanho do tumor podem ter potencial como marcadores de prognóstico<sup>28</sup>.

Por outro lado, outros estudos relacionam as alterações precoces na utilização da glucose e as alterações da captação do radiofármaco pelo tumor com a resposta ao tratamento, sugerindo que a PET-TC possa ser uma mais-valia na monitorização da resposta terapêutica<sup>70</sup>.

As maiores limitações da PET-TC no diagnóstico de recidiva são: a capacidade de identificação de lesões tumorais < 100 mm (nomeadamente < 5 mm); a capacidade de diferenciação entre a captação tumoral e a captação fisiológica por estruturas como a bexiga e o intestino, originando falsos positivos e a

distinção entre alterações pós-cirúrgicas residuais de persistência/recidiva tumoral<sup>55</sup>.

É imperativa a realização de mais estudos para estabelecer a PET-TC como modalidade radiológica *standard* primária para o diagnóstico de recidiva do carcinoma do ovário.

## BIBLIOGRAFIA

- Bharwani N, Reznick RH, Rockall AG. Ovarian cancer management: the role of imaging and diagnostic challenges. *Eur J Radiol.* 2011;78:41-51.
- Harris RD, Javitt MC, Glanc P, et al. Clinically suspected adnexal mass [Acedido em 11 de Janeiro de 2015]. 2013. Disponível em <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/ClinicallySuspectedAdnexalMass.pdf>.
- Meyers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, et al. Management of adnexal masse. *Evid Rep Technol Assess.* 2006;130:1-145.
- Lucidarme O, Akakpo JP, Granberg S, et al. A new computer-aided diagnostic tool for non-invasive characterisation of malignant ovarian masses: results of a multicentre validation study. *Eur Radiol.* 2010;20:1822-30.
- Guerriero S, Alcazar JL, Ajossa S, et al. Comparison of conventional color doppler imaging and power doppler imaging for the diagnosis of ovarian cancer: results of a european study. *Gynecol Oncol.* 2001;83:299-304.
- Brown DL, Dudiak KM, Laing FC. Adnexal masses: US characterization and reporting. *Radiology* 2010;254:342-54.
- Spencer JA, Forstner R, Hricak H. Investigating women with suspected ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:262-4.
- Kajiser J, Vandecaveye V, Deroose CM, et al. Imaging techniques for the pre-surgical diagnosis of adnexal tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:683-95.
- Kajiser J, Bourne T, Valentin L, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;41:9-20.
- Kajiser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update.* 2014;20:449-62.
- Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ.* 2014;15:349.
- Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempamy CM. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis – report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology.* 1999;212:19-27.
- Rieber A, Nussle K, Stohr I. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177:123-9.
- Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, et al. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization – meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology.* 2005;236:85-94.
- Sohaib SA, Mills TD, Sahdev A, et al. The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol.* 2005;60:340-8.
- Sohaib SA, Reznick RH. MR imaging in ovarian cancer. *Cancer Imaging.* 2007 Oct 1;7 Spec No A:S119-29.
- Bell DJ, Pannu HK. Radiological assessment of gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38:45-68vii.
- Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2014;132:661-8.
- Spencer JA, Forstner R, Cunha TM, et al. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *Eur Radiol.* 2009;20:25-35.
- Hricak H, Chen M, Coackley FV, et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging – multivariate analysis. *Radiology.* 2000;214:39-46.
- Hamm B, Forstner R, Beinder E, et al. MRI and CT of the Female Pelvis. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006.
- Thomassin-Naggara I, Toussaint I, Perrot N, et al. Characterization of complex adnexal masses: value of adding perfusion- and diffusion-weighted MR imaging to conventional MR imaging. *Radiology.* 2011;258:793-803.
- Thomassin-Naggara I, Bazot M, Daraï E, et al. Epithelial ovarian tumors: value of dynamic contrast-enhanced MR imaging and correlation with tumor angiogenesis. *Radiology.* 2008;248:148-59.
- Thomassin-Naggara I, Daraï E, Cuenod CA, et al. Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses. *Eur Radiol.* 2009;19:1544-52.
- Thomassin-Naggara I, Siles P, Balvay D, et al. MR perfusion for pelvic female imaging. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94:1291-8.
- Thomassin-Naggara I, Daraï E, Cuenod CA, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a useful tool for characterizing ovarian epithelial tumors. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28:111-20.
- Thomassin-Naggara I, Daraï E, Nassar-Slaba J, et al. Value of dynamic enhanced magnetic resonance imaging for distinguishing between ovarian fibroma and subserous uterine leiomyoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2007;31:236-42.

28. Sala E, Kataoka M, Pandit-Taskar N, et al. Recurrent ovarian cancer: use of contrast-enhanced CT and PET/CT to accurately localize tumor recurrence and to predict patients' survival. *Radiology*. 2010;257:125-34.
29. Sala E, Rockall A, Rangarajan D, et al. The role of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging in the female pelvis. *Eur J Radiol*. 2010;76:367-85
30. Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of ovarian tumors. *J Comput Assist Tomogr*. 2010;34:173-6.
31. Bakir B, Bakan S, Tunaci M, et al. Diffusion-weighted imaging of solid or predominantly solid gynaecological adnexal masses: is it useful in the differential diagnosis? *Br J Radiol*. 2011;84:600-11
32. Thoeny HC, Forstner R, De Keyzer F. Genitourinary applications of diffusion-weighted MR imaging in the pelvis. *Radiology*. 2012;263:326-42.
33. Whittaker CS, Coady A, Culver L, et al. Diffusion-weighted MR imaging of female pelvic tumors: A pictorial review. *RadioGraphics*. 2009;29:759-74.
34. Katayama M, Masui T, Kobayashi S et al. Diffusion-weighted echo planar imaging of ovarian tumors: is it useful to measure apparent diffusion coefficients? *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26:250-6.
35. Punwani S. Diffusion weighted imaging of female pelvic cancers: Concepts and clinical applications. *Eur J Radiol*. 2011;78:21-9.
36. Nougaret S, Tirumani SH, Addley H, et al. Pearls and pitfalls in MRI of gynecologic malignancy with diffusion-weighted technique. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200:261-76.
37. Thomassin-Naggara I, Aubert E, Rockall A. Adnexal Masses: Development and Preliminary Validation of an MR Imaging Scoring System. *Radiology*. 2013;267:432-43.
38. Thomassin-Naggara I, Balvay D, Aubert E, et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging analysis of complex adnexal masses: a preliminary study. *Eur Radiol*. 2011;22:738-45.
39. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:311-21.
40. Cancro ginecológico [Internet]. Coimbra, 24 de Novembro de 2012: Consenso Cancro ginecológico – Consensos Nacionais 2013. [Acedido em 11 de Janeiro de 2015]. Disponível em <http://www.spgginecologia.pt/notcias-da-spgg/consenso-cancro-ginecologico-consensos-nacionais-2013.html>.
41. Vergote I, Tropé CG, Amant F. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:943-53.
42. Forstner R, Sala E, Kinkel K, et al. ESRU guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol*. 2010;20:2773-80.
43. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. *JACR*. 2013;10:822-7.
44. Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, et al. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;96:301-6
45. Meyers MA, Charnsangavej C, Oliphant M. Meyers' Dynamic Radiology of the Abdomen. New York, NY: Springer Science & Business Media. 2010
46. Shen-Gunther J, Mannel RS. Ascites as a predictor of ovarian malignancy. *Gynecol Oncol* 2002;87:77-83.
47. Dar IH, Kamili MA, Dar SH, et al. Sister Mary Joseph nodule – A case report with review of literature. *J Res Med Sci* 2009;14:385-7.
48. Low RN, Sebrecchts CP, Barone RM, et al. Diffusion-weighted MRI of peritoneal tumors: comparison with conventional MRI and surgical and histopathologic findings – a feasibility study. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:461-70.
49. Fujii S, Matsusue E, Kanasaki Y, et al. Detection of peritoneal dissemination in gynecological malignancy: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2007;18:18-23.
50. Wakefield JC, Downey K, Kyriazi S, et al. New MR techniques in gynecologic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:249-60.
51. Mironov O, Sala E, Mironov S, et al. Thoracic metastasis in advanced ovarian cancer: comparison between computed tomography and video-assisted thoracic surgery. *J Gynecol Oncol*. 2011;22:260.
52. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182:227-33.
53. Castellucci P, Perrone AM, Picchio P. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun*. 2007;28:589-95.
54. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1912-20.
55. Prakash P, Cronin CG, Blake MA. Role of PET/CT in ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:W464-70.
56. Rockall AG, Cross S, Flanagan S, et al. The role of FDG-PET/CT in gynaecological cancers. *Cancer Imaging* 2012;12:49-65.
57. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, CA Cancer J Clin. 2009;59:225-49.
58. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:466-78.
59. Firat S, Erickson B. Selective Irradiation for the Treatment of recurrent ovarian carcinoma involving the vagina or rectum. *Gynecol Oncol*. 2001;80:213-20.
60. Park CM, Kim SH, Kim SH, et al. Recurrent ovarian malignancy: patterns and spectrum of imaging findings. *Abdom Imaging*. 2003;28:404-15.
61. Dauptat J, Hacker NF, Nieberg RK, et al. Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 1987;60:1561-6.
62. Tempany CMC, Zou KH, Silverman SG. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities – Report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000;215:761-7.

63. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology*. 2002;223:495-9.
64. Gu P, Pan LL, Wu SQ et al. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2009;71:164-74.
65. Padhani AR, Liu G, Koh DM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11:102-25.
66. Thrall M, Deloia J, Gallion H, et al. Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2007;05:17-22.
67. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecologic Oncology*. 2009;112:462-8.
68. Limei Z, Yong C, Yan X, et al. Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the diagnosis and restaging for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:598-607.
69. Sanli Y, Turkmen C, Bakir B, et al. Diagnostic value of PET/CT is similar to that of conventional MRI and even better for detecting small peritoneal implants in patients with recurrent ovarian cancer. *Nucl Med Commun*. 2012;33:509-15.
70. Chen YM, Chen T, Zee CS, et al. Is there an impact of 18F-FDG PET/CT on the surveillance and clinical management of recurrent ovarian cancer? Research based on a large sample in a single PET/CT center. *Nucl Med Commun*. 2014;35:347-52.