

Rastreamento e diagnóstico do câncer de ovário

Screening and diagnosis of ovarian cancer

Márcia Appel¹, Heleusa Mônico², José Geraldo Lopes Ramos³, Marcelino E. Hofmeister Poli⁴,
Airton T. Stein⁵, Jussara Munareto Silva⁶, Fernando F. Bernd⁷, Genes Paulo Bersch⁸

RESUMO

O câncer de ovário apresenta a maior taxa de mortalidade entre as neoplasias ginecológicas, sendo a maioria dos casos diagnosticados em estágio avançado. O diagnóstico precoce é passo fundamental no manejo e controle da doença. No entanto, estratégias de rastreamento populacional não têm se mostrado efetivas para a redução de mortalidade. O rastreamento em população de alto risco (história familiar), por outro lado, é recomendado por comitês especializados. A associação entre a dosagem sérica de CA 125 e a US transvaginal, feita de forma periódica e sequencial, é o método mais utilizado em programas de rastreamento.

UNITERMOS: Câncer de Ovário, Rastreamento, Diagnóstico.

ABSTRACT

Ovarian cancer has the highest mortality rate among gynecological neoplasias, most of the cases being diagnosed at advanced stage. Early diagnosis is crucial for management and control of the disease. Population screening strategies, however, have not been effective in reducing mortality. On the other hand, the screening in high risk populations (family history) is recommended by expert committees. The combination of serum CA 125 measurement and transvaginal ultrasound, performed in periodical and sequential fashion, is the most common method used in screening programs.

KEYWORDS: *Ovarian Cancer, Screening, Diagnosis.*

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário, especificamente o tumor epitelial ou carcinoma, é uma doença de baixa incidência, com uma taxa bruta anual de 40 casos novos por 100.000/mulheres (1). Sabe-se que o risco de uma mulher vir a desenvolver essa neoplasia ao longo de sua vida (*lifetime risk*) varia, entre países, de 0,5% a 1,6% (2). Em comparação, aproximadamente 11%, desenvolverão câncer de mama. Estima-se que, em 2009, 21.550 mulheres americanas terão diagnóstico de câncer de ovário e 14.600 morrerão em decorrência da doença (3). No Brasil, os dados divulgados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) não definem a exata situação da neoplasia maligna do ovário, mas a deixa entre as de

baixa incidência; a mesma fica além do 11º lugar dentre aquelas que acometem as mulheres (4). Porém, de forma geral, tanto dados do INCA (4), quanto os da Campanha Nacional de Combate ao Câncer (5), são unânimes em situar a neoplasia maligna do ovário como sendo a 3ª em ordem de incidência dentre aquelas que acometem os órgãos pélvicos femininos, ficando atrás das lesões do colo e do corpo do útero. Apesar de não ser a neoplasia feminina mais comum, a ovariana lidera a *causa mortis* dentre as do câncer ginecológico. Seu patamar fica junto com as neoplasias de alta mortalidade anual (esôfago, pulmão e estômago), com taxas acima de 50% (4).

Na grande maioria dos casos, o câncer de ovário ocorre após a menopausa. A faixa etária de maior incidência está

¹ Médica do setor de Oncologia Genital do HCPA. Mestre pelo Programa de Ciências Médicas da UFRGS.

² Preceptora da Residência Médica de Ginecologia do Hospital Presidente Vargas, de Porto Alegre. Médica do setor de Oncologia Genital do HCPA.

³ Professor do Curso de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Doutor em Clínica Médica pela UFRGS. Professor do Curso de Pós-Graduação em Medicina pela UFRGS.

⁴ Professor Adjunto de Ginecologia da PUCRS. Mestre em Ciências – área de concentração Gerontologia Biomédica – PUCRS.

⁵ Professor Titular de Saúde Coletiva da FFFCMPA. Coordenador de Diretrizes Clínicas do Grupo Hospitalar Conceição. Assessor de Medicina Baseada em Evidências da Unimed Porto Alegre.

⁶ Pós-graduação em Medicina do Trabalho pela UFRGS. Pós-graduação em Marketing pela ESPM. Pós-graduação em Gestão em Saúde pela UFRGS.

⁷ Coordenador do Comitê de Ginecologia e Obstetrícia da Unimed Porto Alegre.

⁸ Professor Adjunto de Pediatria da FFFCMPA. Pós-graduação em Auditoria Médica pela Universidade Gama Filho.

acima dos 50 anos. Yancik e cols. (6) verificaram uma incidência de carcinoma de ovário de 15,7 por 100.000 mulheres entre 40 e 44 anos, elevando-se para 35 após os 50 anos, com um pico de 54 entre os 75 e 79 anos. O carcinoma de ovário é raro em mulheres com menos de 20 anos, mesmo em famílias com câncer hereditário.

Sabe-se que 70% dos tumores epiteliais de ovário são diagnosticados quando a doença já está avançada e ultrapassou os limites da pelve. A taxa de sobrevida, em 5 anos, neste grupo, é de aproximadamente 25%, enquanto que a do grupo em que a doença está confinada ao ovário é de mais de 95% (7). Comprovadamente, o decréscimo na mortalidade somente será obtido com a identificação da doença em estádios iniciais (8).

RASTREAMENTO DO CÂNCER DE OVÁRIO

Rastreamento populacional

O rastreamento populacional é a avaliação periódica e sistemática de uma população assintomática de baixo risco com o objetivo de detectar doença curável. É fundamental que os resultados obtidos em programas de rastreamento tenham impacto sobre a redução da mortalidade pela doença, na população avaliada.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a efetividade de um programa de rastreamento é o resultado da interação entre as características epidemiológicas da doença e as dos exames utilizados para rastrear-la (9).

A doença ideal para rastreamento deve ter:

- alta incidência;
- morbimortalidade significativa;
- evolução natural conhecida;
- período subclínico longo;
- tratamento definido para os estádios iniciais.

Da mesma forma, um teste de rastreamento ideal deve ser contemplado com as seguintes características:

- alta sensibilidade (menos falso-negativos – menos atraso no diagnóstico);
- alta especificidade (menos falso-positivos – menos procedimentos desnecessários);
- baixo custo,
- boa reprodutibilidade;
- exames utilizados na confirmação diagnóstica devem ser pouco invasivos.

Apesar de o carcinoma de ovário incluir-se entre as doenças que poderiam se beneficiar de programas de rastreamento, especialmente em razão da sua alta taxa de mortalidade e da evidência de que o diagnóstico precoce altera a sobrevida, sabe-se que fatores como a sua baixa incidência,

evolução natural desconhecida e período subclínico incerto colocam em prejuízo a acurácia desses programas.

Não há dados disponíveis que suportem qualquer programa para rastreamento do câncer de ovário em pacientes de baixo risco para desenvolver a doença. Os métodos de rastreamento disponíveis atualmente não possuem sensibilidade e especificidade necessárias para prevenção acurada e dentro de um custo-benefício eficiente.

Alta sensibilidade e alta especificidade são de crucial importância para qualquer teste. Melhorando a sensibilidade do teste, diminuindo o ponto de corte usado para um determinado marcador tumoral, resulta em uma redução na especificidade e vice-versa.

Especificidade é fundamental no rastreamento do câncer de ovário, porque mulheres com teste positivo podem requerer intervenção cirúrgica para confirmação diagnóstica. Por causa da relativa raridade do câncer de ovário na população, mesmo um teste com 98% de especificidade resultará em 50 procedimentos cirúrgicos por caso identificado. Rastreamento nessas populações requer 99,6% de especificidade para se obter um valor positivo preditivo de 10% isto é, 10 cirurgias para cada caso identificado. Por outro lado, baixa especificidade pode ser aceitável em populações de alto risco e com taxas de incidência de doença mais elevadas.

Rastreamento da população de risco

No câncer de ovário, a história familiar é o fator de risco independente mais importante, embora outros fatores, como os reprodutivos, demográficos e comportamentais, também afetem o risco. As neoplasias familiares acometem mulheres entre os 40 e 50 anos, cerca de dez anos mais novas do que o registrado para o câncer de ovário esporádico. Admite-se que ocorram na frequência de 5 a 10% dentre todas as neoplasias ovarianas (10).

A avaliação genética, com identificação da mutação gênica específica, é o padrão-ouro para diagnóstico; no entanto, o seu alto custo, complexidade e a pouca disponibilidade no nosso meio o tornam pouco utilizado. Em razão disso, são considerados critérios para definição da população de risco os seguintes achados:

- Duas ou mais familiares com câncer de ovário e/ou mama.
- História familiar:
 - a) pessoal de câncer de mama bilateral;
 - b) familiar ou pessoal de câncer de mama antes dos 40 anos;
 - c) familiar ou pessoal de câncer de mama e ovário;
 - d) familiar de câncer de mama em homem.
- Mulheres descendentes de judeus Ashkenazi com um ou mais familiares de primeiro grau com câncer de ovário.

A presença de dois familiares de 1º grau com a doença associa-se a um risco relativo (RR) de contraí-la, igual a 3,6. Entre parentes de 2º grau este mesmo risco cai para 2,9 (11). Reunindo os resultados de 7 estudos caso-controle, incluindo *The Cancer and Steroid Hormone Study (CASH)*, estimou-se um RR de câncer ovariano de 3,1 (95% CI, 2.1-4.5) para mulheres com uma familiar de primeiro grau afetada pela doença e RR de 4,6 (95% CI, 1.1-18.4) para mulheres com duas ou mais familiares. Isso traduz uma chance de desenvolver câncer de ovário ao longo da vida (*lifetime risk*) de 5 e 7%, respectivamente. O risco da população geral é na ordem de 1,4% (1:70 mulheres)(12).

Sabe-se que alguns desses tumores familiares podem ser explicados pela presença de mutações em genes específicos. Os genes BRCA1 e BRCA2, localizados nos cromossomas 17 e 13, respectivamente, são os mais frequentemente envolvidos, respondendo por 90% dos casos de câncer hereditário. O BRCA1 é responsável por cerca de 60% dos tumores ovarianos e a mutação BRCA2 por 30%.

Cerca de 22.000 mutações e variações na sequência desses genes já foram descritas (13). Essas mutações produzem proteínas não funcionais, consolidando a hipótese de que o BRCA1 e 2 se constituem em genes supressores tumorais. Uma vez mutados, perdem sua função supressora (guardiões do genoma) e permitem que outros defeitos genéticos se acumulem, gerando, assim, o fenótipo neoplásico.

Aproximadamente 1 em cada 800 indivíduos da população geral pode ter uma mutação BRCA1/BRCA2. O padrão de transmissão hereditária é do tipo autossômico dominante. Isso significa dizer que 50% dos seus descendentes têm chance de carrear a alteração gênica, tanto homens como mulheres.

A proporção de indivíduos que irá desenvolver câncer a partir da presença da mutação chama-se penetrância. Em geral, a penetrância é dita incompleta, dependente da idade e sexo do carreador e pode ser modificada por fatores ambientais. Normalmente, a penetrância é avaliada na idade de 50 e 70 anos. Estima-se que na idade de 70 anos, 39% (18 – 54%) das mulheres com mutação BRCA1 e 11% (2,4 – 19%) das com mutação BRCA2 venham a desenvolver câncer de ovário. Também são elevados os índices de câncer de mama (65 a 87% BRCA1 e 82% para mutação BRCA2) (14).

Além da predisposição ao câncer de ovário, os indivíduos carreadores dessas mutações têm maior chance de desenvolver outros tumores, especialmente o câncer de mama (homens e mulheres), cólon, próstata e pâncreas.

Outros genes estão envolvidos na suscetibilidade ao câncer de ovário. O câncer colorretal hereditário não polipoide (HNPCC) responsável pela síndrome de Lynch II caracteriza-se por mutação no *DNA mismatch repair genes (MMR)* e estabelece uma associação entre os tumores de cólon, ovário, endométrio e aparelho digestivo (p. ex., pâncreas).

Uma vez definida a população de risco, a ela poderão ser oferecidas medidas preventivas em diferentes níveis. São

considerados importantes fatores de proteção o uso de ACO e a cirurgia profilática (salpingooforectomia bilateral). O uso de ACO por um período ≥ 5 anos parece ter efeito protetor mesmo em pacientes com mutação gênica. A cirurgia profilática, sem dúvida, é a medida mais eficaz. Proporciona redução de até 90% no risco de câncer de ovário, além de diminuir o risco para o câncer de mama e trompas (nível de evidência 3 – estudos de coorte e caso-controle). Pode ser oferecida a partir dos 35 anos ou após prole completa.

Até que maiores definições sejam obtidas, existe uma normatização de comitês científicos para a realização de exames de rastreamento periódicos nessa população (*National Cancer Institute e The Cancer Genetics Studies Consortium*). É recomendado que essas pacientes realizem, a partir dos 35 anos, a cada 6 a 12 meses, em combinação, a dosagem sérica de CA 125 e a ecografia transvaginal. Essa recomendação é apoiada na opinião de especialistas, estudos descritivos ou consenso de comitês especializados (nível de evidência 3, grau de recomendação D). Não é claro, no entanto, que essas medidas cumpram o objetivo principal das medidas de rastreamento que é a redução na taxa de mortalidade. Jacobs e cols., em ensaio clínico randomizado feito sobre o assunto, encontrou uma média de sobrevida na população analisada maior que a do grupo-controle; no entanto, não houve diferença significativa na sobrevida global (15). Russel e cols., em meta-análise publicada em 2004, observou que os exames de rastreamento, utilizando Ca 125 e ecografia transvaginal, apresentaram uma sensibilidade de 94% para detecção de câncer com um ano de intervalo. Cerca de 45% dos tumores foram detectados em estágio I e II e isso não se relacionou a impacto sobre as taxas de mortalidade (16). O mesmo resultado foi encontrado no estudo de Fishman e cols. (17).

EXAMES DE RASTREAMENTO PARA POPULAÇÃO DE ALTO RISCO

A seguir descrevem-se as principais estratégias de rastreamento para o carcinoma ovariano. Vale lembrar que não existem trabalhos científicos que comprovem a efetividade do rastreamento para a população de baixo risco. Os estudos disponíveis têm baixo impacto, pouco poder de recomendação, mostram resultados contraditórios, com algum aumento na frequência de diagnósticos em estádios iniciais, mas com dúvidas em relação ao real benefício sobre redução de mortalidade. Apesar de cientificamente frágil, existe a recomendação de rastreamento para a população de alto risco (história familiar).

As estratégias disponíveis para rastreamento são:

- Exame físico.
- Ultrassonografia pélvica (US).
- Marcadores biológicos.
- Combinação de testes (estratégia multimodal).
- Perspectivas futuras.

1. Exame físico: Embora importante na avaliação de mulheres com sintoma ginecológico, o exame pélvico não apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para ser indicado como primeira avaliação para rastreamento de mulheres de alto risco (18).

2. Ultrassonografia pélvica: A US pélvica e, especialmente, a realizada por técnica transvaginal é o método não invasivo mais utilizado para avaliação morfológica dos ovários. Fornece informações importantes sobre o tamanho e conteúdo dos tumores ovarianos. Usada isoladamente, tem maior sensibilidade do que o exame clínico e do que a dosagem sérica de CA 125 para detecção de doença ovariana maligna em estágio inicial. Utilizando os sistemas de escore (classificação para os achados morfológicos ovarianos), tem sido possível estabelecer o risco de malignidade. Os cistos ovarianos complexos com superfície irregular, projeções papilares internas e externas, septações, componente sólido e paredes espessas são sugestivos de malignidade (risco de malignidade de 1 a 45%) (19, 20), já os cistos simples, uniloculares, estão associados a risco inferior a 1% para câncer (20).

3. Marcador tumoral: O principal marcador sérico para tumores epiteliais ovarianos é o CA 125. No entanto, este antígeno está elevado somente em 50% dos tumores ovarianos em estágio I (21). Níveis elevados de CA 125 (medidas superiores a 35 U/ml) também poderão ser encontrados em pacientes com condições ginecológicas benignas, outros tumores ginecológicos (trompa, endométrio e endocérvice) e em 28% das pacientes com neoplasia não ginecológica (p. ex., pulmão e trato gastrointestinal) (Figuras 1 e 2). Por isso, o uso do CA 125, de forma isolada, como método de rastreamento tem sido amplamente discutido e reavaliado. Uma abordagem mais efetiva deve levar em consideração, além do valor absoluto inicial, a idade da paciente e, especialmente, os valores obtidos em dosagens seriadas. Mulheres com carcinoma de ovário têm níveis de CA 125 crescentes; ao contrário, mulheres sem câncer têm níveis estáveis ou em queda. Níveis em ascensão recomendam ecografia transvaginal, mesmo frente a resultados absolutos normais (CA 125 menor que 35 U/ml).

4. Combinação de testes (avaliação multimodal): O uso da combinação de testes diagnósticos (ecografia transvaginal e CA 125) tem se mostrado de maior valor preditivo do que os testes utilizados de maneira isolada. Analisando-se publicações científicas, existe uma tendência para a recomendação da dosagem sérica de CA 125, de forma seriada, como primeira linha de abordagem, seguido pela ultrassonografia somente se resultado anormal (18). Apesar de vantagens evidentes, como a redução de custo e a diminuição do número de exames de ultrassom, persiste a dúvida sobre a adequação da sensibilidade do CA 125 para doença inicial. Um estudo inglês (UKC-TOCS) (22), com resultados finais previstos para 2012, busca esclarecer essa dúvida e viabilizar os programas de rastreamento para a população de baixo risco.

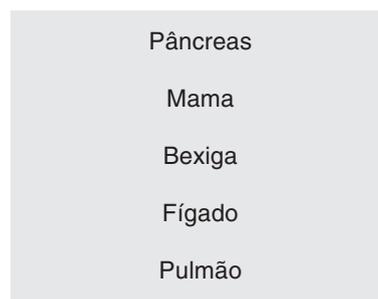


FIGURA 1 – Doenças malignas que podem elevar a concentração do CA 125.

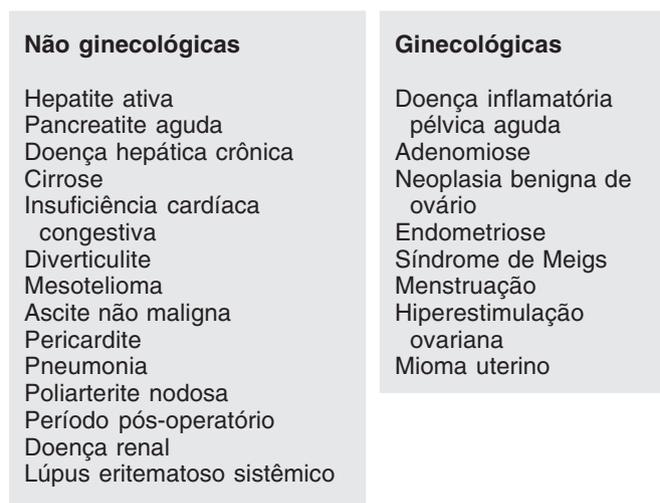


FIGURA 2 – Condições não malignas que podem elevar a concentração do CA 125.

5. Perspectivas futuras: Tecnologias proteômicas estão surgindo na direção do diagnóstico precoce e do tratamento da doença ovariana. Consistem na identificação de uma assinatura proteômica para o câncer de ovário, por meio da espectrometria de massa de amostras de soro da paciente. São, contudo, tecnologias experimentais que necessitam validação para o uso na prática clínica (23).

DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE OVÁRIO

É importante determinar, em tempo pré-operatório, se a paciente tem risco elevado de doença maligna e, assim, reduzir o número de procedimentos desnecessários, seus riscos e o potencial de morbidade que está associado às complicações das cirurgias por diagnósticos falso-positivos. Para isso se faz necessário avaliar história clínica, exame físico, achados da ultrassonografia transvaginal e, especialmente em pós-menopáusicas, a determinação sérica do nível do CA 125.

Os fatores preditivos mais importantes para doença maligna são: idade (maior risco a partir de 50 anos), condição menopausal, história familiar, tamanho do tumor, aspecto ultrassonográfico, uni ou bilateralidade e nível de CA 125 (acima de 200 U/ml em qualquer idade; acima de 35 U/ml após a menopausa).

Métodos diagnósticos

Ultrassonografia (US)

Tanto a US pélvica transabdominal quanto a transvaginal são métodos de escolha para avaliação de um tumor anexial. A transvaginal tem uma resolução muito melhor e é considerada essencial na investigação. Por vezes, a investigação por meio de exames seriados, com intervalos de tempo determinados, é de muita valia. Se o tumor desaparece em exame de controle, trata-se de alteração funcional.

Os tumores anexiais são classificados, segundo as características ultrassonográficas em cistos simples, cistos complexos e tumores sólidos. Uma imagem de cisto simples é altamente indicativa de processo benigno, especialmente na pré-menopausa. O achado de tumores ovarianos de aspecto sólido pode estar relacionado a patologia maligna ou benigna, tais como teratomas, fibromas e tecomas. Imagens complexas ovarianas, apesar de sugestivas de malignidade, poderão ser, na menacme, cistos hemorrágicos ou endometriomas. Cistos de corpo lúteo hemorrágico se resolvem em um ou dois ciclos menstruais.

Em geral, a sensibilidade da análise morfológica por meio da US, na predição de malignidade, mostra-se elevada, próximo de 100%, enquanto sua especificidade é relativamente baixa.

A avaliação da condição vascular do tumor e do fluxo sanguíneo por meio da imagem colorida com Doppler tem se mostrado útil. Os tumores malignos são, em geral, mais vascularizados. Assim, um índice de resistência (IR) menor do que 0,4 e um índice de pulsatilidade (IP) menor que 1,0 são, em geral, considerados suspeitos de malignidade. Entretanto, deve-se estar atento, pois tais índices podem aparecer em alterações inflamatórias, em neoplasias vasculares benignas, cistos endometriais, cistos de corpo lúteo e gestação ectópica. Da mesma forma, índices elevados de resistência e de pulsatilidade podem ser encontrados em lesões malignas. Isso torna limitada a utilidade desses índices, permanecendo como critério maior e mais importante na distinção entre benigno e maligno, as características morfológicas ao exame de US (8).

Ressonância magnética (RM)

O exame de imagem por RM parece ser superior à US para identificação de malignidade (24). No entanto, seu alto custo

deve ser considerado fator limitante para o seu uso de rotina. Poderá ser utilizado, em casos especiais, para esclarecer dúvidas deixadas pela US no diagnóstico de tumores anexiais complexos.

No exame de ressonância, o achado mais preditivo de malignidade é a presença de vegetações em um tumor cístico e de necrose em um tumor sólido (25). A disseminação e a adenopatia podem ser cuidadosamente avaliadas pelo exame e são fortes indicativos de malignidade (26).

A RM pode auxiliar a distinguir o abscesso tubo-ovariano de outros tumores anexiais (27).

Tomografia computadorizada (TC)

O exame de imagem por tomografia computadorizada (TC) não é indicado na avaliação de tumores anexiais. Tem pobre capacidade discriminatória em tecidos moles. Quando há a suspeita diagnóstica de um cisto dermoide, a TC poderá auxiliar, demonstrando a presença de gordura, dentes e fragmentos de ossos.

O papel da TC na determinação de quais pacientes têm implantes tumorais que podem ser removidos cirurgicamente, auxiliando no estadiamento pré-operatório, ainda não está definido.

A literatura tem citado a utilidade de exames de imagem, incluindo TC, RM e PET-SCAN como alternativas para o seguimento de pacientes após a cirurgia citoredutora primária.

Marcadores bioquímicos

O CA 125 é um antígeno associado ao tumor ovariano e tem sido estudado quanto ao valor na diferenciação de tumores benignos e malignos. Frente a uma lesão ovariana com características ecográficas sugestivas de malignidade, um valor de CA 125 elevado poderá ser evidência confirmatória do diagnóstico. Em pacientes pós-menopáusicas, um nível de CA 125 elevado (maior que 35 U/ml) tem valor preditivo positivo para patologia maligna ao redor de 98%. Em pacientes pré-menopáusicas, devido à alta taxa de falso-positivos, somente níveis superiores a 200 U/ml parecem estar relacionados à presença de tumor ovariano. Por outro lado, níveis baixos não afastam a possibilidade de neoplasia (8).

O CA 125 tem sido muito utilizado, tanto como marcador de resposta à quimioterapia, quanto para acompanhamento de pacientes já tratadas por câncer de ovário. O objetivo é diagnosticar precocemente a recorrência da doença.

Outros marcadores bioquímicos que podem ser usados são: o DHL (desidrogenase láctica), que se encontra elevada em até 95% dos casos de disgerminoma; a alfa-fetoproteína, que se eleva em quase todos os tumores do saco vitelino; o CA 19-9, que pode-se elevar nos cistos dermoides

benignos. Vale ressaltar que esses marcadores não têm validade no carcinoma de ovário, mas poderão ser úteis para diagnóstico e seguimento de pacientes com tumores de outra linhagem (p. ex., tumores germinativos).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nossov V, Amneus M, Su F, et al. The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (3): 215-223.
- Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: A Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 257-264.
- Cancer Topics. National Cancer Institute. Disponível on line: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/ovarian>.
- Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1999. Rio de Janeiro. INCA, 1999.
- Brumini, R. et al. Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-1980. Rio de Janeiro, Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde 1982.
- Yancik R, Ries L, Yates J. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:639-47.
- Ozols RF, Rubin SC, Thomas GM, Robboy SJ. Epithelial ovarian cancer. In: Hoskins et al. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. New York: Ed Williams and Wilkins; 2001, 165-182.
- Rivoire WA, Appel M, Mônico H, Reis R, et al. Neoplasias de ovário e de trompa de Falópio. In: Freitas F, Menke C, Rivoire WA, Passos E. Rotinas em Ginecologia. 5. ed. Porto Alegre: Ed Artmed; 2006, 362-384.
- Wilson J, Junger G. Principles and Practice of Screening for Disease. Public Health Papers. Geneva: World Health Organization 1968.
- De Vita VT et al. Cancer. In: Principles and Practice of Oncology, 4. ed. Philadelphia: Ed. Lippincott; 1993.
- Schildkraut JM, Thompson WD. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128 (3): 456-66.
- Kerlikowske K, Brown JS, Grady SK, et al. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol* 1992; 80 (4): 700-7.
- An Open Access On-line breast cancer Mutation data Base. Bethesda, Md.: National Human genome Research Institute, 2002.
- Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 ou BRCA2 mutations detected in cases series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-1130.
- Jacobs I, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomized trial. *Lancet* 1999; 353:1207-1210.
- Russel H, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J of Clin Oncol* 2004 ; 22: 1315-1327.
- Fishman DA, Cohen L, Blank SV, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1214.
- Rosenthal A N, Menon U, Jacobs I J. Screening for ovarian cancer. *Clinical Obst and Gynecol* 2006; 49 (3): 433-447.
- Rolin MC. Controversies in the management of adnexal masses. *Clinical Obstet Gynecol* 1993; 36(2): 361.
- Manolitsas TP et al. Role of laparoscopy in the management of the adnexal mass and staging of gynecologic cancers. *Clinical Obstet Gynecol* 2001; 44(3): 493-514.
- Zurawski VR Jr, Knapp RC, Einhorn N, et al. An initial analysis of preoperative serum CA125 levels in patients with early stage ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988; 30:7-14.
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327-40.
- Posadas EM, Davidson B, Kohn EC. Proteomics and ovarian cancer: implications for diagnosis and treatment: a critical review of the recent literature. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 478-484.
- Kurtz AB, Tsimikas JV et al. 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.
- Heriack H, Chen M, Coakley FV et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging – multivariate analysis. *Radiology* 2000; 214: 39-46.
- Togashi K. Ovarian Cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radio* 2003; 13: L87-L104.
- Há HK, Lim GY, Cha ES et al. MR imaging of tubo-ovarian abscess. *Acta Radiol* 1995; 36: 510-514.

✉ Endereço para correspondência:

Márcia Appel
 Rua Comendador Caminha 128/902
 90430-030 – Porto Alegre, RS – Brasil
 ✉ marciaappel@terra.com.br

Recebido: 1/9/2008 – Aprovado: 2/9/2008