

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS DE MASSAS PÉLVICAS
ANEXIAIS E CONCORDÂNCIA ENTRE O EXAME TRANSOPERATÓRIO DE
CONGELAÇÃO E O ANATOMOPATOLÓGICO CONVENCIONAL

CLARISSA DE ANDRADE GONÇALVES DO AMARAL

Porto Alegre
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS DE MASSAS PÉLVICAS
ANEXIAIS E CONCORDÂNCIA ENTRE O EXAME TRANSOPERATÓRIO DE
CONGELAÇÃO E O ANATOMOPATOLÓGICO CONVENCIONAL

CLARISSA DE ANDRADE GONÇALVES DO AMARAL

Orientador: Prof. Dr. Ricardo dos Reis

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Médicas, UFRGS, como requisito para
obtenção do título de Mestre

Porto Alegre

2012

CIP - Catalogação na Publicação

do Amaral, Clarissa de Andrade Gonçalves
Características ultrassonográficas de massas
pélvicas anexiais e concordância entre o exame
transoperatório de congelação e o anatomopatológico
convencional / Clarissa de Andrade Gonçalves do
Amaral. -- 2012.
123 f.

Orientador: Ricardo dos Reis.
Coorientador: Lúcia Maria Kliemann.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2012.

1. Massas anexiais. 2. Neoplasias ovarianas. 3.
Diagnóstico diferencial. 4. Ultrassonografia. I. dos
Reis, Ricardo, orient. II. Kliemann, Lúcia Maria,
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*Aos meus amores
Roseli e James*

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo dos Reis, que sempre acreditou no meu projeto e capacidade, meu maior incentivador. Sua confiança, dedicação, compreensão e companheirismo foram os grandes motivadores para a conclusão deste trabalho.

À Profa. Dra. Lúcia Kliemann, co-orientadora, também grande incentivadora, pessoa fundamental na conclusão do meu trabalho.

Ao Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à Profa. Dra. Lúcia Kliemann.

Ao Prof. Dr. Edson Capp, grande motivador deste trabalho.

Às preceptoras e colegas Dra. Heleusa I. Monego e Dra. Márcia Binda, que durante minha residência foram estímulos para minha grande admiração pela Ginecologia Oncológica.

Ao colega e amigo Mestre João Paulo Bilibio, que nos momentos de dúvida sempre mostrou-se prestativo.

Aos alunos da Faculdade de Medicina da UFRGS, Gustavo Luís Agostine e Luís Fernando Silva Belloli, por seu auxílio na coleta de dados.

Ao meu irmão Daniel, que em meio a suas inúmeras atividades profissionais foi incansável nos momentos de urgência técnica.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho.

Resumo

Objetivo: Avaliar a concordância entre o exame anatomopatológico transoperatório de congelação (TO) e o diagnóstico histológico no exame anatomopatológico convencional (AP-conv) nas massas anexiais, divididas em grupos conforme seu tamanho e suas características morfológicas na ultrassonografia da pelve, para especificar fatores ultrassonográficos preditores de erro no TO. Os diagnósticos do TO nos grupos foram comparados com os AP-conv de tumores benignos, *borderline* e malignos. **Métodos:** Estudo transversal com avaliação retrospectiva em 302 pacientes com diagnóstico ultrassonográfico de massas anexiais, submetidas a procedimento cirúrgico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Estas foram divididas em oito grupos, conforme as características morfológicas ultrassonográficas e o tamanho tumoral. Grupo 1: tumores uniloculares ≤ 10 cm; grupo 2: tumores líquidos septados ≤ 10 cm; grupo 3: tumores heterogêneos ≤ 10 cm; grupo 4: tumores sólidos ≤ 10 cm; grupo 5: uniloculares > 10 cm; grupo 6: líquidos septados > 10 cm; grupo 7: heterogêneos > 10 cm; e grupo 8: sólidos > 10 cm. O resultado diagnóstico do TO foi então comparado com o diagnóstico histológico final no AP-conv. **Resultados:** A concordância diagnóstica variou entre os grupos. Nos 33 casos do grupo 1, houve 100% de concordância (Kappa 1) entre o TO e o AP-conv. No grupo 2, com 32 casos, também houve 100% de concordância, assim como nos seis casos do grupo 8 (Kappa 1). No grupo 3, com 90 casos, a concordância diagnóstica também foi ótima (Kappa 0,898), com dois casos discordantes (2,22%): um diagnóstico benigno no TO que se confirmou *borderline* no AP-conv e outro benigno no TO que se confirmou maligno no AP-conv. O grupo 4, com 24 casos, apresentou uma discordância (4,17%) de benigna no TO e maligna

no AP-conv (Kappa 0,869). No grupo 5, houve concordância em 93% dos 15 casos, com uma discordância (6,67%) no diagnóstico: benigno no TO e maligno no AP-conv; não foi possível calcular o Kappa neste grupo. Dos 39 casos do grupo 6, 89,74% tiveram o diagnóstico concordante, com duas discordâncias (5,13%): benignos no TO foram *borderline* no AP-conv; uma discordância (2,57%): *borderline* no TO foi benigno no AP-conv; e outra discordância (2,57%): *borderline* no TO foi maligno no AP-conv (Kappa 0,591). O grupo 7, com 63 pacientes, teve concordância em 55 casos (87,30%), com oito casos discordantes (12,70%): dos seis benignos (9,52%) no TO, três foram *borderline* (4,76%) e três malignos (4,76%) no AP-conv; dos dois *borderline* (3,18%) no TO, um foi benigno (1,59%) e um maligno (1,59%) no AP-conv (Kappa 0,776). **Conclusão:** O TO tem uma concordância com o AP-conv que varia de ótima em tumores císticos a moderada em tumores multiloculados com mais de 10 cm. Nosso estudo apresenta limitações por ser um estudo retrospectivo, além de não haver sido o mesmo patologista quem avaliou todas as peças. Mas a estratificação das massas anexiais em grupos, de acordo com seu tamanho e características morfológicas na ultrassonografia, é um bom método para avaliação pré-operatória de massa anexiais, sabendo-se que, nas lesões císticas septadas ou com componentes sólidos maiores que 10 cm, a concordância do TO com o AP-conv é moderada. Portanto, devemos estar cientes que, em tumores maiores de 10 cm com componente sólido, o erro diagnóstico do TO aumenta. Assim, nesses casos, o patologista e o cirurgião deverão estar atentos para um correto diagnóstico e um planejamento adequado do tratamento, evitando, com isso, o subtratamento ou o sobretratamento da paciente.

PALAVRAS-CHAVE

Massas anexiais; Diagnóstico diferencial; Ultrassonografia; Exame anatomopatológico transoperatório de congelação; Exame anatomopatológico convencional.

Abstract

Objective: To assess agreement between intraoperative frozen section (IFS) and final histopathology (HPE) for anatomic pathology examination of adnexal masses stratified according to size and morphological characteristics on pelvic ultrasonography and define sonographic predictors of diagnostic error of IFS. IFS classification of masses as benign, borderline, or malignant was compared to final diagnoses after HPE. **Methods:** Cross-sectional study with retrospective assessment of 302 patients with a sonographic diagnosis of adnexal masses that underwent surgical treatment at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Patients were divided into eight groups according to mass size and sonographic morphology as follows: Group 1, unilocular tumors ≤ 10 cm in size; Group 2, septated cystic tumors ≤ 10 cm in size; Group 3, heterogeneous tumors ≤ 10 cm in size; Group 4, solid tumors ≤ 10 cm in size; Group 5, unilocular tumors > 10 cm in size; Group 6, septated cystic tumors > 10 cm in size; Group 7, heterogeneous tumors > 10 cm in size; and Group 8, solid tumors > 10 cm in size. The diagnostic findings of IFS were then compared with the final histopathologic diagnosis. **Results:** Diagnostic agreement varied among groups. In Groups 1 (33 cases), 2 (32 cases), and 8 (6 cases), there was 100% agreement between IFS and HPE (Kappa = 1.0). In Group 3 (90 cases), agreement was excellent (Kappa = 0.898), with only two divergences (2.22%): one mass classified as benign on IFS that was borderline on HPE and another initially classified as benign that later proved malignant on HPE. In Group 4 (24 cases), Kappa was 0.869, with one divergence (4.17%), again a mass classified as benign on IFS which proved malignant on HPE. In Group 5, there was agreement in 93% of 15 cases, with one divergence (6.67%) in diagnosis: benign on IFS and malignant on HPE. Kappa could

not be calculated for this group. Of the 39 cases in Group 6, there was agreement in 89.74%, with two masses classified as benign on IFS later deemed malignant on HPE (5.13%); one borderline on IFS diagnosed as benign on HPE (2.57%); and one borderline on IFS and diagnosed as malignant on HPE (2.57%) (Kappa = 0.591). In Group 7 (63 patients), there was agreement in 55 cases (87.30%), with eight divergences (12.70%): of six masses deemed benign on IFS (9.52%), three (4.76%) were diagnosed as borderline and three (4.76%) as malignant on HPE; of two masses deemed borderline on IFS (3.18%), one was later deemed benign (1.59%) and one diagnosed as malignant (1.59%) on HPE (Kappa = 0.776). **Conclusion:** Agreement between IFS and HPE ranged from excellent (for cystic masses) to moderate (for multilocular tumors larger than 10 cm). Limitations of this study include its retrospective design and the fact that not all surgical specimens were examined by the same pathologist. Nevertheless, stratification of adnexal masses by sonographic morphology and size is a good method for preoperative assessment, with the knowledge that agreement between IFS and HPE is only moderate for septated cystic or heterogeneous lesions larger than 10 cm. Therefore, clinicians should bear in mind that the diagnostic error of IFS is higher for adnexal masses >10 cm in size with a solid component. In these cases, particular care is required from both the pathologist and surgeon for proper diagnosis and treatment planning, thus avoiding undertreatment or overtreatment.

KEYWORDS

Adnexal masses; Diagnosis, differential; Ultrasonography; Intraoperative frozen section examination; Final histopathology examination.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Diagnósticos diferenciais das massas anexiais de acordo com suas características ultrassonográficas.	56
--	-----------

Lista de Figuras

Figura 1. Manejo de massas anexiais no pré-menacme	58
Figura 2. Manejo no diagnóstico por imagem de massas anexiais no menacme	59
Figura 3. Manejo das massas anexiais na pós-menopausa	61

Lista de Abreviaturas

ACO	Anticoncepcional oral
AP-conv	Exame anatomopatológico convencional
FIGO	International Federation of Gynecologic Oncologists
HCG	Gonadotrofina coriônica
HNPCC	Câncer colorretal hereditário não polipoide
HPE	Final histopathology examination
IC	Estádio Clínico
IFS	Intraoperative frozen section
IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistência
LDH	Desidrogenase láctica
MI	Índice morfológico
MMMT	Tumores malignos mesodérmicos mistos
MRI	Ressonância magnética
OR	<i>Odds ratio</i>
RCO	Risco de câncer de ovário
RMI	Índice de risco para malignidade
RNM	Ressonância nuclear magnética
RR	Risco relativo
SOP	Síndromes dos ovários policísticos
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TC	Tomografia computadorizada
TH	Terapia hormonal
TO	Exame transoperatório de congelação
US	Ultrassonografia
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

Sumário

1 Introdução.....	17
2 Revisão da literatura	22
2.1 Introdução	22
2.2 Fatores de risco e protetores para câncer de ovário	24
2.3 Rastreamento para câncer de ovário	27
2.4 Avaliação genética	30
2.5 Manejo das pacientes de risco	32
2.6 Avaliação das massas anexiais.....	34
2.6.1 <i>História clínica</i>	34
2.6.2 <i>Exame físico</i>	35
2.6.3 <i>Imagem</i>	36
2.6.4 <i>Laboratório</i>	44
2.7. Diagnóstico diferencial das massas anexiais	48
2.8 Manejo de massas anexiais	57
2.9 Anatomopatológico de congelação e a relação com a parafina	72
3 Justificativa.....	81
4 Objetivos	82
4.1 Objetivo principal.....	82
4.2 Objetivos secundários	82
5 Referências.....	83
6 Artigo em Inglês	96

7 Considerações gerais	120
8 Anexo	122

1 Introdução

A grande importância do diagnóstico diferencial em massas anexiais repousa no fato de que, frente à neoplasia de ovário maligna, o diagnóstico precoce e o manejo adequado estão relacionados a menor morbidade e mortalidade (1). Tal diagnóstico representa um desafio para o ginecologista devido à sua complexidade, advinda do grande número de patologias benignas e malignas envolvidas (2).

As massas anexiais provêm de uma variedade de estruturas anatômicas, como ovários, trompas de Falópio, ligamento largo e estruturas incluídas dentro do ligamento largo que são remanescentes embriológicos (2).

Embora existam alguns conceitos clássicos sobre a carcinogênese do câncer ovariano, alguns estudos apontam a fímbria tubária como uma potencial origem dos carcinomas epiteliais de ovário, apresentando um modelo binário de patogênese, que leva em consideração dados epidemiológicos, morfológicos e genéticos (3).

Acredita-se que os tumores ovarianos possam surgir dos tecidos embriologicamente derivados dos ductos de Müller. Recentes evidências epidemiológicas, moleculares e biológicas, bem como evidências baseadas na observação histopatológica de espécimes cirúrgicos de indivíduos com predisposição familiar para câncer de ovário têm demonstrado isso. Um argumento é de que os tumores epiteliais primários de ovário, carcinomas de tuba uterina e carcinomas peritoneais primários são todos derivados de tecido mülleriano. Portanto, poderiam ser considerados como uma mesma entidade. Além do que uma proporção substancial de tumores hoje considerados de origem ovariana primária surge no final das fímbrias na tuba uterina (4,5).

Estima-se que, ao longo da vida de uma mulher, o risco de ter câncer de ovário é de 1,8% (6). Nos EUA, atualmente, ocorrem 25.400 novos casos ao ano, sendo que 14.500 pacientes morrem por essa doença (6). No Brasil, a neoplasia ovariana corresponde a 1,8% de todos os cânceres que acometem as mulheres. Dados locais mostram que, em Porto Alegre, a prevalência é de 13 casos/100.000 mulheres. Apesar da prevalência relativamente baixa, devemos considerar que 70% dos diagnósticos são realizados em pacientes com estádios avançados da doença, restando, assim, uma sobrevida média de 25% em 5 anos (7).

Câncer de ovário é a primeira causa de morte entre as neoplasias ginecológicas. A mortalidade varia substancialmente de acordo com as características histológicas do tumor, mas a alta taxa tem sido atribuída à inabilidade de detectar o câncer de ovário durante estádios iniciais. Essas estatísticas preocupantes têm levado a esforços para desenvolver abordagens de detecção precoce do câncer de ovário, na esperança de reduzir a morbidade e a mortalidade (8).

A determinação do CA-125, antígeno do epitélio celômico, deve ser feita sempre que o tumor maligno ovariano estiver dentre as possibilidades diagnósticas. Valores normais são os inferiores a 35 UI/ml. Sua aplicação ideal é na pós-menopausa e em tumores epiteliais, principalmente os serosos; 80% das lesões epiteliais expressam o CA-125. Em mulheres com mais de 50 anos, devemos considerar alterados os valores superiores a 35 UI/ml que dobram em 6 meses e aqueles inicialmente superiores a 95 UI/ml. Valores superiores a 300 UI/ml têm forte relação com malignidade, independente da idade (2).

A ultrassonografia (US), em especial pelo método transvaginal, é o melhor exame de imagem para avaliar lesões anexiais, mas possui limitações. Em mulheres pré-menopáusicas, sua aplicação é dificultada pelas mudanças cíclicas no ovário causadas pela ovulação. Além disso, seu desempenho é dependente da habilidade e experiência do ecografista, havendo considerável variação inter e intraexaminador (1,9,10).

Segundo Manolitsas, cistos simples e/ou com septo fino são lesões com baixo risco ultrassonográfico para malignidade (0,3 a 6%); de risco intermediário, são as que apresentam septação grosseira, cápsula espessa ou vegetação; e de alto risco, as lesões com componente misto (sólido e cístico) e/ou com presença de ascite (risco de malignidade de 36 a 39%) (11). Isoladamente, as características morfológicas das massas anexiais não diferenciam tumores benignos dos malignos, mas a associação delas pode determinar lesões com maior ou menor risco de malignidade (6,12,13).

A US com Doppler avalia a resistência ao fluxo sanguíneo e à pulsatilidade, além de analisar a distribuição de fluxo na massa tumoral. Os vasos de tumores benignos geralmente são periféricos e apresentam índice de resistência (IR) e índice de pulsatilidade (IP) altos. Ao contrário, os vasos que irrigam tumores malignos são geralmente de localização central, com IR inferior a 0,48 e IP inferior a 1,0, embora, atualmente, se valorize mais a distribuição do fluxo do que os índices anteriormente apresentados (10,14-17).

Para determinar o diagnóstico mais adequado e a estratégia de manejo para mulheres com massas anexiais detectáveis, os médicos devem avaliar o risco para

malignidade com cuidado, considerando o contexto clínico de cada paciente individualmente (2).

O melhor manejo de massas anexiais deve levar em conta fatores como idade, fase hormonal, tamanho da massa, características da US transvaginal, níveis séricos de CA-125, sintomas e bilateralidade (1), classificando, assim, as lesões como sendo de baixo ou alto risco para malignidade. A partir dessa classificação, o clínico assistente deve informar à paciente que a história natural do câncer de ovário é desconhecida e que muitos autores acreditam que a patologia maligna ovariana se origina de patologias benignas (cistoadenoma seroso evoluindo para cistoadenocarcinoma seroso de ovário) (18,19).

Quando há um relativo risco de malignidade, a cirurgia está indicada. Entretanto, a detecção de massas anexiais é frequente em mulheres na idade reprodutiva. A maioria, representa entidades benignas que não necessariamente requerem intervenção cirúrgica ativa (8). Atualmente, nas estatísticas americanas, 5 a 10% das cirurgias realizadas em mulheres são por massas anexiais suspeitas de malignidade. Destas, apenas 13 a 21% são malignas no anatomopatológico (20).

O diagnóstico pré-operatório preciso é extremamente importante no tratamento de tumores ovarianos, mas a caracterização de uma potencial malignidade permanece difícil. Assim, frequentemente, durante o procedimento cirúrgico, é necessário o exame transoperatório de congelação (TO) para orientar as decisões sobre extensão do procedimento a ser realizado, visando sempre ao melhor tratamento da paciente (21-23). Para melhorarmos a eficácia do TO,

devemos conhecer a correlação entre esse exame e o anatomopatológico definitivo em parafina na instituição onde a cirurgia será realizada.

Alguns estudos retrospectivos mostram uma correlação entre o TO e o anatomopatológico definitivo de 84,7%, com 15,3% de falso negativo e nenhum falso positivo (24). Outros estudos apresentam uma sensibilidade e especificidade, que variam entre os tumores benigno, borderline e maligno, respectivamente, de 97 e 81%, 62 e 96% e 88 e 99% (21). Contudo, na maioria, a acurácia do TO varia de 93,4 a 99,77% (25,26).

Dentre os fatores que podem influenciar a precisão do diagnóstico de congelação de tumores ovarianos, os mais estudados são: o tamanho do tumor, o tipo histológico e a experiência do patologista (18,21,27,28). O TO também pode ser útil na avaliação de tumores metastáticos para o ovário (29).

Alguns autores afirmam que a congelação é um método confiável para o manejo cirúrgico das pacientes com massas anexiais (22,27,30). Mas, frente ao exposto, é necessário conhecer a correlação entre o TO e o AP-conv. para que o exame transoperatório seja útil na tomada de decisões cirúrgicas.

2 Revisão da literatura

2.1 Introdução

O câncer de ovário é uma doença de baixa incidência, com uma taxa bruta anual de 40 casos novos por 100.000 mulheres (31).

No Brasil, os dados divulgados pelo Instituto Nacional do Câncer 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 (7). Porém, de forma geral, a neoplasia maligna do ovário é a terceira em ordem de incidência dentre aquelas que acometem os órgãos pélvicos femininos, ficando atrás das lesões do colo e do corpo uterino. 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).

A dificuldade em se diagnosticar precocemente essa neoplasia ocorre devido à falta de sintomas característicos e à ausência de um teste adequado de rastreamento e detecção precoce (32,33). A sobrevida em 5 anos para pacientes com essa neoplasia em estádios clínicos iniciais gira em torno de 90%. Porém, menos de 25% das mulheres recebem o diagnóstico da doença no estágio inicial (34,35).

Apesar dos benefícios que os programas de rastreamento para neoplasia de ovário poderiam gerar na mortalidade e morbidade, a baixa incidência dessa doença, sua evolução natural desconhecida e seu período subclínico incerto

prejudicam sua acurácia. Como os métodos de rastreamento disponíveis até o momento possuem sensibilidade e especificidade insuficientes, seu custo/benefício é inadequado para gerar uma prevenção eficiente (31,36).

A US da pelve é o método não invasivo mais utilizado para avaliação morfológica dos ovários (37). Fornece informações importantes sobre o tamanho e conteúdo das massas anexiais. Usada isoladamente, tem maior sensibilidade do que o exame clínico e a dosagem sérica do CA-125 para detecção de doença ovariana maligna em estágio inicial (38).

Utilizando os sistemas de escore (classificação para os achados ultrassonográficos da morfologia ovariana), tem sido possível estabelecer um risco de malignidade (39). As massas anexiais complexas, com superfície irregular, projeções papilares internas e externas, septações, componente sólido e paredes espessas, são sugestivas de malignidade (risco de malignidade varia de 1 a 45%). Já as lesões císticas simples, uniloculares, estão associadas a um risco inferior a 1% para câncer (11).

O estadiamento da neoplasia de ovário é feito cirurgicamente de acordo com a International Federation of Gynecologic Oncologists (FIGO) (40). Neste momento, deve-se levar em conta a importância do exame anatomopatológico transoperatório de congelação (8). O adequado estadiamento e tratamento da paciente somente serão realizados mediante um correto diagnóstico, através do TO, durante o procedimento cirúrgico (41). Um exame falso negativo de congelação poderá levar a um procedimento de estadiamento inadequado e a um prejuízo no prognóstico da paciente.

Uma avaliação pré-operatória adequada da paciente, com imagem ultrassonográfica associada a níveis séricos de CA-125, status menopáusicos ou outros fatores relevantes estratifica o risco de neoplasia, fornecendo mais informações ao patologista e aumentando a sensibilidade do TO (8,21).

2.2 Fatores de risco e protetores para câncer de ovário

Uma variedade de fatores ambientais tem sido implicada como geradora do câncer ovariano, como o aumento da ingestão de gorduras, o café e a obesidade. Existem alguns estudos epidemiológicos em animais associando o uso de talcos e exposição a asbestos ao câncer ovariano (2).

A idade é o fator de risco independente mais importante para câncer epitelial. A incidência e a mortalidade aumentam bruscamente após a menopausa. A idade média de diagnóstico é 60 anos, e o pico da doença (57/100.000) parece estar próximo aos 70 anos. Em geral, o carcinoma epitelial mais indolente (tipo I) ocorre mais em mulheres jovens pré-menopáusicas (8).

Acredita-se que o fato de gestar confere proteção ao câncer de ovário, pois uma das teorias aceitas para essa patologia é a de que as ovulações incessantes e repetidas poderiam causar um processo de mutação celular na superfície celômica do ovário, propiciando o surgimento de neoplasias malignas. Por isso, a nuliparidade e o não uso de anticoncepcional hormonal, assim como uma menarca longa, são fatores de risco para o câncer ovariano. Estudos atuais já evidenciaram que a infertilidade é um fator de risco em si (pelo fato de não gestar), e não o uso de drogas para o tratamento da infertilidade, como alguns postularam (42,43). As

mulheres que não amamentaram também têm risco aumentado, pois perdem o efeito protetor anovulatório conferido pelo aleitamento (6).

Um estudo dinamarquês descreveu um aumento no risco de câncer epitelial de ovário em mulheres que fizeram uso de terapia hormonal independente do tempo de uso, da dose de estrógeno, do tipo de progestágeno ou da via de administração. Embora outros estudos também postulassem um aumento no risco de neoplasia ovariana com o uso da terapia de reposição hormonal (TH) (43,44), Moorman et al. demonstraram, em 2004, que a terapia hormonal nos moldes das recomendações atuais (estrogênio e progesterona conjugados) não está associada ao aumento do risco de neoplasia ovariana. Nesse estudo, houve um *odds ratio* (OR) de 2,1 (intervalo de confiança de 95% – IC95% 1,2-4,1) para neoplasia ovariana apenas com o uso de estrogênio isolado ou com o uso de estrogênio nem sempre com progesterona – OR 1,9 (IC95% 1,1-5,3) – por um período maior que 119 meses (45).

Dentre os fatores protetores para câncer de ovário, o uso do anticoncepcional oral (ACO) é o mais importante. Estudos atuais demonstram que 5 anos de uso de ACO ininterruptos diminui em 50% o risco de uma mulher ter câncer de ovário (6). Mas o benefício de usar contraceptivos orais para reduzir o risco de câncer de ovário (RCO) em portadores da mutação gênica é incerto. Modan et al. não relataram nenhum benefício profilático dos contraceptivos orais em mulheres com mutações BRCA1 ou BRCA2, enquanto que um estudo anterior, feito por Narod et al., havia sugerido um possível benefício (41,43,46).

O fator de risco familiar mais importante, que deve sempre ser buscado na anamnese da paciente, é a história de câncer de ovário. O segundo fator que deve

ser investigado é a história familiar de câncer de mama, pelo risco da mutação gênica do BRCA1 e BRCA2 (2). Mais de 10% das mulheres com câncer de ovário herdam uma mutação germinativa no gene de supressão tumoral que as coloca em maior risco para essas duas neoplasias. As mutações do BRCA1 e BRCA2 estão presentes em mais de 90% dos cânceres de ovário hereditários (41). Os outros 10% resultam de mutações associadas à síndrome de Lynch ou são inexplicados (47).

A mutação aumenta o RCO para a mulher ao longo da vida em aproximadamente 40-45% (BRCA1) e 10-20% (BRCA e câncer colorretal hereditário não polipoide – HNPCC) (8,46,47). Comparando com risco de 1,6% ao longo da vida na população geral, mulheres com familiares de primeiro grau afetadas por câncer de ovário têm um risco de 4-5%. Populações judaicas apresentam maior risco, pois as mutações gênicas em BRCA1 e BRCA2 são mais comuns nessa população (42).

A síndrome de Lynch, ou síndrome HNPCC, como é conhecida atualmente, representa uma síndrome genética autossômica dominante caracterizada por três ou mais parentes de primeiro grau com câncer de cólon ou endometrial e pelo menos dois destes com diagnósticos em idade de 50 anos ou menos. Os portadores dessa síndrome também têm um aumento no risco para outros cânceres gastrointestinais, urológicos e de ovário. Alguns dados indicam que o risco de essas famílias desenvolverem câncer de ovário é 3,5 vezes o número de casos observados na população geral (47).

Existe uma recomendação para pacientes com alto risco para câncer de ovário, com avaliação genética confirmada ou não, de realizar salpingo-ooforectomia bilateral profilática redutora de risco após os 35 anos de idade, ou antes, se estiver

com prole completa (43,46,47). Contudo, devemos lembrar que essa conduta não elimina o risco de a paciente desenvolver o câncer peritoneal primário (6,48,49).

2.3 Rastreamento para câncer de ovário

Um ótimo teste de rastreamento deve ser seguro, eficaz e bem aceito pela paciente. Mais que isso, deve ter uma alta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (VPP), com baixo VPN (25). Existem sugestões na literatura de que, para um teste de rastreamento de câncer de ovário ser adequado, será necessário um VPP de no mínimo 10%.

Como essa neoplasia é incomum na população em geral, será necessária uma especificidade de 99,7% para um teste de rastreamento atingir um VPP de 10%, com uma sensibilidade de 67% (50). Ou seja, devido à baixa prevalência de câncer de ovário, o VPP de um teste de rastreamento não é afetado por mudanças na sensibilidade do teste, pois o aumento da sensibilidade para 100% não alteraria substancialmente a especificidade necessária para se atingir um VPP de 10%. Portanto, o importante, no caso do câncer de ovário, é a busca de testes de rastreamento com alta especificidade (51).

Para considerarmos um rastreio para câncer de ovário efetivo, devem ocorrer, no momento do diagnóstico, diminuição do estágio da doença e redução na mortalidade específica e na população rastreada. Sem essas características, não podemos definir um rastreamento como sendo custo-efetivo (28).

Os progressos no tratamento do câncer de ovário nas últimas duas décadas trouxeram um pequeno aumento na sobrevida global, pois o prognóstico para as pacientes com doença avançada não se alterou significativamente. O interesse em desenvolver métodos de rastreamento que possam detectar o câncer de ovário enquanto doença inicial é devido às altas taxas de sobrevida e à grande chance de cura para pacientes com estádios precoces do câncer (52).

Em 1994, o Conselho Nacional de Saúde, através de um consenso sobre câncer de ovário, estabeleceu e publicou as recomendações para rastreamento da doença na população de baixo risco. Dentre estas, ressaltamos a história familiar bem pesquisada e o exame ginecológico (toque retovaginal) anual como fundamentais na avaliação médica de rotina.

Rastreamentos rotineiros com outros testes não foram recomendados em mulheres com nenhum ou um familiar de primeiro grau com câncer ovariano, pois ficou provado que, nesse grupo, os riscos do rastreamento tendem a ser maiores que os benefícios (49). Esses riscos incluem a morbidade e mortalidade dos procedimentos cirúrgicos realizados para avaliar uma massa anexial (42).

Em um estudo randomizado, para avaliar o impacto do uso do CA-125 e da US pélvica no rastreamento da neoplasia ovariana, as mulheres randomizadas para intervenção foram submetidas a dosagem sérica de CA-125 trimestral e realização de US pélvica se o nível de CA-125 fosse de 30 UI/ml ou mais. A sobrevida média das mulheres que tiveram câncer no grupo rastreado foi significativamente maior (72,9 meses) que no grupo controle (41,8 meses). O número de mortes por câncer de ovário não foi significativamente diferente entre os dois grupos (IC95% 0,78-

5,13). Calcula-se que, para diminuir a mortalidade de 30% em um estudo randomizado controlado, seria necessário o acompanhamento de 120.000 mulheres por aproximadamente 6 anos. Mas este estudo não foi desenhado para avaliar o impacto na sobrevida e, sim, demonstrar a viabilidade de um programa de rastreamento de câncer de ovário com CA-125 e US (53).

Contudo, devemos diferenciar a indicação de rastreamento para a população geral (de baixo risco para neoplasia de ovário) e para a população de alto risco para a doença (8). O Conselho Nacional de Saúde nos EUA recomenda que as mulheres de alto risco sejam referidas para avaliação com um ginecologista oncológico (49). É indicado que essas pacientes realizem, a cada 6 a 12 meses, a dosagem sérica de CA-125 e a US transvaginal (8).

Não é claro, no entanto, que essas medidas cumpram o objetivo principal do rastreamento, que é a redução na taxa de mortalidade. Jacobs et al., 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 (53).

O PLCO Trial, ensaio clínico randomizado, desenhado para determinar os efeitos dos testes de rastreamento para câncer de próstata, pulmão, cólon e ovário na mortalidade por causa específica, mostrou que não há redução na mortalidade por neoplasia de ovário entre mulheres da população geral (54). Nesse estudo, as mulheres alocadas no grupo intervenção realizavam US transvaginal, dosagem sérica de CA-125 de base e, após, seguiam o rastreamento com exame de imagem anual por 3 anos e CA-125 por 5 anos; no grupo de não intervenção, apenas os

cuidados médicos usuais na rotina ginecológica eram realizados anualmente (32). O número de mortes por câncer de ovário foi similar nos dois grupos durante o período de seguimento. A menor sequência ajustada para um IC95% no risco relativo (RR) de mortalidade foi de 0,82 (IC95% 0,82-1,71), indicando, no máximo, um benefício relativo de 18% dentro dos limites razoáveis de probabilidade.

Houve uma diferença entre os grupos no estágio de diagnóstico, com uma diminuição no número absoluto de casos em estágio tardio (III e IV) no grupo intervenção, mas não foi suficiente para causar benefício na mortalidade. Essa falta de mudança nos estágios de diagnóstico sugere que as duas modalidades de triagem com esses valores de corte para positividade não foram eficazes na detecção de câncer de ovário precoce. O rastreamento, como foi realizado neste estudo, não reduziu efetivamente a mortalidade causada por câncer de ovário no grupo intervenção, mas sugere que outros estudos sejam realizados, com valores de referência diferentes ou associações de outros métodos, para um resultado eficaz na redução da mortalidade por neoplasia de ovário específica (32).

2.4 Avaliação genética

Na decisão de avaliar ou não a predisposição genética para câncer de ovário, a paciente deve considerar múltiplos fatores, incluindo os potenciais benefícios do teste, as suas limitações e os possíveis riscos de ter um teste alterado (46). Pacientes atendidas em clínicas genéticas apresentam, invariavelmente, altos níveis de ansiedade e depressão (47).

A avaliação genética, com identificação da mutação gênica específica, é o padrão-ouro para diagnóstico; no entanto, seu alto custo, complexidade e pouca disponibilidade em nosso meio a tornam pouco utilizada.

A penetrância (proporção de indivíduos que irá desenvolver câncer a partir da presença da mutação) do gene BRCA1 ou sua probabilidade de predizer malignidade diferem em várias populações. Algumas pacientes com mutação no BRCA1 irão desenvolver câncer de ovário, e outras não. No entanto, as não carreadoras da mutação não estão protegidas (6).

Outros genes envolvidos na suscetibilidade ao câncer de ovário devem ser investigados, como o HNPCC, responsável pela síndrome de Lynch II, que se caracteriza por mutação no DNA *mismatch repair genes* (47).

Outro fator a ser analisado é que o resultado negativo tem baixo valor preditivo no indivíduo de uma família com mutação conhecida. Entretanto, depois de uma mutação ter sido detectada em um indivíduo, a identificação de outros membros da família afetados é relativamente simples, com baixo custo e acurada. Nesse caso, outros membros da família podem ser categorizados como positivos ou negativos para uma mutação específica com alta segurança (47).

O rastreamento para câncer de ovário não deve ser realizado rotineiramente até estudos controlados randomizados demonstrarem uma redução na mortalidade para essa doença. Testes para BRCA1 e BRCA2 devem ser feitos preferencialmente em projetos de pesquisa para determinar o prognóstico e a evolução das carreadoras de mutação (6,42,46,47).

2.5 Manejo das pacientes de risco

Não há nenhum estudo randomizado controlado comparando ooforectomia profilática com a não realização de cirurgia em mulheres com mutações germinativas BRCA1 e BRCA2. Entretanto, três estudos de coorte (um retrospectivo) identificaram uma redução de RCO com ooforectomia profilática, comparando a incidência no grupo controle com a incidência de carcinoma peritoneal primário no grupo da ooforectomia profilática (46). Há uma redução significativa (de 96%) no risco para desenvolvimento de câncer de ovário ao longo da vida e uma baixa probabilidade de câncer peritoneal naquelas submetidas à cirurgia profilática (43,46,47).

O procedimento cirúrgico ideal não está bem definido. A cirurgia mínima deve incluir a salpingo-ooforectomia bilateral. No momento de decidir pela realização ou não da histerectomia, o cirurgião precisa informar à paciente sobre o risco possível de desenvolver câncer tubário na permanência desse tecido. O papel da citologia de rotina durante o procedimento cirúrgico não está bem estabelecido (46).

Complicações associadas à cirurgia profilática são baixas, sendo que a maioria das cirurgias é realizada por via laparoscópica. Outras complicações associadas à cirurgia profilática estão relacionadas com a menopausa: mudanças no perfil lipídico, decréscimo na densidade mineral óssea e aumento do risco para doenças coronarianas, assim como sintomas urogenitais, diminuição de libido e satisfação sexual (43,46). A TH continua sendo o melhor tratamento para os sintomas mais frequentes na menopausa cirúrgica e um uso em curto prazo pode ser indicado (45,46).

Existem também benefícios adicionais a serem considerados na salpingo-ooforectomia profilática, como a redução do risco de neoplasia de mama em pacientes portadoras de mutação germinativa BRCA1 e BRCA2. Nessas pacientes com menopausa cirúrgica, não existe um aumento do risco de neoplasia de mama ou peritonal com o uso de terapia hormonal, não havendo, portanto, contraindicação para a reposição hormonal (55,56). Outro benefício da cirurgia profilática é a detecção precoce da doença. Neoplasias ovarianas ocultas ou das trompas uterinas têm sido detectadas em uma pequena porcentagem de mulheres submetidas a cirurgia profilática, com uma taxa de neoplasia oculta em torno de 18,5% nas portadoras de BRCA submetidas a esse procedimento. Por essa razão, um exame patológico detalhado deve ser realizado nessas peças cirúrgicas (46,47).

No caso das pacientes que não desejarem ou possuírem contraindicação à realização de salpingo-ooforectomia redutora de risco, o uso do ACO combinado e a ligadura tubária são alternativas para prevenção (46). Alguns estudos encontraram uma redução de risco de 60% em mulheres com mutação de BRCA que fizeram uso de ACO por mais de 6 anos (57). A ligadura tubária tem sido associada com um decréscimo no RCO entre as mulheres da população geral, mesmo que a razão para essa associação não esteja muito clara (58,59). A combinação de ligadura tubária e uso de ACO no passado foi associada a um OR de 0,28 (IC95% 0,15-0,52) em mulheres portadoras de mutação BRCA1 (60).

2.6 Avaliação das massas anexiais

2.6.1 História clínica

Os sintomas do câncer de ovário são inespecíficos e muitas vezes sugerem doença no abdome superior (41). As pacientes podem relatar plenitude abdominal, dispneia, saciedade precoce ou inchaço, urgência urinária e dor pélvica, como resultado da pressão abdominal aumentada, ascite ou envolvimento do omento. Ocasionalmente, pacientes com doença inicial se apresentam com dor pélvica, muitas vezes devido à torção do ovário aumentado de volume, embora a maioria das pacientes em estágio inicial do câncer de ovário seja assintomática (41,50).

Estudos recentes têm mostrado que as mulheres com câncer de ovário podem desenvolver sintomas vários meses antes do diagnóstico, mesmo em estágio inicial da doença. Em uma pesquisa com 1.725 mulheres com câncer de ovário, 70% disseram ter sintomas por 3 meses ou mais antes do diagnóstico, e 35% disseram ter sintomas por pelo menos 6 meses. Embora os sintomas experimentados por mulheres com câncer de ovário e mulheres com avaliações ginecológicas primárias sejam semelhantes, a frequência, gravidade e duração desses sintomas foram maiores em mulheres com câncer de ovário (61).

A grande maioria das mulheres procura atendimento em decorrência de um achado ocasional numa US realizada de rotina ou por outros motivos, identificando, assim, uma massa anexial assintomática. Na anamnese dessas pacientes, devemos sempre pesquisar possíveis fatores de risco para câncer de ovário. Além disso, verificar o uso de métodos anticoncepcionais, ciclos menstruais, sintomas relacionados ao ciclo e sintomas de dor e desconforto no baixo ventre (1,6,42).

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 40 e 50 anos, cerca de 10 anos antes do que o registrado para o câncer de ovário esporádico. Reunindo os resultados de sete estudos caso controle, estimou-se um RR de câncer de ovário de 3,1 (IC95% 2,1-4,5) para mulheres com familiar de primeiro grau afetada pela doença e de 4,6 (IC95% 1,1-18,4) para mulheres com duas ou mais familiares afetadas (62). Embora a prevalência dos cânceres familiares seja de apenas 5 a 10%, a presença de uma familiar de primeiro grau com câncer de ovário estabelece um risco de desenvolver a doença ao longo da vida de 5%, enquanto que de duas familiares aumenta esse risco para 7%, dados muito significativos se lembrarmos que o risco da população geral de desenvolver câncer de ovário ao longo da vida é de 1,4-1,8% (42,47).

Atualmente, parece que a melhor maneira de detectar câncer de ovário, tanto em pacientes de alto quanto de baixo risco, é ter um alto índice de suspeição no diagnóstico de mulheres sintomáticas (54).

2.6.2 Exame físico

Consensos recentes têm recomendado que mulheres apresentando sintomas sugestivos de câncer de ovário devem ser submetidas a um exame físico completo e, em certos casos, a US transvaginal e CA-125 (54,63). O exame físico envolve uma avaliação ginecológica de rotina com palpação abdominal, exame especular e toque retovaginal. Neste último, procuramos avaliar o tamanho da massa anexial, sua forma, contornos, localização, consistência e mobilidade (8).

Achados físicos são diversos e incluem tipicamente uma massa anexial palpável. A esse respeito, devemos sempre considerar a possibilidade de câncer de ovário em qualquer mulher pré-menopáusicas com aumento inexplicável do ovário ou na pós-menopausa com ovário palpável. Outros achados no exame físico podem incluir ascite, derrame pleural, massas umbilicais, entre outros. O local mais comum para doença extra-abdominal é o espaço pleural, embora o envolvimento do parênquima pulmonar possa ser observado na ocasião (41).

Alterações paraneoplásicas também podem ser observadas, como hipercalcemia, degeneração cerebelar aguda, o sinal de Leser-Trélat com o aparecimento súbito de queratose seborreica, a síndrome de Trousseau com tromboflebite superficial migratória, fascíte plantar, dermatomiosite, poliartrite, entre outros sinais e sintomas observados (41).

2.6.3 Imagem

Ultrassonografia

A US é o exame de imagem inicial mais apropriado na investigação de pacientes com massas anexiais (64), tanto para determinar o sítio de origem quanto para caracterizar uma lesão benigna e maligna (52). Está amplamente difundida, é bem aceita e relativamente de baixo custo (64). 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 (52).

Embora a avaliação morfológica por escala de cinza tenha alta sensibilidade (88-100%) para detecção de malignidade, ela tem especificidade relativamente baixa (39-87%) (38). Quando usamos a US na prática clínica, também devemos levar em consideração que a acurácia do exame e a qualidade da imagem são operador e equipamento dependentes (8). A US transvaginal tem uma especificidade maior do que a US transabdominal no diagnóstico de câncer de ovário, embora possua limitações em massas de grande volume (38).

A avaliação ultrassonográfica deve levar em consideração parâmetros morfológicos e arquiteturais das massas anexiais (2,65):

- a) volume: aumento ovariano maior que 18 cm^3 na pré-menopáusia e 8 cm^3 na pós-menopáusia;
- b) diâmetro: tem relação positiva com malignidade;
- c) septos: sugere malignidade, especialmente em septos espessados (maior de 3 mm);
- d) número de lócus: os cistos multiloculados, quando comparados aos uniloculados, são mais frequentemente malignos (8 *versus* 0,3%);
- e) presença de componente sólido: maior risco de malignidade (2 a 17% na pré-menopausa e 66 a 74% na pós-menopausa);
- f) formações papilares: aumenta a chance de malignidade independente do tipo de cisto;

g) bilateralidade: cistos bilaterais têm três vezes mais chance de malignidade, independente do estado menopáusico;

h) ascite: presente em 40% dos tumores malignos e 5% dos benignos (38).

Um estudo com mais de 3.000 mulheres na pós-menopausa, com imagens ovarianas císticas uniloculares, a maioria menor que 5 cm de diâmetro, mostrou que aproximadamente 70% dessas imagens têm resolução espontânea, e nenhuma paciente desenvolveu câncer de ovário, o que nos leva a concluir que o risco de malignidade em uma lesão ovariana cística unilocular com menos de 5 cm de diâmetro é inexistente (66).

Em 2003, Castillo et al. mostraram, com a análise da história natural de 223 cistos anexiais simples, em 215 mulheres pós-menopáusicas, que o risco para malignidade desses cistos anexiais simples em mulheres assintomáticas na pós-menopausa é muito baixo (0,6%) (10). Quando realizada avaliação dos cistos ovarianos septados sem componente sólido ou formações papilares, o resultado foi muito semelhante. Em um estudo realizado com 1.319 pacientes com cistos ovarianos septados, 38,8% dos casos tiveram resolução espontânea. No caso de lesões persistentes, 128 pacientes realizaram cirurgia para remoção de tumores ovarianos após 3 meses de acompanhamento ultrassonográfico. Dentre estas, houve um caso de tumor ovariano *borderline* e nenhum caso de neoplasia maligna, confirmando que pacientes com massas anexiais císticas com septações sem componentes sólidos podem ser acompanhadas clinicamente com US (39).

Mudanças na estrutura anatômica do ovário detectadas na US podem ser correlacionadas diretamente com o risco de malignidade (67). Os tumores anexiais

são classificados, segundo as características ultrassonográficas, em cistos simples, cistos complexos e tumores sólidos. Massa anexiais complexas contendo componentes sólidos e císticos, entretanto, têm um risco muito maior de malignidade. Portanto, todas as massas anexiais complexas persistentes em mulheres pós-menopáusicas devem ser removidas cirurgicamente o mais breve possível (67).

Contudo, tumores ovarianos de aspecto sólido também podem estar relacionados a patologias benignas, 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 (64).

Detalhes anatômicos relevantes, que devem ser mais exhaustivamente caracterizados na avaliação ultrassonográfica, são: estrutura da parede, que varia de lisa a presença de projeções papilares de tamanhos variados; presença de septos, que variam de fino a espesso; e a ecogenicidade, que varia de anecoica a hiperecoica (8). Todas essas características podem ser agrupadas para formar um sistema de pontuação. O mais exhaustivamente avaliado e validado é o Sassone Score System. Uma grande metanálise indicou uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 77% em distinguir massas anexiais benignas de malignas usando esse escore de pontos através das características dos achados ultrassonográficos (68). Muitos investigadores têm desenvolvido sistemas de pontuação para risco de malignidade usando o volume e a morfologia das massas anexiais (67).

O trabalho inicial de Jacob et al., que desenvolveu o índice de risco para malignidade (RMI), um algoritmo que avaliou características arquitetônicas dos achados ultrassonográficos, *status* menopáusicos e níveis séricos de CA-125, mostrou uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 97% para detecção de malignidade, com um valor de 200 para ponto de corte. Tradicionalmente, pacientes com RMI < 200 eram manejadas em uma unidade local, e pacientes com RMI > 200 deveriam ser referenciadas para unidades de oncologia ginecológica (12). O uso do RMI associado a inúmeros outros marcadores de risco para neoplasia ovariana também tem sido amplamente estudado para uma avaliação inicial na investigação de massas anexiais (20,23,63,69).

A acurácia da US também foi avaliada em associação ao nível sérico de CA-125 para prever risco de malignidade em mulheres com diagnóstico ultrassonográfico de massa anexial, demonstrando que pacientes com massas ovarianas sólidas ou complexas e um nível sérico de CA-125 superior a 35 UI/ml tinham um alto risco para câncer de ovário (63).

Alternativas para prever risco de malignidade em massas anexiais continuam a ser testadas. Em 2011, Valentin et al. desenvolveram um modelo de regressão logística que tenta discriminar massas anexiais entre benignas e malignas. Seu principal objetivo era classificar um grupo de lesões (7% do total de massas anexiais avaliadas no estudo IOTA) que não poderiam ser determinadas entre benignas e malignas somente utilizando a avaliação ultrassonográfica subjetiva. Embora tendo conseguido criar um modelo de regressão logística para

predizer malignidade, este teve um desempenho diagnóstico pobre, mesmo que superior à avaliação subjetiva do ecografista (70).

A experiência coletiva de numerosos centros em todo o mundo proporcionou uma riqueza de informações que permite a caracterização precisa de cerca de 90% das massas anexiais com base na descrição ultrassonográfica. A descrição adequada de uma massa anexial é importante tanto para determinar quais pacientes precisam de cirurgia quanto para ajudar a definir o tipo de cirurgia e a necessidade de um cirurgião ginecológico oncológico (37).

Ultrassonografia com Doppler

A avaliação da condição vascular e do fluxo sanguíneo tumoral tem se mostrado útil no diagnóstico diferencial de massas anexiais. O Doppler é usado para avaliar a vascularização tumoral de massas anexiais sólidas e mistas (sólido-císticas) (71). Uma extensa metanálise comparando a US em escala de cinza, para caracterização morfológica das massas anexiais isoladamente e associada ao Doppler em cores, mostrou um aumento na sensibilidade e especificidade do diagnóstico diferencial de tumores benignos e malignos com a associação dos métodos (72).

Os tumores malignos são, em geral, mais vascularizados. Portanto, o uso do Doppler colorido pode aumentar a especificidade da US no diagnóstico de câncer de ovário, sendo um procedimento diagnóstico seguro, com um risco de falso negativo muito baixo (15,73). Contudo, devemos estar atentos para as alterações benignas

que alteram a vascularização de massas anexiais, como: processos inflamatórios, cistos endometriais, cistos de corpo lúteo e gestações ectópicas.

O uso de Doppler colorido como um método de diferenciação entre tumores benignos e malignos é baseado na observação da diferente vascularização associada à neoplasia maligna, como a identificação de áreas de angiogênese, já que esses tumores dependem da formação de novos vasos (71). A US com Doppler possui uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 90% para detectar neoplasias ovarianas malignas (71).

Kurja et al. mostraram a habilidade da US transvaginal com Doppler na detecção de câncer de ovário em estágio inicial em mulheres assintomáticas com morfologia ovariana normal. Nesse estudo, foi reportado que tumores com vasos de localização central, septal ou papilar, juntamente com um arranjo vascular difuso e um IR menor que 0,4, provavelmente sejam malignos (74). Contudo, esse trabalho teve uma metodologia duvidosa; e estudos posteriores questionaram seus resultados.

Fluxo intratumoral de baixa impedância é geralmente observado nos casos de câncer ovariano primário, e o IR, nesses casos, é comumente abaixo de 0,4 (75). A característica típica de malignidade ao Doppler é a neovascularização com fluxo arterial de baixa impedância (38).

O IP é uma maneira útil de expressar a impedância do fluxo sanguíneo distal ao ponto de amostragem. Valores no IP de 1 ou inferiores sugerem a presença de tumores *borderline* ou malignos (76). Em um estudo, foi demonstrado que todos os

cânceres ovarianos tiveram um IP menor que 1. Mas, infelizmente, o IP demonstrouse não satisfatório na discriminação de neoplasias estágio I (77).

A avaliação do Doppler com uso das medidas de pulsatilidade e resistência é criticada porque uma grande sobreposição de valores tem sido relatada por vários autores. Uma abordagem baseada no Doppler colorido deve incluir apenas a avaliação da localização e distribuição do fluxo, por ser um método fácil de investigar massas anexiais. Permanecem como critério maior e mais importante na distinção entre benigno e maligno, as características morfológicas na US associadas à distribuição do fluxo vascular no Doppler (73).

Após estudos que identificaram a presença de fluxo central nos elementos sólidos como característica mais importante de malignidade, várias regressões logísticas confirmaram essa suposição (73). Kurtz et al. concluíram que a velocidade de fluxo é o melhor critério para discriminar entre massas benignas e malignas (78). Mas, em 2011, outro estudo mostrou que a avaliação subjetiva do conteúdo de cor na caracterização tumoral é o melhor método de Doppler para distinguir tumores benignos e malignos, demonstrando que conteúdos de baixa cor sugerem benignidade (70).

Tomografia computadorizada

O exame de imagem por tomografia computadorizada (TC) não é indicado na avaliação de tumores anexiais pela sua pobre capacidade discriminatória em tecidos moles (79). Quando há a suspeita diagnóstica de um cisto dermoide, a TC poderá auxiliar, demonstrando a presença de gordura, dentes e fragmentos de ossos (64).

Por ser um método de imagem largamente difundido, sua vantagem se encontra na ampla avaliação das cavidades pélvica e abdominal no momento do estadiamento ou planejamento pré-operatório (79). O seu papel na determinação de quais pacientes têm implantes tumorais que podem ser removidos cirurgicamente para o planejamento do procedimento ainda não está definido (80).

Ressonância nuclear magnética

A imagem da ressonância nuclear magnética (RNM) parece ser superior à US e à TC para identificação de malignidade. No entanto, o alto custo deve ser considerado fator limitante para o seu uso de rotina, sendo considerada a segunda linha na investigação de massas anexiais (79). Poderá ser utilizada, 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 (78). A disseminação tumoral e a adenopatia podem ser cuidadosamente avaliadas pelo exame e são fortes indicativos de malignidade (81). A RNM pode auxiliar a distinguir o abscesso tubo-ovariano de outros tumores anexiais.

2.6.4 Laboratório

Marcadores tumorais

São substâncias bioquímicas encontradas no sangue, outros fluidos corporais e tecidos que podem ser detectadas no desenvolvimento de neoplasias (82).

Diversos marcadores têm sido investigados para o diagnóstico precoce dos tumores ovarianos, entre os 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; lípidos e lipoproteínas; proteínas oncofetais; autoanticorpos; e, mais recentemente, os perfis proteômicos (83).

O CA-125 é o marcador sérico mais estudado e de maior importância na prática clínica. Expresso pelas células mesoteliais, seu nível sérico está elevado em aproximadamente 80% das pacientes com neoplasia ovariana epitelial. No entanto, só se eleva em 25 a 50% dos casos iniciais de neoplasia ovariana (31). O CA-125 também pode estar elevado em outras patologias malignas, como as de pâncreas, mama, estômago, pulmões e cólon (41).

Outro problema no uso do CA-125 sérico, principalmente em mulheres pré-menopáusicas, é o fato de seus níveis séricos também estarem elevados em algumas patologias benignas, como: endometriose, processos inflamatórios pélvicos, gestação, adenomiose, miomas uterinos, menstruação, cistos benignos, entre outras (41). Alguns estudos mostram uma sensibilidade de 78%, com um VPP de 27 a 35% para o uso de CA-125 como método de rastreamento (82).

Níveis séricos de CA-125 podem ser interpretados com base em um ponto de corte fixo ou na dosagem seriada com avaliação do comportamento da curva pelo cálculo do RCO. Há uma preocupação importante com relação ao uso de valores de corte fixos para o CA-125 (30 ou 35 UI/ml) como método de detecção do câncer de ovário inicial e assintomático, pois a sensibilidade tende a ser limitada (84).

Quando se avaliam dosagens seriadas de CA-125, verifica-se que os níveis desse marcador elevam-se rapidamente nos casos de tumores ovarianos pré-clínicos e permanecem relativamente estáveis nas pessoas normais, independente de o nível inicial ser elevado (85). Levando em conta esses aspectos, o cálculo do RCO, baseado na comparação das curvas de dosagem seriada de CA-125 com curvas conhecidas de pacientes com câncer e casos controle, é considerado melhor que pontos de corte fixos para a detecção precoce do câncer de ovário. Essa nova forma de analisar eleva a sensibilidade do método de 62 para 84%, mantendo a especificidade fixa em 98% (62).

A recente descoberta de biomarcadores baseados em técnicas proteômicas tem se mostrado promissora no implemento da sensibilidade e especificidade no diagnóstico de neoplasias ovarianas. Muitos tumores apresentam alterações genéticas que levam à produção anormal de proteínas. O desenvolvimento das técnicas proteômicas tem tentado caracterizar essas alterações proteicas (19).

Embora promitente, algumas ressalvas devem ser feitas ao uso das novas técnicas proteômicas. A literatura tem criticado os avanços dessas técnicas na detecção da neoplasia ovariana pela falta de validação das proteínas identificadas, falta de picos séricos determinados, dificuldade de reproduzir os resultados e necessidade da incorporação de marcadores já existentes (19). Assim, a esperança permanece na combinação de marcadores séricos que possam se mostrar eficazes no rastreamento da neoplasia ovariana (34).

Outro marcador tumoral atualmente usado em inúmeros estudos com painéis de marcadores é o HE4. É uma glicoproteína de baixo peso molecular secretada e

expressa primariamente nas células epiteliais normais do tecido genital feminino. Sua exata função não é conhecida, mas está expressa em 90% dos tumores epiteliais ovarianos (82). Um recente estudo indicou que HE4 e CA-125 têm desempenho semelhante individualmente ou em combinação com um índice de sintomas. Mas o desempenho do HE4 foi um tanto melhor nas mulheres com alto risco para neoplasia de ovário (100% de sensibilidade e 95% de especificidade) (86).

Um estudo piloto realizado em 2011 desenvolveu um algoritmo de risco para malignidade ovariana usando a associação de CA-125 e HE4 séricos em mulheres com massas ovarianas para calcular e classificar essas mulheres em alto e baixo risco para malignidade. Num total de 472 pacientes avaliadas, 10% receberam diagnóstico de patologia ovariana maligna. O algoritmo teve uma sensibilidade de 93,8% e uma especificidade de 74,9%, sendo seu VPN 99%. Portanto, o uso de CA-125 e HE4 séricos com o algoritmo de risco para malignidade ovariana demonstrou ser uma ferramenta precisa na classificação de mulheres com massas anexiais (87).

Um painel de quatro biomarcadores (CA-125, HE4, CEA e VCAM-1) demonstrou um alto poder de diagnóstico para neoplasia de ovário, com uma sensibilidade de 83% para estádios iniciais de doença e 93% em estádios tardios e uma especificidade de 98% (35).

Em 2009, Nosov et al. usaram um painel com três proteínas séricas (*apolipoprotein A1*, *transthyretin* e *transferring*) associadas ao nível sérico de CA-125 para uma detecção efetiva de neoplasias epiteliais e endometrioides em estádios iniciais de doença. O trabalho obteve, na combinação desses quatro marcadores, uma sensibilidade de 96%. O desempenho desse painel de biomarcadores foi

melhor ainda quando avaliado o tipo histológico endometriode com sensibilidade de 98%. Estudos prospectivos ainda devem ser realizados, mas esta parece ser uma ferramenta promissora no rastreamento da neoplasia ovariana precoce (88).

2.7. Diagnóstico diferencial das massas anexiais

As massas anexiais podem ser classificadas como funcionais quando estão relacionadas ao ciclo menstrual e desaparecem num período de 30 a 60 dias (37). Na maioria das vezes, são cistos simples, contendo fluido anecoico sem áreas sólidas ou septos, com reforço acústico posterior (37). Nesse caso, são sempre alterações benignas, mesmo que possam atingir grandes volumes, tornando-se sintomáticas, tanto pela compressão de órgãos adjacentes como por torção do pedículo vascular ou por ruptura da cápsula com extravasamento de conteúdo.

Os cistos funcionais são (37,64,79):

- Cistos foliculares: comuns em mulheres pré e pós-menopáusicas, a borda ovariana é normalmente visualizada e facilmente caracteriza-se o cisto simples.
- Cistos de corpo lúteo: desenvolvem-se na fase secretora do ciclo menstrual, suas paredes são espessas e podem ser simples ou hemorrágicos; são vascularizados e, na US, aparecem com um “anel de fogo”. O diagnóstico diferencial de corpo lúteo hemorrágico tardio deve ser com endometrioma e gestação ectópica.

- Cistos hemorrágicos: resultam do sangramento de cistos funcionais e frequentemente se apresentam com dor aguda. Podem apresentar uma aparência complexa, que muda com o decorrer do tempo. Um coágulo sólido ou um padrão semelhante a uma renda reticular podem ser observados; a retração de um coágulo pode ser confundida com uma formação papilar.
- Cistos teca-luteínicos: são os maiores dos cistos funcionais, medindo de 6 a 12 cm e podendo chegar a 20 cm. Devem ser considerados quando observado aumento bilateral do volume ovariano em mulheres na pré-menopausa. São frequentemente associados a neoplasia trofoblástica gestacional (89).

As massas paraovarianas constituem 20% das massas anexiais. Quando congênicas, ocorrem no ligamento largo e surgem de remanescentes mesoteliais, paramesonéfricos ou mesonéfricos (37); quando adquiridas, podem ser sequelas de cirurgias abdominais prévias, trauma, doença inflamatória pélvica ou endometriose que produziram aderências peritoneais ou tubárias (64).

São compostas por:

- Cistos paraovarianos: são geralmente cistos simples no ligamento largo, facilmente reconhecidos se identificada a separação com o ovário ipsilateral.
- Cistos de inclusão peritoneal: ocorrem quase que exclusivamente em mulheres pré-menopáusicas quando aderências pélvicas levam a uma má

absorção do fluido peritoneal; na US, aparecem com uma massa cística anecoica dentro da pelve.

- Hidrossalpinge: cisto anecoico de forma tubular, com estrutura separada do ovário ipsilateral, apresentando formações que sugerem dentações na parede externa e septos incompletos. No caso de carcinoma tubário, podem estar presentes componentes sólidos, que são maiores e menos numerosos do que as dobras espessadas da hidrossalpinge.
- Abscesso tubo-ovariano: está presente no contexto da doença inflamatória pélvica. Aparece como uma estrutura cística unilocular ou como lesão cística multisseptada contendo material ecogênico. Deve ser diferenciado do endometrioma.
- Gravidez ectópica: diagnóstico realizado com alta acurácia pela US.
- Leiomioma uterino pediculado: são lesões benignas da musculatura uterina, que na US se apresentam como massas homogêneas, arredondadas, bem definidas e hipoecoicas com vascularização de características benignas.
- Outras neoplasias: podem ser tumores primários do intestino, sarcomas retroperitoneais e tumores neurais. Devem ser facilmente distinguidos de uma massa anexial quando a imagem for realizada na transversal e o ovário for visto como uma estrutura separada (79).

Numerosas massas anexiais não funcionais também podem ocorrer. Torna-se útil caracterizá-las de maneira mais clara em lesões císticas simples, complexas

(sólido-císticas) e totalmente sólidas ao exame ultrassonográfico para limitar o diagnóstico diferencial (64).

- Endometriomas: ocorrem em pacientes com endometriose; definidos como tecidos endometriais envolvendo o ovário, tipicamente aparecem como massas císticas complexas com paredes finas, uni ou multiloculares hipoecogênicas, com ecos internos. Seu principal diagnóstico diferencial é com os cistos hemorrágicos.
- Cistos dermoides: é uma das mais comuns neoplasias ovarianas benignas; deriva dos três folhetos germinativos do ectoderma (79). São também chamados teratomas císticos maduros. Geralmente, são unilaterais e de tamanho variável (de poucos milímetros até 40 cm). Na US, aparecem como massas císticas de conteúdo denso com focos ecogênicos que causam sombra acústica posterior. A aparência interna de “bola branca”, sem fazer parte da lesão como um todo, representa a presença de cabelos e tecido sebáceo (64,79).
- Cistoadenomas serosos e mucinosos: massas císticas indistinguíveis de cistos foliculares à US. São classificados como tumores do estroma epitelial superficial. Os tumores serosos são responsáveis por 25% dos tumores ovarianos benignos e são bilaterais em aproximadamente 25% dos casos (79). Podem ocorrer em qualquer idade, mas seu pico de incidência ocorre entre a quarta e a quinta década de vida. São responsáveis pela maioria dos cistos anexiais simples na pós-menopausa. Na US, são descritos como cistos uni ou biloculados, com paredes finas e

ecotextura homogênea; quando presentes, seus septos são finos e regulares, sem vegetações, podendo medir até 50 cm de diâmetro. Os tumores mucinosos também correspondem a aproximadamente 25% das neoplasias ovarianas benignas, são bilaterais em apenas 3% dos casos e podem alcançar grandes volumes. São mais frequentemente multiloculares, possuem fluido de diferentes ecotexturas, paredes lisas, septos finos e sem vegetações. Os tumores mucinosos são responsáveis por aproximadamente 25% das neoplasias ovarianas benignas (79).

- Cistoadenofibromas ou adenofibromas: tipos raros de tumores epiteliais benignos; possuem aparência variada na US, podem ser puramente císticos, parcialmente císticos ou predominantemente sólidos. Seu pico de incidência está entre a quarta e a quinta década de vida. Aparecem como massas ovarianas sólidas unilaterais em 80 a 90% dos casos. No Doppler, mostram uma vascularização aumentada em 50% dos tumores (64,79).
- Fibrotecomas: são os mais comuns tumores ovarianos sólidos. Os fibromas provêm das células estromais produtoras de colágeno, classificados como tumores do cordão estromal sexual. São chamados de fibromas ou tecomas por causa de sua sobreposição histológica (79). Raramente são bilaterais, e sua faixa de incidência encontra-se entre os 30 anos. Na US, aparecem como uma massa hipocogênica com marcada atenuação do eco ou sem nenhuma penetração; podem apresentar calcificações, e sua característica ao Doppler é a hipovascularização. Podem mimetizar miomas pediculados na US (64,79).

- Tumores de Brenner: são tumores sólidos das células epiteliais transicionais do ovário; na maioria dos casos, se apresentam como benignos, mas neoplasias *borderline* e malignas também podem estar presentes. A idade média de apresentação é aos 60 anos. Ocorrem em apenas 2% das neoplasias ovarianas, mas também podem estar associados a outros tumores císticos, especialmente cistoadenomas mucinosos. São geralmente unilaterais, menores que 5 cm, hipocogênicos na US, e uma das características mais marcantes são suas extensas calcificações (64,79).
- Tumores serosos e mucinosos *borderline* ou malignos: tumores serosos *borderline* são a causa de 10 a 15% de todos os tumores serosos; podem ser bilaterais em 30% dos casos. O risco de malignidade aumenta com a presença de septações, nódulos murais e projeções papilares. Podem apresentar extensas áreas de necrose e hemorragia, especialmente nos casos de tumores malignos. Tumores serosos malignos representam 1/3 de todos os tumores serosos de ovário e aproximadamente 50% de todas as neoplasias malignas de ovário; 2/3 deles são bilaterais. Os tumores mucinosos podem ser do tipo endocervical ou intestinal. Tumores mucinosos representam 5 a 10% de todos os tumores ovarianos malignos, sendo o segundo tipo mais comum de tumor epitelial maligno. Ao Doppler, caracterizam-se pela presença de baixos IR e IP, além de uma vascularização difusa nos septos e áreas sólidas (79).

- Carcinomas endometrioides: derivados do tecido epitelial superficial, podem estar associados a endometriose e hiperplasia endometrial. São a terceira causa mais comum de malignidade ovariana, responsáveis por 10 a 25% de todos os carcinomas ovarianos. Tendem a ter um prognóstico melhor que as neoplasias serosas e mucinosas. Em 30% dos casos, apresentam lesões bilaterais. Na US, aparecem como uma massa mista sólido-cística, com predominância do componente sólido, este bem vascularizado (79).
- Carcinomas de células claras: são tumores malignos indiferenciados e representam 5% de todas as neoplasias ovarianas. Existe uma associação com endometriose e nuliparidade. Apresentam-se como grande massa unilateral, podendo ser bilaterais em até 20% dos casos, predominantemente sólida ou cística, contendo uma ou mais saliências sólidas (79).
- Tumores de células da granulosa: podem ocorrer na forma adulta, em mulheres de idade avançada, ou na forma juvenil, que ocorre em crianças ou mulheres jovens. Sua forma adulta é potencialmente maligna e se apresenta como uma lesão cística unilateral, multisseptada, contendo produtos de sangue fluido e também áreas sólidas ao exame ultrassonográfico (79).
- Tumores das células de Sertoli-Leydig: possuem aparência variável, podendo ser sólida e parcialmente cística ou completamente cística. São, na maioria das vezes, unilaterais e ocorrem em mulheres jovens antes dos

30 anos; 1/3 das pacientes pode apresentar sinais de virilização pela secreção de hormônios androgênicos (79).

- Tumores de células germinativas: são raros em adultos. Na US, os disgerminomas aparecem como massas sólidas heterogêneas, com uma cápsula fibrosa e septos com vascularização intensa. Podem conter áreas de hemorragia, necrose ou calcificações. O tumor ovariano carcinoide é classicamente visto como um nódulo sólido sem a parede do teratoma cístico maduro. Áreas de necrose são incomuns (79).
- Tumores müllerianos mistos e carcinomas indiferenciados: aparecem como massas císticas complexas, sólidas e císticas, uni ou bilaterais, com projeções papilares e septações (79).
- Tumores de Krukenberg: metástases de tumores gástricos primários, são bilaterais em 80% dos casos, grandes, predominantemente sólidos. Podem estar associados a ascite, implantes peritoneais, intestinais ou no omento (79).
- Linfomas: na US, se apresentam como massas sólidas homogêneas uni ou bilaterais, com ascite (79).

A Tabela 1 apresenta a esquematização dos diagnósticos diferenciais pelas características das massas:

Tabela 1. Diagnósticos diferenciais das massas anexiais de acordo com suas características ultrassonográficas.

	Simples	Complexo	Sólido
Funcionais	Cisto folicular Cisto de corpo lúteo Cisto hemorrágico Cisto teca-luteínico	Cisto hemorrágico	
Paraovarianos	Cisto paraovariano Cisto de inclusão peritoneal Hidrossalpinge	Abscesso tubo-ovariano Gestação ectópica	
Benignas	SOP Cisto simples Cistoadenoma	Endometrioma Teratoma Cistoadenoma Cistoadenofibroma	Tecoma Leiomioma pediculado Adenofibroma Fibroma Tumor de Brenner
Causas não ginecológicas	Divertículo vesical Gastrointestinais Linfocele	Abscessos Hematomas	Linfadenopatia Genitourinária Gastrointestinal
Malignas		Cistoadenocarcinoma Carcinoma endometriode Carcinoma de cél. Claras T. de cél. Da granulosa T. de cél. germinativas T. de cél. Sertoli-Leydig	Carcinossarcomas Neoplasias metastáticas

SOP = Síndrome dos ovários policísticos

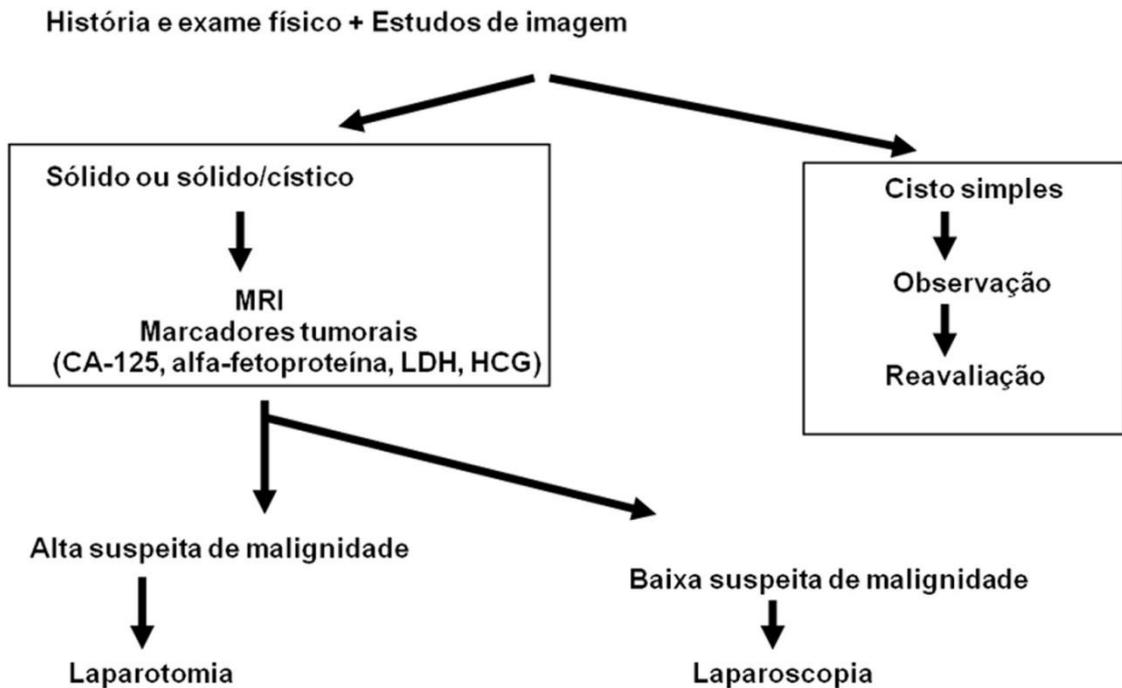
Fonte: McDonald, 2006 (90).

2.8 Manejo de massas anexiais

Quando a presença de uma massa anexial é diagnosticada, a principal decisão sobre a conduta a ser tomada é observar a paciente ou realizar o procedimento de ressecção cirúrgica (91). O câncer de ovário deve ser suspeitado com base nos sintomas, exame físico, US transvaginal e dosagem sérica de biomarcadores (41).

Outro fator importante a ser considerado é a fase da vida em que a paciente se encontra. O manejo das pacientes irá depender da idade e do *status* hormonal: na pré-menacme, na menacme, na gestação e na pós-menopausa, as condutas irão diferir até mesmo pelo grau de suspeição de malignidade para cada fase da vida (1).

Na pré-menacme, devemos ser conservadores e minimamente invasivos. A presença de cistos funcionais não pode nunca ser descartada. Os tumores germinativos são os tipos histológicos mais prevalentes nessa faixa etária. A avaliação inicial deve ser feita com US pélvica, CA-125 sérico, gonadotrofina coriônica, alfa-fetoproteína e desidrogenase láctica. Se uma avaliação de imagem mais minuciosa for requerida, a RNM é a melhor opção (1,6,49,92) (Figura 1).



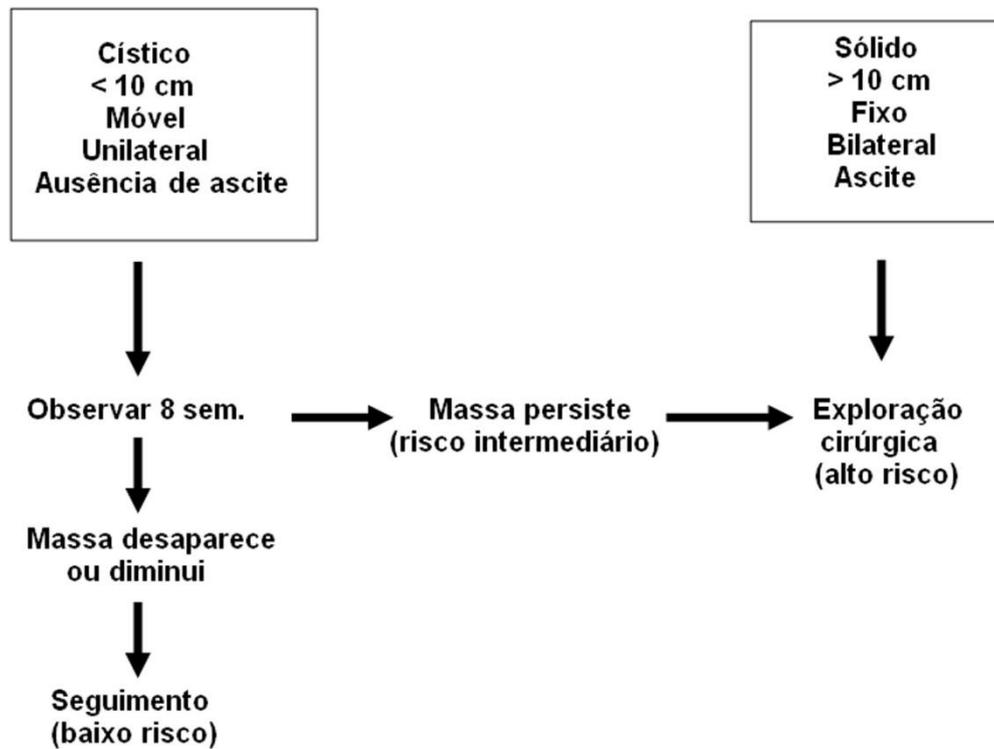
MRI = ressonância magnética LDH = desidrogenase láctica; HCG = gonadotrofina coriônica.

Fonte: Van Nagell (33, 52).

Figura 1. Manejo de massas anexiais no pré-menacme

Mulheres no período reprodutivo possuem uma grande variedade de diagnósticos diferenciais para massas anexiais. Os cistos funcionais, os diversos tumores benignos de ovário, as massas paraovarianas e, mais raramente, os tumores malignos de ovário e trompa são as inúmeras possibilidades. A avaliação inicial sempre deve começar com um exame de imagem, preferencialmente a US pélvica transvaginal, exames laboratoriais com o nível sérico de CA-125 e a análise de risco da paciente para malignidade (1,6,8). Um importante manejo a ser considerado é a classificação dessas pacientes, baseada na avaliação clínica e nos

estudos diagnósticos, em baixo, intermediário e alto risco para neoplasia de ovário (8) (Figura 2).



Fonte: Van Nagell (33,52).

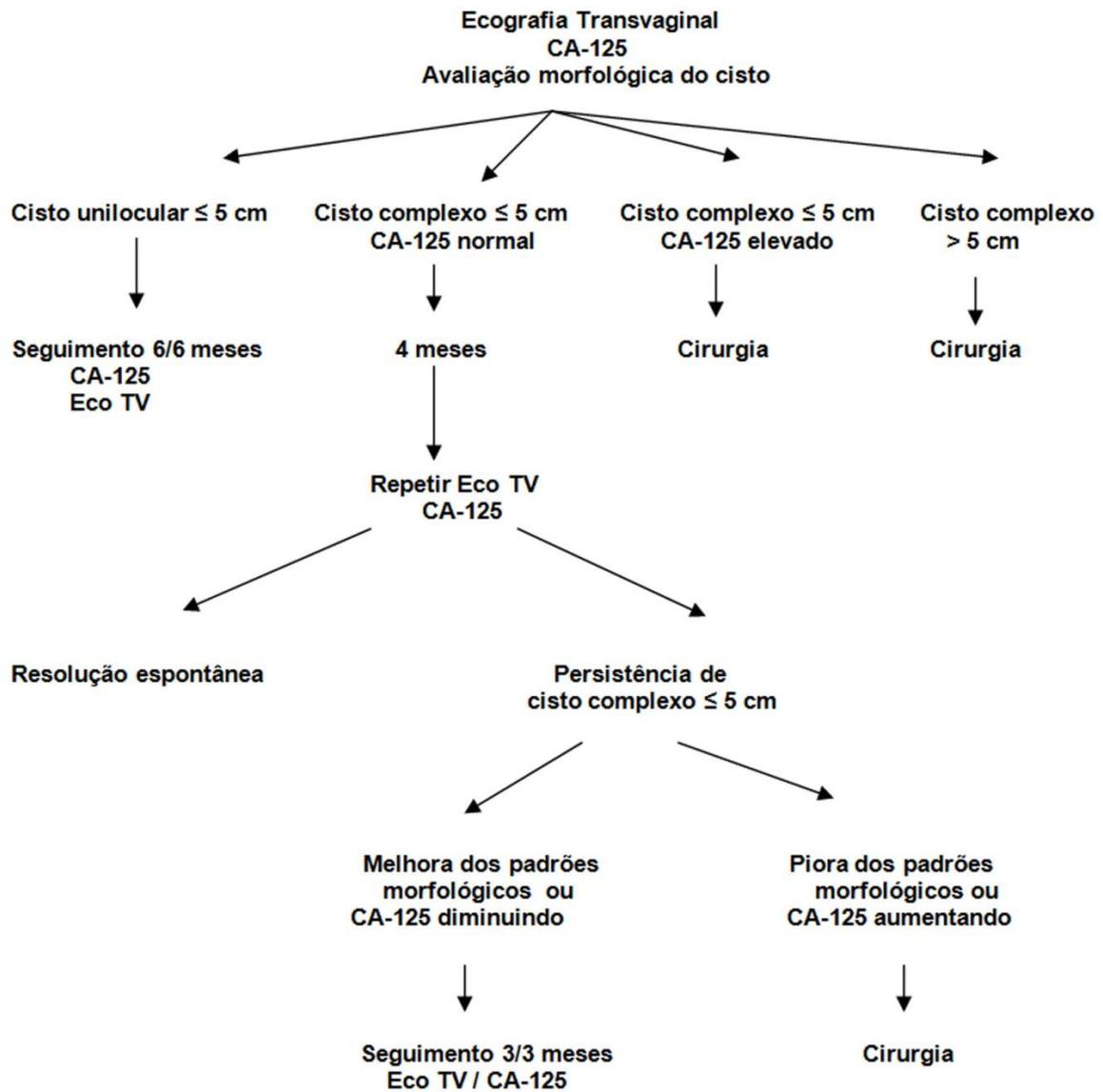
Figura 2. Manejo no diagnóstico por imagem de massas anexiais no menacme

Com os avanços da US, as melhorias no atendimento pré-natal e os exames de rotina realizados durante a gestação, os achados de massas anexiais incidentais nesse período da vida são cada vez mais frequentes(1,93-95). A maioria das lesões são benignas e se resolvem espontaneamente entre a 16^a e a 20^a semana de gestação(93). Os cistos funcionais são as massas anexiais mais comuns na gestação (94). Massas persistentes podem ser acompanhadas quando pouco suspeitas de malignidade e assintomáticas (94). Entretanto, apresentam um significativo risco à gestação, pela ocorrência de torções, ruptura, sintomatologia

clínica e obstrução do trabalho de parto (95). A laparoscopia pode ser considerada nos casos cirúrgicos com diminuição da dor, tempo de internação e risco de infecção (94).

As neoplasias malignas não podem ser descartadas na gestação. Embora os tumores malignos de ovário tendem a ser mais indolentes nessa fase da vida, tumores mais agressivos ou metastáticos também podem estar presentes. Nos casos das neoplasias malignas, a conduta irá variar de acordo com o período gestacional: no primeiro trimestre e início do segundo, a interrupção da gestação pode ser considerada. No segundo trimestre, pode ser proposto um procedimento cirúrgico para diagnóstico e limitado estadiamento, seguindo o tratamento com quimioterapia. No terceiro trimestre, próximo ao termo, podemos considerar o uso de corticoides para amadurecimento do pulmão fetal, antecipação do parto e tratamento completo após o nascimento (95).

Na pós-menopausa, podemos valorizar mais a US e os níveis séricos de CA-125, pois nessa fase o risco de falso positivo do CA-125 é menor, e os fatores confundidores do exame de imagem também são menores, já que os ovários não são mais funcionantes. É muito comum, na paciente pós-menopáusia, não se identificarem os ovários ao exame ultrassonográfico pela sua atrofia (67,96) (Figura 3).



Fonte: Van Nagell (67).

Figura 3. Manejo das massas anexiais na pós-menopausa

Um dos fatores que prejudicam a decisão por uma conduta conservadora é a falta de conhecimento sobre a história natural das massas ovarianas. Saber se as lesões benignas podem ser precursoras de neoplasia é uma questão ainda não

respondida. Muitos autores têm descrito a presença de mudanças transicionais de epitélio normal para neoplasia intraepitelial e desta para neoplasia invasora (18,92).

Pacientes com massas anexiais com características sugestivas de benignidade podem ser manejadas por ginecologistas gerais com menos custo e resultados comparáveis. Entretanto, casos de massas anexiais sugestivas de malignidade devem ser encaminhados diretamente aos cuidados de ginecologistas oncológicos para avaliações de possível cirurgia (97). O RR para reintervenção em menos de 3 meses da cirurgia inicial era muito menor quando realizado por um oncologista ginecológico (0,4%) em comparação com ginecologista (5,7%) e o cirurgião geral (8,7%) (98).

Vários fatores influenciam o encaminhamento de pacientes com massas anexiais suspeitas de malignidade para avaliação com ginecologistas oncológicos; alguns estudos disponíveis sugerem que apenas 42 a 48% com câncer de ovário são encaminhadas para especialistas em algum ponto do tratamento (97).

Em 2002, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia, em conjunto com a Sociedade de Ginecologia Oncológica, formularam recomendações para o encaminhamento de pacientes para o ginecologista oncológico (99). Devem ser referenciadas para o especialista, pacientes com massa pélvica suspeita de malignidade:

- Pós-menopáusicas que apresentem pelo menos um desses indicadores: níveis elevados de CA-125, ascite, massa pélvica nodular ou fixa, evidência de metástase abdominal ou a distância, história familiar de pelo menos uma familiar de primeiro grau com câncer de ovário ou mama.

- Pré-menopáusicas com pelo menos um desses indicadores, níveis séricos de CA-125 muito elevados (acima de 200 UI/ml), ascite, evidência de metástase abdominal ou a distância, história familiar de pelo menos uma familiar de primeiro grau com câncer de ovário ou mama.

Massas anexiais suspeitas de malignidade devem ser levadas a procedimento cirúrgico. A biópsia percutânea de cistos complexos deve ser evitada pelo risco de derramamento de células tumorais na cavidade pélvica (41).

Um algoritmo para manejo de mulheres pós-menopáusicas com massas anexiais foi proposto em 2005 por Nagell et al. A realização de US transvaginal, associada ao índice morfológico (MI) e a níveis séricos de CA-125, classificou as lesões em quatro grupos (67):

- Tumores císticos uniloculares menores que 5 cm podem realizar seguimento com US, CA-125 e MI em 6 meses.
- Tumores ovarianos complexos, com menos de 5 cm e CA-125 normais, repetem os exames em 4 semanas. Nesse caso, pode-se ter resolução espontânea ou persistência da lesão. No caso de persistência da lesão, com diminuição da complexidade morfológica ou queda nos níveis séricos de CA-125, os exames são repetidos em intervalos de 3 a 6 meses. Se houver aumento da complexidade morfológica ou ascensão dos níveis de CA-125, o procedimento cirúrgico está indicado.
- Tumores ovarianos complexos menores que 5 cm e níveis elevados de CA-125 devem ser referenciados para realização de procedimento cirúrgico.

- Tumores ovarianos complexos maiores que 5 cm devem sempre ser encaminhados para cirurgia.

A intervenção oportuna e apropriada para neoplasias malignas deve ser muito bem balanceada entre o risco do diagnóstico e a intervenção, para uma apropriada triagem e manejo, cuidadosas considerações sobre o risco clínico, acurácia na interpretação dos testes diagnósticos e a necessidade de uma análise minuciosa do risco da intervenção comparado com o risco da não intervenção (8).

Manejo cirúrgico

As consequências de um atraso na intervenção de uma patologia maligna, bem como os custos e a potencial morbidade associados com a cirurgia realizada apenas para fins diagnósticos precisam ser considerados ao gerenciar uma massa anexial de risco intermediário para malignidade. O medo no atraso diagnóstico de um câncer ovariano influencia fortemente a tomada de decisão clínica. Portanto, é importante conhecer as potenciais consequências tanto do manejo conservador quanto do procedimento cirúrgico mais invasivo (8).

Para mulheres com massas benignas, também há benefícios teóricos para a excisão cirúrgica na ausência de sintomas, que podem incluir a prevenção de eventos agudos que possam necessitar de procedimentos de urgência. Algumas dessas condições são a torção de ovário, a ruptura espontânea do cisto e suas possíveis consequências, como a peritonite química no caso da ruptura de um teratoma cístico maduro ou hemorragia (8).

Os riscos da cirurgia, sua morbidade e mortalidade são influenciados por uma série de variáveis, incluindo: características da paciente, como idade e comorbidade, técnica cirúrgica (laparotomia versus laparoscopia), extensão dos procedimentos cirúrgicos realizados e diagnóstico (câncer versus patologia benigna) (8).

A escolha entre ooforoplastia e ooforectomia é, tipicamente, a conjunção de uma série de fatores, incluindo o diagnóstico pré-operatório, idade da paciente, desejo de fertilidade futura e a presença de sintomas. Para lesões de baixo risco, a ooforoplastia com preservação de tecido ovariano é razoável. Para massas anexiais de risco intermediário, em que um diagnóstico de malignidade deva ser excluído, devemos pesar cuidadosamente o risco de ruptura do cisto e os potenciais deletérios subsequentes, com o potencial benefício envolvido na preservação do ovário. Em uma mulher pós-reprodutiva e pós-menopáusica com uma massa anexial de risco intermediário, salpingo-ooforectomia unilateral com congelação é uma abordagem razoável. A intervenção cirúrgica subsequente será influenciada pelo diagnóstico da congelação (8). Para uma mulher pré-menopáusica, para quem a remoção de um ovário contralateral normal tem um mínimo benefício oncológico, há vários argumentos clínicos em que a preservação do ovário contralateral é desejável (8).

Tumores ovarianos *borderline* possuem uma excelente sobrevida em longo prazo (em 5 anos excede 95%), mas seu prognóstico depende do adequado manejo cirúrgico (100). Excisão cirúrgica com anexectomia bilateral e histerectomia total tem sido o tratamento primário. Mas metade dos tumores serosos *borderline* ocorrem antes dos 40 anos de idade, surgindo, então, uma tendência de preservação da

fertilidade em mulheres jovens. Um bom resultado tem sido relatado com ooforoplastia ou outras cirurgias conservadoras para esses tumores (100).

Durante a abordagem cirúrgica, algumas regras devem ser seguidas, tanto por laparoscopia como por laparotomia (2):

- 1) Avaliar a lesão externamente (superfície, aderências e excrescências na parede externa).
- 2) Realizar citologia peritoneal.
- 3) Manipular cuidadosamente o cisto para evitar a ruptura da sua cápsula.
- 4) Não fragmentar um cisto ovariano.
- 5) Encaminhar sempre para exame anatomopatológico de congelação a peça cirúrgica para o adequado manejo cirúrgico. Nos casos de tumores malignos ou *borderline*, realizar o estadiamento no mesmo tempo (2).

A ruptura perioperatória de tumores malignos de ovário estágio I pode ocorrer em 9 a 36% dos procedimentos (101). A FIGO subclassifica tumores com ruptura pré ou perioperatórias, crescimento tumoral extracapsular e citologia peritoneal positiva como um estágio clínico (IC), sem distinguir os tumores em que a ruptura ocorreu antes ou durante a cirurgia (102).

Em 1994, um estudo analisou os diferentes tipos de ruptura da cápsula tumoral e os impactos na sobrevida em pacientes com doença em estádios iniciais. Não houve diferença na sobrevida entre pacientes com ruptura ou não da cápsula tumoral durante a cirurgia (85 e 78%, respectivamente). Por outro lado, uma

diferença significativa na sobrevida foi encontrada em pacientes em que a ruptura da cápsula tumoral ocorreu antes da cirurgia (59%) daquelas em que a ruptura ocorreu durante a cirurgia (85%) (101).

Para tentar responder às controvérsias sobre a sobrevida das pacientes com a ruptura da cápsula tumoral durante o procedimento cirúrgico, um estudo prospectivo com seguimento de 5 anos foi realizado na Noruega. Não houve diferença significativa na sobrevida livre de doença em 5 anos nos casos de ruptura da cápsula tumoral antes ou durante o procedimento cirúrgico. Mas houve diferença significativa se comparamos os pacientes com ruptura capsular (79-81% de sobrevida livre de doença) e sem ruptura capsular, independente do momento em que ocorreu a ruptura da cápsula tumoral (91% de sobrevida livre de doença). Com isso, podemos concluir que, enquanto a quimioterapia adjuvante não melhorar as taxas de sobrevida livre de doença em longo prazo, o cirurgião deve evitar ao máximo a ruptura da cápsula tumoral durante a cirurgia (103).

A aspiração laparoscópica de cistos ovarianos, além de não ter benefícios diagnósticos, pode somar o risco da disseminação de células neoplásicas na cavidade abdominal. Um metanálise mostrou que a citologia por aspiração tem um VPN que varia de 58 a 98% no diagnóstico de malignidades, sendo este procedimento não recomendado (11). A morcelação de massas sólidas também é considerada contraindicada no tratamento de tumores ovarianos (104).

Pacientes com neoplasia maligna tem sobrevida melhor quando o estadiamento é apropriadamente realizado durante o procedimento cirúrgico inicial por um ginecologista oncológico. Um atraso no estadiamento adequado pode piorar

a sobrevida. Casos de aparente câncer de ovário estágio I têm seu estadiamento atualizado em 31% dos casos. Um atraso de 17 dias entre o diagnóstico da neoplasia ovariana maligna e a laparotomia para estadiamento podem causar um substancial aumento na proporção de tumores ovarianos em estágio avançado (105).

Evidências sugerem que, frente a uma massa anexial com um diagnóstico suspeito de neoplasia ovariana, os melhores resultados na sobrevida são vistos nas pacientes que, durante um manejo inicial, tiveram uma citorredução cirúrgica completa, ou pelo menos ótima (106). Citorredução (ou *debulking*) é o nome que se dá para o procedimento de redução de doença macroscópica em uma cirurgia para neoplasia ovariana. Citorredução é dita completa quando não há resíduo de doença macroscópica após a cirurgia, ótima quando todas as lesões maiores de 1 cm são ressecadas e subótima quando material tumoral maior que 1 cm permanece *in situ* após o término do procedimento cirúrgico primário (107). Com a ressecção da maior parte do tumor, esse tecido residual tem uma maior proporção de proliferação celular teoricamente mais sensível à quimioterapia (38). As cirurgias secundárias por estadiamento cirúrgico inicial inadequado ou para citorredução têm aumento substancial na morbidade e nos custos (8).

Pacientes submetidas à citorredução subótima não são beneficiadas com a cirurgia, apenas sofrem com a morbidade do procedimento. A cirurgia também atrasa o início da quimioterapia, para permitir adequada cicatrização pós-operatória. A alternativa à citorredução primária em pacientes com doença irressecável ou *status* pré-operatório ruim é a quimioterapia neoadjuvante. O objetivo é reduzir a

massa tumoral, tornando-a ressecável para uma citorredução tardia. Estudos retrospectivos têm mostrado, nesses pacientes, resultados de sobrevida comparáveis com taxas significativamente maiores de citorredução ótima no momento da citorredução tardia, com morbidade pós-operatória reduzida (38). Ensaio clínico randomizado publicado recentemente demonstrou que, em pacientes em estádios III ou IV, a quimioterapia neoadjuvante seguida por cirurgia de *debulking* de intervalo (após três ciclos de quimioterapia) não foi inferior, em termos de sobrevida, ao tratamento padrão com cirurgia de *debulking* primário seguida por seis ciclos de quimioterapia (108).

Abordagem cirúrgica - laparotomia versus laparoscopia

A laparotomia é tipicamente realizada em massas anexiais com alto risco para malignidade, por facilitar a remoção intacta da peça cirúrgica, bem como o estadiamento precoce (8). É a técnica padrão no manejo de malignidades ovarianas (11).

A laparoscopia, entretanto, está associada a uma diminuição da dor pós-operatória, menor perda sanguínea, menor tempo de recuperação, menor tempo de internação, uma melhora cosmética e um menor custo global (105,109-111).

Em tratamentos radicais (anexectomia) ou em cirurgias conservadoras (ooforoplastia), diversas séries têm estabelecido que a laparoscopia oferece um tratamento cirúrgico eficiente em massas anexiais benignas, cistos dermóides e endometriomas. A avaliação do abdome superior é melhor com a magnificação da laparoscopia, que permite o diagnóstico de metástases peritoneais menores que 1

cm, melhorando, assim, o estadiamento de tumores malignos (104). Atualmente, a laparoscopia tem sido aceita como técnica cirúrgica para estadiamento em neoplasias ovarianas malignas, em tumores de estádios iniciais, apesar de não haver até o momento nenhum ensaio clínico randomizado avaliando essa questão; porém, em tumores de estádios avançados (III ou IV), a laparotomia ainda é a técnica cirúrgica mais indicada (112).

A avaliação do risco de malignidade é fundamental para o melhor aconselhamento e consentimento da paciente na decisão da abordagem cirúrgica, ciente de que o melhor manejo da malignidade de ovário ocorre durante a primeira instância e, preferencialmente, com um procedimento. Na decisão da abordagem cirúrgica, as massas anexiais devem ser categorizadas em baixo, intermediário e alto risco para malignidade (11,111).

Para massas anexiais de risco intermediário, a abordagem deve levar em consideração fatores técnicos que possam prejudicar a remoção íntegra da peça cirúrgica, como o tamanho e a presença de aderências (8). As opiniões sobre o papel da laparoscopia nas massas anexiais de risco intermediário para malignidade estão divididas entre aqueles que advogam o uso e aqueles que aconselham o uso da laparotomia sempre que a suspeita de malignidade estiver presente. A indicação de laparoscopia para massas anexiais de risco intermediário para malignidade irá variar de acordo com a experiência do cirurgião, a disponibilidade da patologia de congelação e o acesso à imediata cirurgia de estadiamento (11,104).

A laparoscopia no manejo de pacientes com tumor ovariano borderline permanece controversa. Um estudo avaliou a adequação do estadiamento inicial por

via laparoscópica de acordo com as recomendações da FIGO, comparando com laparotomia, e mostrou uma maior taxa de ruptura da cápsula tumoral, independente da via cirúrgica, mas, sim, associada a ooforoplastia; estadiamento incompleto e potencial risco de disseminação de células tumorais e metástases parietais. A laparoscopia pode ser considerada uma alternativa no tratamento de tumores ovarianos borderline. Entretanto, essa abordagem requer um rigoroso procedimento cirúrgico para evitar a disseminação tumoral e lesões metastáticas (113).

Mesmo em populações de alto risco, referendadas para ginecologistas oncológicos, a laparoscopia é uma opção viável. Uma revisão de 160 pacientes de alto e baixo risco para malignidade submetidas a laparoscopia para remoção de massas anexiais encontrou uma taxa de complicações de 2 a 4% (105). A laparoscopia também mostrou-se possível em massas anexiais maiores de 10 cm (114). Assim, a laparoscopia é viável em massas anexiais simples ou complexas, grandes ou pequenas (105). Por causa da baixa probabilidade de malignidade, alguns autores defendem o manejo laparoscópico até mesmo em lesões suspeitas para reduzir o número de laparotomias (104).

Em diversas séries de cirurgias por laparotomia, o desempenho do TO mostrou adequada sensibilidade e especificidade no diagnóstico de neoplasias malignas de ovário. Nessas séries, a congelação foi realizada para que a cirurgia pudesse ser conduzida de forma apropriada nas lesões malignas. Para analisar e estabelecer as vantagens do TO em cirurgias laparoscópicas, Chapron et al. realizaram um estudo concluindo que as possibilidades oferecidas pelo exame de congelação não podem mascarar o fato de que todas as neoplasias ovarianas

devem ser tratadas por laparotomia, sendo melhor e mais prudente realizar uma laparotomia em um tumor benigno do que ignorar uma neoplasia de ovário e tratá-la incorretamente com laparoscopia (110). Contudo, é imperativo que o cirurgião tenha acesso ao TO para um correto diagnóstico e um apropriado manejo das massas anexiais suspeitas de malignidade (105).

A taxa de ruptura de massas anexiais e disseminação de células com anexectomia laparoscópica é mínima e equivalente ao da laparotomia (115). Para evitar a ruptura do cisto durante a cirurgia, os cirurgiões devem ter cuidados que incluem a técnica cirúrgica adequada, o uso de *endobag* e estender a incisão cirúrgica, se necessário, para remoção da massa intacta (105). A incidência de metástases nos portais cirúrgicos durante a cirurgia de neoplasias malignas de ovário não é conhecida, parecendo não ser maior do que na laparotomia (116).

O uso rotineiro da laparoscopia para o estadiamento cirúrgico de neoplasias ovarianas iniciais, nas cirurgias de *second-look* e na avaliação das condições de citorredução em doenças de estágio avançado ainda deve ser considerado como em fase de avaliação (11,104).

2.9 Anatomopatológico de congelação e a relação com a parafina

A técnica de diagnóstico anatomopatológico por congelação foi aplicada na prática médica pela primeira vez por William Welch em 1891 (26,117). Desde então, essa técnica vem sendo aprimorada, atingindo níveis maiores de acurácia, tornando-se mais acessível. Seu resultado, em tempo útil, tornou o exame diagnóstico de congelação padrão em muitos procedimentos cirúrgicos (25,100). A acurácia do

diagnóstico por congelação varia de 90 a 99,77%, dependendo do autor e do tipo de tecido analisado. Esse valor seria obviamente dependente da experiência do patologista (30). Mas não deve ser um método usado rotineiramente em toda espécie de ressecção cirúrgica, devendo ser reservado para aqueles casos em que uma decisão terapêutica tem de ser tomada (25,26).

Com frequência, a decisão cirúrgica depende da consulta transoperatória da patologia (118). Geralmente, decisões em relação a intervenções adicionais, como a remoção do ovário contralateral, histerectomia ou a necessidade de estadiamento, serão baseadas no resultado do exame anatomopatológico de congelação. Assim, a acurácia da congelação deve ser alta, para evitar o excesso ou o subestadiamento das pacientes (118).

Na tentativa de remover a necessidade do TO, um estudo comparou a acurácia da congelação e do exame ultrassonográfico pélvico em prever o diagnóstico final na parafina em lesões ovarianas. Para isso, um total de 800 casos foi avaliado retrospectivamente. Todos haviam realizado US pré-operatória e exame de congelação transoperatório. No exame definitivo de parafina, 400 casos receberam o diagnóstico final de malignidade, e 400, de benignidade. O diagnóstico de congelação foi concordante com a parafina em 77,4% dos casos de tumor maligno primário, 90,1% dos casos de doença metastática e 82% dos casos benignos. Os resultados da US conferiram com a patologia final em 75,1% dos casos de malignidade primária, 86,1% dos casos de doença metastática e 76% dos casos de benignidade, indicando que a US pré-operatória possui acurácia suficiente em diferenciar massas anexiais para tornar o uso da congelação desnecessária

como rotina diagnóstica. Entretanto, como qualquer outro método diagnóstico na medicina, o exame ultrassonográfico também tem suas falhas (119).

Para avaliar os fatores que influenciam o uso e a acurácia do TO, Brun et al. realizaram análises uni e multivariadas dos fatores identificados em 414 cirurgias realizadas em pacientes com tumores ovarianos epiteliais. A congelação foi usada sobretudo em pacientes com mais de 50 anos ($p < 0,001$). Pacientes com tumores maiores que 10 cm também eram mais prováveis de ter um diagnóstico de congelação ($p < 0,001$), assim como pacientes com alto risco pré-operatório para malignidade baseado em exame de imagem e análise de marcadores séricos ($p < 0,001$). Nesse trabalho, o principal determinante da acurácia diagnóstica no exame de congelação foi a experiência do patologista (21).

Um estudo retrospectivo com objetivos semelhantes foi realizado para avaliar os fatores preditores do uso do exame de congelação, assim como os preditores de malignidade em mulheres com massas anexiais. Pacientes pós-menopáusicas, níveis séricos de CA-125 acima de 35 UI/ml, tumores multiloculados, tumores bilaterais, presença de áreas sólidas ao exame ultrassonográfico, tumores maiores que 10 cm e presença de aderências foram os principais fatores que influenciaram o uso do TO, assim como também foram os maiores preditores de malignidade. O trabalho conclui que o TO não é útil sempre. É importante que o uso da congelação seja considerado cuidadosamente em cada caso, para evitar testes excessivos, mas ele também deve ser usado quando necessário para determinar a extensão do procedimento cirúrgico (23).

A acurácia do diagnóstico de congelação tem sido extensamente analisada (118). Em uma metanálise reportando 3.659 mulheres, aceitável sensibilidade e ótima especificidade foram documentadas para lesões benignas (120). A distinção entre tumores benignos e *borderline* teve uma acurácia de 95% quando o resultado final era benigno. A acurácia da congelação aumentou para 98% na distinção dos tumores malignos de tumores benignos. Entretanto, a acurácia é substancialmente menor em distinguir tumores *borderline* de malignos quando a congelação e o diagnóstico definitivo concordaram em apenas 51% dos casos. Essa análise e outras também identificaram um decréscimo na acurácia em tumores mucinosos e massas de grande volume (21,118,121). O diagnóstico de congelação também deve ser realizado com mais cuidado, especialmente em tumores com histologia *borderline* mucinosa (122).

A diferença na acurácia do TO entre tumores mucinosos e serosos também foi sugerida num estudo que demonstrou uma menor previsibilidade no diagnóstico de tumores mucinosos (30,118). Quando avaliado o peso tumoral, ocorre um decréscimo na acurácia diagnóstica inversamente proporcional ao tamanho tumoral. Essa diferença torna-se significativamente maior quando comparados tumores serosos e mucinosos. A acurácia diagnóstica nos tumores menores que 450 g serosos foi de 98,4%, e mucinosos, 98%; já nos tumores maiores de 1.360 g serosos foi de 93,8%, e mucinosos, 88,2% (118). Tumores serosos são, em geral, uniformemente *borderline* ou malignos, enquanto os tumores mucinosos contêm, tipicamente, uma faixa de tecidos que vai do tipo benigno para o tipo maligno (100).

Um estudo realizado para analisar a acurácia diagnóstica em tumores *borderline* mostrou que o diagnóstico de congelação é consistente com o diagnóstico definitivo na parafina em apenas 60% dos casos, enquanto que o VPP da congelação foi de 89,3%. Numa análise univariada, o subdiagnóstico foi mais comum em: outros tipos histológicos que não o seroso ($p < 0,001$), tumores maiores que 20 cm ($p = 0,039$) e tumores confinados ao ovário ($p = 0,009$). Quando todas as variáveis foram incluídas em uma análise multivariada, apenas a histologia foi um preditor significativo de subdiagnóstico ($p = 0,039$). Nenhuma variável foi preditora significativa de sobrediagnóstico. Áreas de invasão podem não ser bem amostradas em massas de grande volume no exame de congelação. A maior inacurácia do exame de congelação foi nos tumores *borderline* primariamente diagnosticados como benignos (25%) (100).

O subdiagnóstico e o sobrediagnóstico ocorrem com uma frequência de 20,1 e 12,8%, respectivamente. Por isso, as decisões cirúrgicas de manejo para tumores *borderline* baseadas no diagnóstico de congelação devem ser feitas cuidadosamente, porque essas estratégias irão resultar em subtratamento ou sobretratamento em um número substancial de mulheres (122).

Nos tumores *borderline*, as transformações malignas ocorrem raramente (0,7%) em estádios iniciais das doenças, mas uma taxa consideravelmente alta pode ocorrer quando implantes peritoneais invasivos estão presentes. Como o diagnóstico de tumor *borderline*, em alguns casos, é mais difícil de ser feito, o patologista frequentemente requer testes adicionais para definir a verdadeira extensão e grau de invasão da doença. A avaliação do padrão tumoral transoperatório de pacientes

com tumores ovarianos *borderline* demonstrou que esse tipo histológico de tumor requer uma avaliação cirúrgica sistemática para verificar e excluir lesões tumorais extrapélvicas e permitir uma diferenciação clínica mais relevante entre implantes invasivos e não invasivos (123).

Maheshwari et al., em um trabalho com 217 pacientes, encontrou para o TO uma acurácia geral de 94,28% e de 91,2% para o diagnóstico de neoplasias. Mas a congelação teve menor sensibilidade (45,5%) e VPP (62,5%) para tumores *borderline*, mantendo alta especificidade (98,3%) e VPN (97%). Tumores *borderline* grandes podem ter apenas um pequeno foco de malignidade, o que requer um grande número de amostras para o diagnóstico. A congelação, na vasta maioria das pacientes, não perdeu o diagnóstico de tumores ovarianos benigno e maligno (alta sensibilidade); além disso, o diagnóstico de congelação para tumores benignos e malignos foi correto na grande maioria dos casos (alto valor preditivo) (30).

Uma metanálise com 18 estudos comparando o diagnóstico patológico ovariano na congelação com a histologia final mostrou a sensibilidade da congelação, que variou nas lesões benignas de 65 a 97% e nas malignas de 71 a 100%. A mesma análise mostrou que a especificidade pode variar de 97 a 100% nas lesões benignas e de 98,3 a 100% nas malignas (121). Outra revisão sistemática de 14 estudos sobre a acurácia do TO para tumores ovarianos também conclui que a congelação possui altas taxas de acurácia para o diagnóstico de tumores ovarianos benignos e malignos, mas que as taxas de acurácia para tumores *borderline* é relativamente baixa (120).

Para determinar os possíveis fatores relacionados com diagnósticos discordantes entre a congelação e a patologia definitiva, um estudo analisou idade, status menopáusicos, tamanho tumoral, lateralidade do tumor e diagnóstico histológico. Não houve variação significativa observada no *status* menopáusicos. A média do tamanho tumoral nos casos concordantes foi de 9,2 cm, e nos casos discordantes, 18,5 cm ($p = 0,02$). Quando as pacientes foram distribuídas em tumores maiores e menores que 15 cm, a taxa de pacientes com tumores igual ou maiores que 15 cm no grupo de discordâncias foi significativamente maior ($p = 0,004$). Não houve relação significativa observada entre a lateralidade tumoral e a acurácia do diagnóstico de congelação. Para pacientes com tumores *borderline*, a taxa de discordância foi de 40%; esse valor foi de 2,6% para os demais casos, com uma diferença significativa ($p < 0,001$). A taxa de erro diagnóstico foi de 17,4% para tumores mucinosos, enquanto que a mesma foi de 4,7% para os tumores epiteliais ($p = 0,03$) (28).

Com o objetivo de determinar os benefícios clínicos do TO, dentro de um manejo cirúrgico prudente, em mulheres com massas anexiais suspeitas de neoplasia ovariana, foi feito um estudo retrospectivo com 106 resultados de congelação de massas ovarianas. A acurácia geral para determinar malignidade foi de 93,3%. A sensibilidade do teste foi maior em tumores benignos (97,4%) e menor em tumores *borderline* (25%). A acurácia da congelação foi de 80% em tumores serosos e 60% em tumores mucinosos. Todas as neoplasias malignas metastáticas foram corretamente diagnosticadas na congelação, mais uma vez enfatizando a acurácia do TO e sua limitação nos tumores mucinosos e *borderline* (124).

Alguns autores preferem o termo “consulta transoperatória” do que “exame de congelação”, porque o diagnóstico transoperatório não é somente o resultado de um exame microscópico, mas também um julgamento através dos resultados clínicos e do exame macroscópico. O critério macroscópico usado num estudo distinguiu lesões benignas de lesões não benignas com alta sensibilidade (93%). O exame macroscópico pode ser uma ferramenta confiável, especialmente quando é mais difícil interpretar as lâminas microscópicas, geralmente por sua qualidade pobre, pelo limitado número de cortes ou por outras razões (27).

O erro diagnóstico pode ser correlacionado com hemorragia, necrose, falta de tempo, tumores mucinosos, tumores *borderline*, tumores grandes, erros de amostragem, amostras inadequadas e falha de comunicação entre o cirurgião e o patologista (100,118,120,121,125-133). Essas incertezas devem ser consideradas quando a decisão cirúrgica for baseada nesses resultados. A história da doença, critérios clínicos, exames de imagem e uma adequada caracterização da lesão anexial pré-operatória podem ajudar o cirurgião (22). Um diálogo pessoal entre o patologista e o cirurgião é recomendado, porque proporciona um aumento dos detalhes e troca de informações que podem ajudar ambas as partes envolvidas (8).

Embora um diagnóstico exato seja muito desejado, na maioria das situações, ele é apenas suficiente para um diagnóstico mais amplo. Caracterizando uma lesão em maligna ou não, é dada a base para a tomada das principais condutas terapêuticas. Antes de um patologista firmar um diagnóstico pelo exame anatomopatológico de congelação, ele deve ter todos os dados clínicos da paciente.

O patologista deve entrar na sala cirúrgica, avaliar a lesão *in situ* e estar apto a sugerir para o cirurgião a melhor área a ser removida para análise (25).

Todas as pacientes devem ser aconselhadas antes da cirurgia sobre o valor do diagnóstico de congelação e as possíveis opções de manejo. Em casos de diagnósticos de congelação não conclusivos, a cirurgia radical deve ser adiada para evitar procedimentos desnecessários (28).

3 Justificativa

A avaliação anatomopatológica transoperatória de congelação em tumores ovarianos é de extrema importância para o correto manejo cirúrgico e estadiamento de pacientes portadoras de massas anexiais (119). Atualmente, vários fatores têm sido implicados na falha do exame anatomopatológico de congelação, como: tamanho tumoral, características clínicas/ultrassonográficas da lesão, idade, estado hormonal, experiência do patologista, tipo histológico e outros (21). Dentre esses fatores, o tamanho tumoral e as características clínicas e ultrassonográficas da lesão estão entre os pontos mais controversos, pois há estudos demonstrando que tumores maiores falham mais no exame de congelação (28), enquanto outros concluem que tumores menores que 10 cm têm uma probabilidade maior de falha da congelação. Além disso, estudos atuais também enfatizam a importância das características morfológicas (ultrassonográficas) da lesão ovariana como um fator que pode influenciar no diagnóstico correto da congelação. Lesões com componentes sólidos ausentes ou mínimos poderiam influenciar negativamente o diagnóstico da congelação (21).

4 Objetivos

4.1 Objetivo principal

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a correlação do tamanho da lesão anexial e suas características morfológicas na US com o TO nas massas anexiais. O padrão-ouro utilizado foi o diagnóstico anatomopatológico da parafina.

4.2 Objetivos secundários

1. Avaliar a relação entre a idade e o *status* menopáusico da paciente com o tamanho e as características morfológicas ultrassonográficas das massas anexiais.
2. Avaliar a relação entre achados da anamnese e do exame físico – dor em baixo ventre, massas palpáveis ou não e a localização das massas anexiais (infra ou supra e supraumbilicais) – com as características morfológicas das lesões anexiais no exame ultrassonográfico.
3. Avaliar a relação do tamanho e das características morfológicas das massas anexiais no exame ultrassonográfico com a indicação da técnica cirúrgica (laparoscopia ou laparotomia) e o risco de ruptura capsular da lesão durante o procedimento cirúrgico.

5 Referências

1. DiSaia PJ. Invasive Cervical Cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editores. *Clinical Gynecologic Oncology*. 6 ed: Mosby; 2002. p. 53-113.
2. Reis R, Valiati B. Cisto de Ovário. In: Corleta HE, Edison CA, editores. *Ginecologia no consultório*. Porto Alegre: Artmed; 2008. p. 369-84.
3. Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol* 26(32):5284-93, 2008.
4. Piek JM, van Diest PJ, Verheijen RH. Ovarian carcinogenesis: an alternative hypothesis. *Adv Exp Med Biol* 622:79-87, 2008.
5. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 9(12):1191-7, 2008.
6. Boente MP, Godwin AK, Hogan WM. Screening, imaging, and early diagnosis of ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 37(2):377-91, 1994.
7. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2011 [2012 Jan 13]; Available from: www.inca.gov.br.
8. Liu JH, Zanotti KM. Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol* 117(6):1413-28, 2011.
9. Andersen ES, Knudsen A, Rix P, Johansen B. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecol Oncol* 90(1):109-12, 2003.
10. Castillo G, Alcazar JL, Jurado M. Natural history of sonographically detected simple unilocular adnexal cysts in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 92(3):965-9, 2004.
11. Manolitsas TP, Fowler JM. Role of laparoscopy in the management of the adnexal mass and staging of gynecologic cancers. *Clin Obstet Gynecol* 44(3):495-521, 2001.

12. 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* 97(10):922-9, 1990.
13. Karlan BY, Platt LD. The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 55(3 Pt 2):S28-33, 1994.
14. Fishman DA, Cohen L, Blank SV, Shulman L, Singh D, Bozorgi K, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 192(4):1214-21; discussion 21-2, 2005.
15. Guerriero S, Ajossa S, Garau N, Piras B, Paoletti AM, Melis GB. Ultrasonography and color Doppler-based triage for adnexal masses to provide the most appropriate surgical approach. *Am J Obstet Gynecol* 192(2):401-6, 2005.
16. Higgins RV, van Nagell JR, Jr., Donaldson ES, Gallion HH, Pavlik EJ, Endicott B, et al. Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 34(3):402-6, 1989.
17. Kurjak A, Kupesic S, Sparac V, Prka M, Bekavac I. The detection of stage I ovarian cancer by three-dimensional sonography and power Doppler. *Gynecol Oncol* 90(2):258-64, 2003.
18. Puls LE, Powell DE, DePriest PD, Gallion HH, Hunter JE, Kryscio RJ, et al. Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 47(1):53-7, 1992.
19. Stenback F. Benign, borderline and malignant serous cystadenomas of the ovary. A transmission and scanning electron microscopical study. *Pathol Res Pract* 172(1-2):58-72, 1981.
20. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 203(3):228 e1-6, 2010.
21. Brun JL, Cortez A, Rouzier R, Callard P, Bazot M, Uzan S, et al. Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 199(3):244 e1-7, 2008.

22. Ghaemmaghami F, Fakour F, Karimi Zarchi M, Behtash N, Modares Gilani M, Mousavi A, et al. Clinical assessment, gross examination, frozen section of ovarian masses: do patients benefit? *Arch Gynecol Obstet* 278(3):209-13, 2008.
23. van den Akker PA, Kluivers KB, Aalders AL, Snijders MP, Samlal RA, Vollebergh JH, et al. Factors influencing the use of frozen section analysis in adnexal masses. *Obstet Gynecol* 118(1):57-62, 2011.
24. Gorisek B, Stare MR, Krajnc I. Accuracy of intra-operative frozen section analysis of ovarian tumours. *J Int Med Res* 37(4):1173-8, 2009.
25. Ackerman LV, Ramirez GA. The indications for and limitations of frozen section diagnosis; a review of 1269 consecutive frozen section diagnoses. *Br J Surg* 46(198):336-50, 1959.
26. Hwang TS, Ham EK, Kim CW, Chi JG, Park SH. An evaluation of frozen section biopsy in 4434 cases. *J Korean Med Sci* 2(4):239-45, 1987.
27. Rakhshan A, Zham H, Kazempour M. Accuracy of frozen section diagnosis in ovarian masses: experience at a tertiary oncology center. *Arch Gynecol Obstet* 280(2):223-8, 2009.
28. Taskiran C, Erdem O, Onan A, Bozkurt N, Yaman-Tunc S, Ataoglu O, et al. The role of frozen section evaluation in the diagnosis of adnexal mass. *Int J Gynecol Cancer* 18(2):235-40, 2008.
29. Suprasert P, Khunamornpong S, Phusong A, Settakorn J, Siriaungkul S. Accuracy of intra-operative frozen sections in the diagnosis of ovarian masses. *Asian Pac J Cancer Prev* 9(4):737-40, 2008.
30. Maheshwari A, Gupta S, Kane S, Kulkarni Y, Goyal BK, Tongaonkar HB. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms: experience at a tertiary oncology center. *World J Surg Oncol* 4:12, 2006.
31. Nossov V, Amneus M, Su F, Lang J, Janco JM, Reddy ST, 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* 199(3):215-23, 2008.
32. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and

Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 305(22):2295-303, 2011.

33. van Nagell JR, Jr., DePriest PD, Ueland FR, DeSimone CP, Cooper AL, McDonald JM, et al. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer* 109(9):1887-96, 2007.

34. Fishman DA, Bozorgi K. The scientific basis of early detection of epithelial ovarian cancer: the National Ovarian Cancer Early Detection Program (NOCEDP). *Cancer Treat Res* 107:3-28, 2002.

35. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, Nolen B, Pulsipher T, Modugno F, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 28(13):2159-66, 2010.

36. Appel M, Mõnego H, Ramos JG, Poli ME, Stein AT, Silva JM, et al. Rastreamento e diagnóstico do câncer de ovário. *Rev AMRIGS* 53(3):313-8, 2009.

37. Brown DL, Dudiak KM, Laing FC. Adnexal masses: US characterization and reporting. *Radiology* 254(2):342-54, 2010.

38. Bharwani N, Reznek RH, Rockall AG. Ovarian Cancer Management: the role of imaging and diagnostic challenges. *Eur J Radiol* 78(1):41-51, 2011.

39. Saunders BA, Podzielinski I, Ware RA, Goodrich S, DeSimone CP, Ueland FR, et al. Risk of malignancy in sonographically confirmed septated cystic ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 118(3):278-82, 2010.

40. The new FIGO stage grouping for primary carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 25(3):383-5, 1986.

41. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 351(24):2519-29, 2004.

42. Zweizig SL. Office screening for gynecologic cancer. *Clin Obstet Gynecol* 42(2):267-75, 1999.

43. Berek JS, Chalas E, Edelson M, Moore DH, Burke WM, Cliby WA, et al. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 116(3):733-43, 2010.

44. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290(13):1739-48, 2003.
45. Moorman PG, Schildkraut JM, Calingaert B, Halabi S, Berchuck A. Menopausal hormones and risk of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 193(1):76-82, 2005.
46. Rosen B, Kwon J, Fung Kee Fung M, Gagliardi A, Chambers A. Systematic review of management options for women with a hereditary predisposition to ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 93(2):280-6, 2004.
47. Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol Oncol* 64(2):196-206, 1997.
48. Cane P, Azen C, Lopez E, Platt LD, Karlan BY. Tumor marker trends in asymptomatic women at risk for ovarian cancer: relevance for ovarian cancer screening. *Gynecol Oncol* 57(2):240-5, 1995.
49. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 273(6):491-7, 1995.
50. Bast RC, Jr., Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 13(4):179-87, 1998.
51. Mills GB, Bast RC, Jr., Srivastava S. Future for ovarian cancer screening: novel markers from emerging technologies of transcriptional profiling and proteomics. *J Natl Cancer Inst* 93(19):1437-9, 2001.
52. van Nagell JR, Jr., Gallion HH, Pavlik EJ, DePriest PD. Ovarian cancer screening. *Cancer* 76(10 Suppl):2086-91, 1995.
53. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 353(9160):1207-10, 1999.
54. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 117(3):742-6, 2011.

55. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91(17):1475-9, 1999.
56. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 346(21):1609-15, 2002.
57. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 339(7):424-8, 1998.
58. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 270(23):2813-8, 1993.
59. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5(11):933-5, 1996.
60. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 357(9267):1467-70, 2001.
61. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 89(10):2068-75, 2000.
62. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, Rosenthal AN, Oram DH, Knapp RC, et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 21(10 Suppl):206s-10s, 2003.
63. McDonald JM, Doran S, DeSimone CP, Ueland FR, DePriest PD, Ware RA, et al. Predicting risk of malignancy in adnexal masses. *Obstet Gynecol* 115(4):687-94, 2010.
64. Heilbrun ME, Olpin J, Shaaban A. Imaging of benign adnexal masses: characteristic presentations on ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Clin Obstet Gynecol* 52(1):21-39, 2009.

65. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31(6):681-90, 2008.
66. Modesitt SC, Pavlik EJ, Ueland FR, DePriest PD, Kryscio RJ, van Nagell JR, Jr. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. *Obstet Gynecol* 102(3):594-9, 2003.
67. van Nagell JR, DePriest PD. Management of adnexal masses in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 193(1):30-5, 2005.
68. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, et al. Management of adnexal mass. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* (130):1-145, 2006.
69. Torres JC, Derchain SF, Faundes A, Gontijo RC, Martinez EZ, Andrade LA. Risk-of-malignancy index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. *Sao Paulo Med J* 120(3):72-6, 2002.
70. Valentin L, Ameye L, Savelli L, Fruscio R, Leone FP, Czekierdowski A, et al. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38(4):456-65, 2011.
71. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC. Accuracy of ultrasonography with color Doppler in ovarian tumor: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 19(7):1214-20, 2009.
72. Kinkel K, Hricak H, Lu Y, Tsuda K, Filly RA. US characterization of ovarian masses: a meta-analysis. *Radiology* 217(3):803-11, 2000.
73. Guerriero S, Alcazar JL, Ajossa S, Galvan R, Laparte C, Garcia-Manero M, et al. Transvaginal color Doppler imaging in the detection of ovarian cancer in a large study population. *Int J Gynecol Cancer* 20(5):781-6, 2010.
74. Kurjak A, Shalan H, Matijevic R, Predanic M, Kupesic-Urek S. Stage I ovarian cancer by transvaginal color Doppler sonography: a report of 18 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 3(3):195-8, 1993.
75. Bourne TH. Transvaginal color Doppler in gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1(5):359-73, 1991.

76. Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *BMJ* 299(6712):1367-70, 1989.
77. Fleischer AC, Rogers WH, Rao BK, Kepple DM, Jones HW. Transvaginal color Doppler sonography of ovarian masses with pathological correlation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1(4):275-8, 1991.
78. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, 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* 212(1):19-27, 1999.
79. Griffin N, Grant LA, Sala E. Adnexal masses: characterization and imaging strategies. *Semin Ultrasound CT MR* 31(5):330-46, 2010.
80. Ibeanu OA, Bristow RE. Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 20 Suppl 1:S1-11, 2010.
81. Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol* 13 Suppl 4:L87-104, 2003.
82. Husseinzadeh N. Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been any progress? A review. *Gynecol Oncol* 120(1):152-7, 2011.
83. Reis FJ. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário: papel dos marcadores tumorais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 27(4):222-7, 2005.
84. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 306(6884):1030-4, 1993.
85. 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* 313(7069):1355-8, 1996.
86. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW, et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 116(3):378-83, 2010.

87. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, Landrum LM, Gajewski W, Ball JJ, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 1):280-8, 2011.
88. Nosov V, Su F, Amneus M, Birrer M, Robins T, Kotlerman J, et al. Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 200(6):639 e1-5, 2009.
89. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia*. Porto Alegre: Artmed; 2011.
90. McDonald JM, Modesitt SC. The incidental postmenopausal adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol* 49(3):506-16, 2006.
91. Curtin JP. Management of the adnexal mass. *Gynecol Oncol* 55(3 Pt 2):S42-6, 1994.
92. Schultz KA, Ness KK, Nagarajan R, Steiner ME. Adnexal masses in infancy and childhood. *Clin Obstet Gynecol* 49(3):464-79, 2006.
93. Giuntoli RL, 2nd, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 49(3):492-505, 2006.
94. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 205(2):97-102, 2011.
95. Schwartz N, Timor-Tritsch IE, Wang E. Adnexal masses in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 52(4):570-85, 2009.
96. Malkasian GD, Jr., Knapp RC, Lavin PT, Zurawski VR, Jr., Podratz KC, Stanhope CR, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 159(2):341-6, 1988.
97. Gostout BS, Brewer MA. Guidelines for referral of the patient with an adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol* 49(3):448-58, 2006.
98. Elit L, Bondy SJ, Paszat L, Przybysz R, Levine M. Outcomes in surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 87(3):260-7, 2002.

99. ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 100(6):1413-6, 2002.
100. Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF, Bell D, et al. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 95(6 Pt 1):839-43, 2000.
101. Sjovall K, Nilsson B, Einhorn N. Different types of rupture of the tumor capsule and the impact on survival in early ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 4(5):333-6, 1994.
102. Goudge CS, Li Z, Downs LS, Jr. The influence of intraoperative tumor rupture on recurrence risk in Stage Ic epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 30(1):25-8, 2009.
103. Paulsen T, Kaern J, Trope C. Improved 5-year disease-free survival for FIGO stage I epithelial ovarian cancer patients without tumor rupture during surgery. *Gynecol Oncol* 122(1):83-8, 2011.
104. Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Mage G, Manhes H, Bruhat MA. Laparoscopic management of adnexal masses suspicious at ultrasound. *Obstet Gynecol* 89(5 Pt 1):679-83, 1997.
105. Hilger WS, Magrina JF, Magtibay PM. Laparoscopic management of the adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol* 49(3):535-48, 2006.
106. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20(5):1248-59, 2002.
107. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 166(2):504-11, 1992.
108. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 363(10):943-53, 2010.

109. Medeiros LR, Fachel JM, Garry R, Stein AT, Furness S. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD004751, 2005.
110. Chapron C, Dubuisson JB, Kadoch O, Capella-Allouc S, Vacher-Lavenu MC. Laparoscopic management of organic ovarian cysts: is there a place for frozen section diagnosis? *Hum Reprod* 13(2):324-9, 1998.
111. Whiteside JL, Keup HL. Laparoscopic management of the ovarian mass: a practical approach. *Clin Obstet Gynecol* 52(3):327-34, 2009.
112. Ghezzi F, Cromi A, Siesto G, Serati M, Zaffaroni E, Bolis P. Laparoscopy staging of early ovarian cancer: our experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 19 Suppl 2:S7-S13, 2009.
113. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Darai E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol* 16(3):403-10, 2005.
114. Sagiv R, Golan A, Glezerman M. Laparoscopic management of extremely large ovarian cysts. *Obstet Gynecol* 105(6):1319-22, 2005.
115. Gal D, Lind L, Lovecchio JL, Kohn N. Comparative study of laparoscopy vs. laparotomy for adnexal surgery: efficacy, safety, and cyst rupture. *J Gynecol Surg* 11(3):153-8, 1995.
116. Nagarsheth NP, Rahaman J, Cohen CJ, Gretz H, Nezhat F. The incidence of port-site metastases in gynecologic cancers. *JLS* 8(2):133-9, 2004.
117. Wright JR, Jr. The development of the frozen section technique, the evolution of surgical biopsy, and the origins of surgical pathology. *Bull Hist Med* 59(3):295-326, 1985.
118. Puls L, Heidtman E, Hunter JE, Crane M, Stafford J. The accuracy of frozen section by tumor weight for ovarian epithelial neoplasms. *Gynecol Oncol* 67(1):16-9, 1997.
119. Aslam MF, Ghayoori R, Khulpateea N. Adnexal masses: relative accuracy of sonography and frozen section in predicting final pathology. *J Obstet Gynaecol* 30(2):187-9, 2010.

120. Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI, Stein AT, Bozzetti MC, Zelmanowicz A, et al. Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 15(2):192-202, 2005.
121. Geomini PM, Zuurendonk LD, Bremer GL, de Graaff J, Kruitwagen RF, Mol BW. The impact of size of the adnexal mass on the accuracy of frozen section diagnosis. *Gynecol Oncol* 99(2):362-6, 2005.
122. Song T, Choi CH, Kim HJ, Kim MK, Kim TJ, Lee JW, et al. Accuracy of frozen section diagnosis of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 122(1):127-31, 2011.
123. Fotopoulou C, Schumacher G, Schefold JC, Denkert C, Lichtenegger W, Sehouli J. Systematic evaluation of the intraoperative tumor pattern in patients with borderline tumor of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 19(9):1550-5, 2009.
124. Yarandi F, Eftekhari Z, Izadi-Mood N, Shojaei H. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 48(4):438-41, 2008.
125. Wakahara F, Kikkawa F, Nawa A, Tamakoshi K, Ino K, Maeda O, et al. Diagnostic efficacy of tumor markers, sonography, and intraoperative frozen section for ovarian tumors. *Gynecol Obstet Invest* 52(3):147-52, 2001.
126. Lim FK, Yeoh CL, Chong SM, Arulkumaran S. Pre and intraoperative diagnosis of ovarian tumours: how accurate are we? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 37(2):223-7, 1997.
127. Geomini P, Bremer G, Kruitwagen R, Mol BW. Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis. *Gynecol Oncol* 96(1):1-9, 2005.
128. Stewart CJ, Brennan BA, Hammond IG, Leung YC, McCartney AJ. Intraoperative assessment of ovarian tumors: a 5-year review with assessment of discrepant diagnostic cases. *Int J Gynecol Pathol* 25(3):216-22, 2006.
129. Ilvan S, Ramazanoglu R, Ulker Akyildiz E, Calay Z, Bese T, Oruc N. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 97(2):395-9, 2005.

130. Rose PG, Rubin RB, Nelson BE, Hunter RE, Reale FR. Accuracy of frozen-section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 171(3):823-6, 1994.
131. Tangjitgamol S, Jesadapatrakul S, Manusirivithaya S, Sheanakul C. Accuracy of frozen section in diagnosis of ovarian mass. *Int J Gynecol Cancer* 14(2):212-9, 2004.
132. Wang KG, Chen TC, Wang TY, Yang YC, Su TH. Accuracy of frozen section diagnosis in gynecology. *Gynecol Oncol* 70(1):105-10, 1998.
133. Gol M, Baloglu A, Yigit S, Dogan M, Aydin C, Yensel U. Accuracy of frozen section diagnosis in ovarian tumors: Is there a change in the course of time? *Int J Gynecol Cancer* 13(5):593-7, 2003.

6 Artigo em Inglês

Sonographic features of adnexal masses and agreement between intraoperative frozen section and conventional histopathology

Clarissa de Andrade Amaral,^{1*} Gustavo Luís Agostine,⁵ Luís Fernando Silva Belloli,⁵ Lúcia Klimann,^{1,3} Edison Capp,^{1,2,4} Marcia Appel,⁴ Heleusa Monego,⁴ Ricardo dos Reis^{1,2,4}

¹Graduate Program in Medical Sciences, ²Department of Obstetrics and Gynecology, ³Department of Pathology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ⁴Department of Gynecologic Oncology, Obstetrics and Gynecology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ⁵School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul 90035-003, Brazil

Corresponding author:

Clarissa de Andrade Gonçalves do Amaral

Praça Dom Feliciano 26 cj 503 - Centro Histórico

Porto Alegre – Rio Grande do Sul – Brasil – 90020-160

Fone/Fax: +55 51 32241441

Phone: +55 51 93157818

clariamaral24@hotmail.com

Abstract

Objective: To assess agreement between intraoperative frozen section (IFS) and final histopathology (HPE) for anatomic pathology examination of adnexal masses stratified according to size and morphological characteristics on pelvic ultrasonography.

Methods: Cross-sectional study with retrospective assessment of 302 patients with a sonographic diagnosis of adnexal masses who underwent surgical treatment at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Patients were divided into eight groups according to mass size and sonographic morphology as follows: Group 1, unilocular tumors ≤ 10 cm in size; Group 2, septated cystic tumors ≤ 10 cm in size; Group 3, heterogeneous tumors ≤ 10 cm in size; Group 4, solid tumors ≤ 10 cm in size; Group 5, unilocular tumors > 10 cm in size; Group 6, septated cystic tumors > 10 cm in size; Group 7, heterogeneous tumors > 10 cm in size; and Group 8, solid tumors > 10 cm in size. The diagnostic findings of IFS were compared with the final histopathologic diagnosis.

Results: Diagnostic agreement varied significantly among groups. In Groups 1 (33 cases), 2 (32 cases), and 8 (6 cases), there was 100% agreement between IFS and HPE (Kappa = 1.0). In Group 3 (90 cases), agreement was almost perfect (Kappa = 0.898), with only two divergences (2.22%): one mass classified as benign on IFS that was borderline on HPE and another, initially classified as benign, later proved malignant on HPE. In Group 4 (24 cases), Kappa was 0.869, with one divergence (4.17%), again a mass classified as benign on IFS which proved malignant on HPE. In Group 5 (15 cases), agreement was 93% (Kappa not calculated), with one

divergence (6.67%), a tumor deemed benign on IFS and malignant on HPE. In Group 6 (39 cases), agreement was 89.74% (Kappa = 0.591), with two masses classified as benign on IFS later deemed malignant on HPE (5.13%); one borderline on IFS diagnosed as benign on HPE (2.57%); and one borderline on IFS and diagnosed as malignant on HPE (2.57%). In Group 7 (63 cases), agreement was 87.30% (Kappa = 0.776), with eight divergences (12.70%): of six masses deemed benign on IFS (9.52%), three (4.76%) were diagnosed as borderline and three (4.76%) as malignant on HPE; of two masses deemed borderline on IFS (3.18%), one was later deemed benign (1.59%) and one diagnosed as malignant (1.59%) on HPE.

Conclusion: Stratification of adnexal masses by sonographic morphology and size is a suitable method for preoperative assessment. Clinicians, however, should bear in mind that the diagnostic error of IFS is greater for masses >10 cm in size with both solid and cystic components.

Keywords: Frozen section procedure; Histopathology; Ultrasonography; Ovarian neoplasms.

Introduction

Ovarian cancer is the leading cause of death due to gynecologic malignancy. Mortality varies substantially according to clinical stage and tumor histology, but consistently high rates have been ascribed to inability to detect the disease in its early stages (1). The estimated lifetime risk of ovarian cancer is 1.4–1.8% (2). Of these women, 70% will be diagnosed at an advanced stage, which may account for the mean 5-year survival rate of 25% (3).

Diagnostic ultrasound, particularly transvaginal sonography, is the optimal imaging modality for assessment of adnexal masses (4-6). Accurate preoperative diagnosis plays an important role in the treatment of ovarian tumors, but the characterization of malignancy remains challenging. Therefore, use of the intraoperative frozen section procedure (IFS) is often required to confirm or rule out malignancy during surgical intervention (7-9). IFS is essential for proper surgical management and staging of ovarian neoplasms (10). A variety of factors have been implicated in diagnostic failure of IFS, including size, histologic type, and clinical and sonographic characteristics of the lesion; patient age and menopausal status; and pathologist experience (7).

The primary objective of this study was to ascertain whether an association exists between the size and sonographic morphology of adnexal masses and the accuracy of IFS evaluation of these lesions. The gold standard used for diagnosis was the final histopathology examination (HPE).

Materials and Methods

A cross-sectional study using a retrospective chart review design was conducted of all 302 patients who underwent IFS of adnexal masses at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, between January, 2005 and September, 2011. The following data were collected from patient charts: birth date; date of first visit; menopausal status; parity; symptoms (lower abdominal pain); past medical or family history of breast neoplasms, ovarian neoplasms, or malignant syndromes; past surgical history; relevant physical examination findings (presence or absence of palpable mass, mass smooth or irregular, infraumbilical or both infra- and supraumbilical), preoperative serum CA-125 levels (classified as <35 IU/mL or ≥ 35 IU/mL), surgical approach (laparoscopic or laparotomy), occurrence of intraoperative capsule rupture, sonographic size (≤ 10 cm or >10 cm) and characteristics of the lesion (presence of solid component; presence and type of septation, vegetations, or calcifications; presence of ascites; presence of peritoneal implants), and diagnosis established on IFS and HPE.

Staff pathologists at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Pathology Service performed IFS examinations on all adnexal masses treated surgically at the hospital, followed by conventional HPE for definitive diagnosis. For the purposes of this study, the following data were collected from IFS and HPE reports: histological type, grade, and size of the lesion.

For assessment of the agreement between IFS and HPE for diagnosis of lesions as benign, borderline, or malignant, cases were divided into eight groups according to sonographic morphology and size of the adnexal mass:

- a) group 1: unilocular (homogeneous) lesions ≤ 10 cm in size;
- b) group 2: septated cystic lesions ≤ 10 cm in size;
- c) group 3: heterogeneous (solid/cystic) lesions ≤ 10 cm in size;
- d) group 4: solid lesions ≤ 10 cm in size;
- e) group 5: unilocular lesions > 10 cm in size;
- f) group 6: septated cystic lesions > 10 cm in size;
- g) group 7: heterogeneous lesions > 10 cm in size;
- h) group 8: solid lesions > 10 cm in size.

Quantitative variables, such as age and parity, were expressed as means and standard deviations depending on the normality of distribution. Qualitative variables, such as symptoms, family history of malignancy, surgical history, tumor characteristics, surgical approach, and occurrence of intraoperative capsule rupture were described as present or absent. Statistical analysis consisted of the chi-square test for categorical variables between-group comparisons. When the chi-square test was not applicable, Fisher's exact test was used to calculate the likelihood of data distribution. The Kappa statistic for agreement between IFS and HPE was calculated

for each group (11). Data were analyzed in the SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 18.0 software package. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

The study was approved by the local Research Ethics Committee.

Results

In our sample of 302 patients, age ranged from 12 to 87 years (mean, 49 ± 16 years, $p = 0.98$). One hundred and twenty-three patients (40.73%) were premenopausal and 130 (43.05%) were postmenopausal (missing values for 16.23% of cases, $p = 0.97$). Mean parity was 2.50 ± 1.38 children (missing data, 19.87%). Regarding symptoms, 159 patients (52.65%) reported lower abdominal pain, whereas 68 patients (22.52%) did not (missing data, 24.83%, $p = 0.08$). On physical examination, 152 patients (50.33%) had a palpable mass and 61 (20.20%) did not (missing data, 29.47%, $p < 0.001$). One hundred and twenty-one patients (40.07%) had infraumbilical masses, whereas 23 (7.62%) had masses extending infra- and supraumbilically (missing data, 52.31%, $p = 0.001$). The surgical approach was open in 220 patients (72.84%) and laparoscopic in 77 (25.50%) (missing data, 1.66%, $p < 0.001$). Intraoperative capsule rupture occurred in 35 patients (11.60%) and did not occur in 258 (85.43%) (missing data, 2.98%, $p = 0.051$). Nine patients (2.98%) had a positive family history of breast cancer, whereas 176 (58.28%) did not (missing data, 38.74%). Six patients (1.99%) had a positive family history of ovarian neoplasms, while 144 (47.68%) did not (missing data, 50.33%). One hundred and forty patients (46.36%) had a history of previous surgical procedures, whereas 84 (27.81%) did not

(missing data, 25.83%). Serum CA-125 levels were <35 IU/mL in 183 patients (60.60%) and >35 IU/mL in 93 (30.79%) (missing data, 8.61%), as shown in Table 1.

According to sonographic morphology and size of the mass, cases were allocated as follows: 33 (10.93%) in Group 1; 32 (10.60%) in Group 2; 90 (29.80%) in Group 3; 24 (7.95%) in Group 4; 15 (4.97%) in Group 5; 39 (12.91%) in Group 6; 63 (20.86%) in Group 7; and 6 (1.99%) in Group 8.

On IFS, 255 masses were classified as benign (84.44%), 15 as borderline (4.97%), and 32 as malignant (10.60%) (Table 2).

On HPE, 245 cases were diagnosed as benign (81.13%), 17 borderline (5.63%), and 40 malignant (13.25%) (Table 3).

In Group 1 (33 cases), there was 100% agreement between IFS and HPE (Kappa = 1.00), with final diagnoses of 31 benign masses (93.94%), 1 borderline (3.03%), and 1 malignant (3.03%) (Table 4).

In Group 2 (32 cases), there was also 100% agreement between IFS and HPE (Kappa = 1.00), with final diagnoses of 1 malignancy (3.13%) and 31 benign masses (96.88%) (Table 4).

In Group 3 (90 cases), there was agreement between IFS and HPE in 88 cases (97.78%, Kappa = 0.898), with two divergences: one (1.11%) classified as benign on IFS and deemed borderline on HPE and one classified as benign on IFS and found to be malignant on HPE (Table 4).

In Group 4 (24 cases), there was agreement in 23 cases (95.83%, Kappa = 0.869), with one divergence (4.17%), of a mass deemed benign on IFS which was later found to be malignant on HPE (Table 4).

In Group 5 (15 cases), there was agreement between IFS and HPE in 14 cases (93.33%, Kappa not calculated); the sole divergence (7.14%) was a mass deemed benign on IFS and found to be malignant on HPE (Table 4).

In Group 6 (39 cases), there was agreement between IFS and HPE in 35 cases (89.74%, Kappa = 0.591); of the four divergences (10.26%), two (50%) were deemed benign on IFS and borderline on HPE, one (25%) was borderline on IFS and benign on HPE, and one (25%) was borderline on IFS and malignant on HPE ($p < 0.001$) (Table 4).

In Group 7 (63 cases), there was agreement between IFS and HPE in 55 cases (87.30%, Kappa = 0.776); of the eight divergences (12.70%), three (37.50%) were masses deemed benign on IFS and borderline on HPE, three (37.50%) were benign on IFS and malignant on HPE, one (12.50%) was borderline on IFS and benign on HPE, and one (12.50%) was borderline on IFS and malignant on HPE (Table 4).

In Group 8 (6 cases), there was 100% agreement between IFS and HPE (Kappa = 1.00): five masses were benign (83.33 %) and one was malignant (16.67%) (Table 4).

Of a total of 255 tumors classified as benign on IFS, 245 were confirmed as such on final histopathology (96.08% agreement). Six of the 255 originally classified

as benign (2.35%) were borderline on HPE (one in Group 3, two in Group 6, and three in Group 7), and six others were malignant on HPE (one in Group 3, one in Group 4, one in Group 5, and three in Group 7).

All 33 tumors classified as malignant on IFS were confirmed as such on HPE (100% agreement). Of the 15 masses deemed borderline on IFS, 11 were confirmed as such on HPE (73.33% agreement). Of the four others, two (50%) were diagnosed as benign on HPE (one each in Groups 6 and 7) and two (50%) as malignant (also one each in Groups 6 and 7). The overall disagreement between IFS and HPE for diagnosis of borderline masses was 26.67% (Table 5 and Table 6).

Discussion

In our sample, agreement between frozen sections and final histopathology ranged from moderate to almost perfect, as shown by the Kappa coefficient (11). Agreement was 100% for cystic lesions (simple or septated) less than 10 cm in size and 96–99% for solid or partially solid tumors less than 10 cm in size. For cystic lesions larger than 10 cm, whether septated or not, agreement was 90–93%. For partially solid tumors larger than 10 cm, agreement ranged between 87 and 90%, and for solid tumors larger than 10 cm, contrary to expectations, agreement was 100%.

In our sample, as elsewhere in the literature, agreement between IFS and HPE was greatest for cystic tumors ≤ 10 cm in size, thus proving the greater accuracy of frozen sections for classification of these masses (9,12,13). Nevertheless, one study conducted on a sample of 274 patients (55 of whom had borderline tumors)

found that the risk of diagnostic error is 7.5 times higher (95%CI, 1.3–43.1) for borderline tumors ≤ 10 cm in size than for borderline tumors > 10 cm (7).

In the present study, there was one disagreement (1.1%) between IFS and HPE in Group 3 (heterogeneous lesions ≤ 10 cm in size): a mass deemed benign on IFS was reclassified as borderline on final histopathology. In the solid tumors ≤ 10 cm group, there was also one disagreement (4.2%), a lesion classified as benign on IFS and diagnosed as malignant on HPE. This can be considered a critical event, as failure to conduct tumor staging and debulking during the initial surgical procedure has a major impact on prognosis (14-16). In the simple cystic lesions > 10 cm group, there was a diagnostic divergence in only one case (6.7%), again a lesion deemed benign on IFS but malignant on HPE.

For septated cystic lesions larger than 10 cm in size, there was only moderate agreement between IFS and HPE, with four divergent diagnoses: two lesions (5.1%) classified as benign on IFS were diagnosed as borderline on HPE, one lesion (2.7%) diagnosed as borderline on IFS was later deemed benign on HPE, and one lesion (2.7%) classified as borderline on IFS was reclassified as malignant on HPE. IFS was most inaccurate for borderline tumors, which were mostly reclassified as benign on final histopathology, both in the present study and elsewhere in the literature (17). Countless studies corroborate this finding; IFS is simply not as accurate for classification of borderline tumors. One study found the distinction between benign and borderline tumors to be 95% accurate when the final diagnosis was benign. However, accuracy is substantially lower when it comes to distinguishing borderline

from malignant. In these cases, there was agreement between IFS and HPE in only 51% of cases (18).

A recent study of borderline tumors, conducted on a sample of 120 patients, reported a diagnostic disagreement rate of 13.3%. Fifteen patients (12.5%) who were diagnosed as borderline on IFS were reclassified as malignant after final histopathology, and one (0.8%) tumor originally diagnosed as borderline on IFS was deemed benign on HPE. This study also found that the risk of underdiagnosis due to IFS inaccuracy is greatest for tumors larger than 8 cm ($p = 0.004$) (19).

Song et al, reported underdiagnosis and overdiagnosis rates of 20.1% and 12.8% respectively. Therefore, exceeding care is required when basing decisions for management of borderline tumors on IFS classification, as it may lead to under- or overtreatment of a substantial number of patients (12).

We found substantial agreement between IFS and HPE for diagnosis of heterogeneous tumors >10 cm in size. There were eight divergent diagnoses in this group (12.7%): three (4.8%) were classified as benign on IFS and borderline on HPE, three others (4.8%) were deemed benign on IFS and malignant on HPE, one (1.6%) was borderline on IFS and benign on HPE, and one (1.6%) was borderline on IFS and malignant on HPE. Van den Akker et al. and Houck et al. have found tumor size to be the foremost predictor of diagnostic failure of IFS, with decreased accuracy for tumors larger than 10 cm (9) or 20 cm (17).

In our sample, we found excellent agreement between IFS and HPE for diagnosis of solid tumors >10 cm in size, with a 100% rate of correct classification by

IFS. This was contrary to our expectation, as the literature reports reductions in IFS sensitivity with increasing tumor size (20).

Maheshwari et al., in a study of 217 patients, found that the overall accuracy of IFS for diagnosis of neoplasms ranged between 91.2 and 94.28%.

IFS exhibited lower sensitivity (45.5%) and positive predictive value (62.5%) for borderline tumors, although specificity and negative predictive value remained high (98.3% and 97% respectively) for malignant tumors. Large borderline tumors may contain only small foci of malignancy, thus requiring examination of many slices for diagnosis. In the majority of patients, IFS correctly diagnosed benign and malignant ovarian tumors (high sensitivity). The classification of tumors as benign or malignant by IFS was correct in the vast majority of cases (high predictive value) (21).

The accuracy of IFS classification has been analyzed extensively (10,13,20,22,23). Divergences between IFS and HPE are ascribed to sampling error, misinterpretation, pathologist inexperience, breakdowns in communication between surgeon and pathologist, and technical issues (7,22-24). IFS findings depend not only on microscopy, but also on preoperative clinical diagnosis and on macroscopic assessment of the surgical specimen (8,25). In one study, gross pathology criteria were able to distinguish benign lesions from malignant masses with 93% sensitivity (23).

Despite their limitations, preoperative ultrasound and IFS are reliable tools for the clinical management of patients with adnexal masses (26). A multicenter trial found that 90% of adnexal masses can be classified sonographically, although 10%

remain unclassifiable (27). Therefore, a small percentage of benign and malignant masses share similar sonographic findings that make preoperative diagnosis unreliable.

In our sample, for simple or septated cystic tumors, IFS was 100% accurate as compared to HPE. Therefore, surgeons and pathologists can rest assured that proper management decisions can be made on the basis of IFS classification. In larger (>10 cm) septated masses or cystic masses with a solid component, and septated cysts in particular, the agreement between IFS and final histopathology leaves much to be desired, with divergence rates of up to 8%.

Some limitations of this study must be mentioned, including its retrospective design. Surgical specimens were examined by different pathologists with varying experience; pathologists who examined frozen sections were not always those who performed conventional examination. Pelvic ultrasounds were performed in different departments by radiologists with varying degrees of experience, and time between pelvic ultrasound and surgery was not standardized.

Stratification of adnexal masses according to size and morphology is a good method for preoperative assessment, given the moderate agreement between IFS and HPE for septated cystic or solid/cystic masses larger than 10 cm in size. In these cases, particular care is required from both the pathologist and surgeon for proper diagnosis and treatment planning, thus avoiding under- or overtreatment.

References

1. Liu JH, Zanotti KM. Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol* 2011;117(6):1413-28.
2. Boente MP, Godwin AK, Hogan WM. Screening, imaging, and early diagnosis of ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37(2):377-91.
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2011. [Cited: 2012 Jan 13]. Available from: www.inca.gov.br.
4. Andersen ES, Knudsen A, Rix P, Johansen B. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecol Oncol* 2003;90(1):109-12.
5. Castillo G, Alcazar JL, Jurado M. Natural history of sonographically detected simple unilocular adnexal cysts in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):965-9.
6. DiSaia PJ. Invasive Cervical Cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editores. *Clinical Gynecologic Oncology*. 6 ed: Mosby; 2002. p. 53-113.
7. Brun JL, Cortez A, Rouzier R, Callard P, Bazot M, Uzan S, et al. Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(3):244.e241-7.
8. Ghaemmaghani F, Fakour F, Karimi Zarchi M, Behtash N, Modares Gilani M, Mousavi A, et al. Clinical assessment, gross examination, frozen section of ovarian masses: do patients benefit? *Arch Gynecol Obstet* 2008;278(3):209-13.
9. van den Akker PA, Kluivers KB, Aalders AL, Snijders MP, Samlal RA, Vollebergh JH, et al. Factors influencing the use of frozen section analysis in adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2011;118(1):57-62.
10. Yarandi F, Eftekhari Z, Izadi-Mood N, Shojaei H. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48(4):438-41.
11. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33(1):159-74.

12. Song T, Choi CH, Kim HJ, Kim MK, Kim TJ, Lee JW, et al. Accuracy of frozen section diagnosis of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2011;122(1):127-31.
13. Taskiran C, Erdem O, Onan A, Bozkurt N, Yaman-Tunc S, Ataoglu O, et al. The role of frozen section evaluation in the diagnosis of adnexal mass. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(2):235-40.
14. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248-59.
15. Hilger WS, Magrina JF, Magtibay PM. Laparoscopic management of the adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(3):535-48.
16. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(2):504-11.
17. Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF, Bell D, et al. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):839-43.
18. Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI, Stein AT, Bozzetti MC, Zelmanowicz A, et al. Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(2):192-202.
19. Shih KK, Garg K, Soslow RA, Chi DS, Abu-Rustum NR, Barakat RR. Accuracy of frozen section diagnosis of ovarian borderline tumor. *Gynecol Oncol* 2011;123(3):517-21.
20. Puls L, Heidtman E, Hunter JE, Crane M, Stafford J. The accuracy of frozen section by tumor weight for ovarian epithelial neoplasms. *Gynecol Oncol* 1997;67(1):16-9.
21. Maheshwari A, Gupta S, Kane S, Kulkarni Y, Goyal BK, Tongaonkar HB. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms: experience at a tertiary oncology center. *World J Surg Oncol* 2006;4:12.
22. Hwang TS, Ham EK, Kim CW, Chi JG, Park SH. An evaluation of frozen section biopsy in 4434 cases. *J Korean Med Sci* 1987;2(4):239-45.

23. Rakhshan A, Zham H, Kazempour M. Accuracy of frozen section diagnosis in ovarian masses: experience at a tertiary oncology center. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(2):223-8.
24. Usubutun A, Altinok G, Kucukali T. The value of intraoperative consultation (frozen section) in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77(10):1013-6.
25. Ilvan S, Ramazanoglu R, Ulker Akyildiz E, Calay Z, Bese T, Oruc N. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):395-9.
26. Aslam MF, Ghayoori R, Khulpateea N. Adnexal masses: relative accuracy of sonography and frozen section in predicting final pathology. *J Obstet Gynaecol* 2010;30(2):187-9.
27. Valentin L, Ameye L, Jurkovic D, Metzger U, Lecuru F, Van Huffel S, et al. Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(4):438-44.

Table 1. Patient profile, preoperative and surgical data.

Group	1	2	3	4	5	6	7	8	Overall	Missing data	p
Age	47±12	49±16	50±16	49±18	50±19	47±14	49±17	47±6	49±16	0	0.98
Menopausal status										16.23%	0.97
Pré	15	14	35	10	5	15	27	2	123		
Post	12	15	44	10	9	13	25	2	130		
Parity	2±1.5	2±1.8	2±2	2±2.7	2±1.5	3±2.6	2±2.3	2.5±1.4	2.4±2.2	19.87%	N/C
Lower abdominal pain	16	14	42	11	8	25	41	2	159	24.83%	0.08
Family history of breast cancer	2	2	4	0	0	0	1	0	9	38.74%	N/C
Family history of ovarian cancer	0	1	2	0	0	1	2	0	6	50.33%	N/C
Past surgical history	19	18	43	8	6	17	26	3	140	25.83%	N/C
Palpable mass	11	15	32	13	10	23	44	4	152	29.47%	<0.001
Site										52.32%	0.001
Infraumbilical	9	13	32	13	7	15	28	4	121		
Infra/supraumbilical	0	0	2	0	1	7	13	0	23		
CA-125										8.61%	<0.001
≤ 35UI/mL	1	23	63	19	12	25	18	2	183		
> 35UI/mL	6	8	20	4	3	10	39	3	93		
Surgical approach										1.66%	<0.001
Laparotomy	17	22	49	16	13	35	62	6	220		
Laparoscopic	16	9	39	7	2	3	1	0	77		
Capsule rupture	1	7	5	2	2	5	13	0	35	2.98%	0.051

N/C = not calculated.

Table 2. Distribution of intraoperative frozen section diagnoses across groups.

Group	Benign	Borderline	Malignant	Overall
1	31 (93.94%)	1 (3.03%)	1 (3.03%)	33 (10.93%)
2	31 (96.88%)	0	1 (3.13%)	32 (10.60%)
3	80 (88.89%)	1 (1.11%)	9 (10.00%)	90 (29.80%)
4	20 (83.33%)	1 (4.17%)	3 (12.50%)	24 (7.95%)
5	15 (100%)	0	0	15 (4.97%)
6	34 (87.18%)	4 (10.26%)	1 (2.56%)	39 (12.91%)
7	39 (61.90%)	8 (12.70%)	16 (25.40%)	63 (20.86%)
8	5 (83.33%)	0	1 (16.66%)	6 (1.99%)
Total	255 (84.44%)	15 (4.97%)	32 (10.60%)	302

Table 3. Distribution of final histopathology diagnoses across groups.

Group	Benign	Borderline	Malignant	Overall
1	31 (93.93%)	1 (3.03%)	1 (3.03%)	33 (10.93%)
2	31 (96.88%)	0	1 (3.13%)	32 (10.60%)
3	78 (86.67%)	2 (2.22%)	10 (11.11%)	90 (29.80%)
4	19 (79.17%)	1 (4.17%)	4 (16.67%)	24 (7.95%)
5	14 (93.33%)	0	1 (6.67%)	15 (4.97%)
6	33 (84.62%)	4 (10.26%)	2 (5.13%)	39 (12.91%)
7	34 (53.97%)	9 (14.29%)	20 (31.75%)	63 (20.86%)
8	5 (83.33%)	0	1 (16.67%)	6 (1.99%)
Total	245 (81.13%)	17 (5.63%)	40 (13.25%)	302

Table 4. Comparison between frozen section and final histopathology diagnoses.

Group	Ben/Ben	Ben/Bor	Ben/Mal	Bor/Ben	Bor/Bor	Bor/Mal	Mal/Ben	Mal/Bor	Mal/Mal
1	31 (93.94%)	0	0	0	1 (3.03%)	0	0	0	1 (3.03%)
2	31 (96.88%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.13%)
3	78 (86.67%)	1 (1.11%)	1 (1.11%)	0	1 (1.11%)	0	0	0	9 (10.00%)
4	19 (79.17%)	0	1 (4.17%)	0	1 (4.17%)	0	0	0	3 (12.50%)
5	14 (93.33%)	0	1 (6.67%)	0	0	0	0	0	0
6	32 (82.05%)	2 (5.13%)	0	1 (2.56%)	2 (5.13%)	1 (2.56%)	0	0	1 (2.56%)
7	33 (52.38%)	3 (4.76%)	3 (4.76%)	1 (1.59%)	6 (9.52%)	1 (1.59%)	0	0	16 (25.40%)
8	5 (83.33%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.67%)

Ben = benign; Bor = borderline; Mal = malignant.

Table 5. Agreement and disagreement between frozen sections and final histopathology in each group.

Group	Agreement	Disagreement
1	33 (100%)	0
2	32 (100%)	0
3	89 (97.78%)	2 (2.22%)
4	23 (95.83%)	1 (4.17%)
5	14 (93.33%)	1 (6.67%)
6	35 (89.74%)	4 (10.26%)
7	55 (87.30%)	8 (12.70%)
8	6 (100%)	0

Table 6. Divergences between frozen sections and final histopathology.

Group	IFS vs. HPE			
	Benign / Borderline	Benign / Malignant	Borderline / Benign	Borderline / Malignant
3	1 (1.11%)	1 (1.11%)		
4		1 (4.17%)		
5		1 (6.67%)		
6	2 (5.13%)		1 (2.56%)	1 (2.56%)
7	3 (4.76%)	3 (4.76%)	1 (1.59%)	1 (1.59%)

Legends

Table 1. Patient profile, preoperative and surgical data.

Table 2. Distribution of intraoperative frozen section diagnoses across groups.

Table 3. Distribution of final histopathology diagnoses across groups.

Table 4. Comparison between frozen section and final histopathology diagnoses.

Table 5. Agreement and disagreement between frozen sections and final histopathology in each group.

Table 6. Divergences between frozen sections and final histopathology.

7 Considerações gerais

Até o momento, este é um dos poucos estudos que avaliou o tamanho da massa anexial e os dados morfológicos ultrassonográficos em relação à concordância do TO com o exame anatomopatológico convencional (AP-conv).

Nosso estudo demonstra que, em tumores císticos simples ou septados, o TO possui uma concordância de 100% com o AP-conv. Isto pode tranquilizar o cirurgião e o patologista, dando-lhes segurança na tomada da decisão terapêutica baseada no TO. Nos tumores maiores de 10 cm com septos ou componentes sólidos, mais especialmente os cistos septados, a concordância do TO com o AP-conv deixa a desejar, com uma discordância que pode chegar a 8%. Com isso, o objetivo principal do nosso estudo foi atingido, mostrando uma correlação entre o tamanho da lesão anexial e suas características morfológicas na US com o TO nas massas anexiais.

Não houve relação entre a idade e o *status* menopáusico da paciente com o tamanho e as características morfológicas ultrassonográficas das massas anexiais.

A relação entre achados da anamnese e do exame físico – dor em baixo ventre, massas palpáveis ou não e localização das massas anexiais (infra ou supra e supraumbilicais) – com as características morfológicas das lesões anexiais no exame ultrassonográfico, ficou muito prejudicada pelas perdas nas coletas dos dados.

Houve uma diferença significativa entre os grupos para a indicação da via cirúrgica. A relação do tamanho e das características morfológicas das massas anexiais no exame ultrassonográfico com a indicação da técnica cirúrgica (laparoscopia ou laparotomia) mostra que a proporção de indicações para laparotomia

aumenta conforme progredimos nos grupos. O risco da ruptura capsular da lesão durante o procedimento cirúrgico não demonstrou diferença significativa entre os grupos.

A estratificação das massas anexiais em grupos de acordo com seu tamanho e características morfológicas é um bom método para avaliação pré-operatória, sabendo-se que nas lesões císticas septadas ou com componentes sólidos maiores de 10 cm, a concordância do TO com o AP-conv é moderada. Nesses casos o patologista e o cirurgião deverão estar atentos para um diagnóstico correto e um planejamento adequado do tratamento, evitando, com isso, o subtratamento ou o sobretratamento da paciente.

8 Anexo

FICHA DE COLETA DE DADOS

Registro HCPA:

Número da Paciente na pesquisa:

Data de Nascimento:

Data da Primeira Consulta:

Medidas antropométricas (peso e altura):

Anamnese da paciente:

- Paridade
- Uso de anovulatórios
- Dor em baixo ventre
- Estatus menopausal
- História familiar ou pessoal de câncer de mama e/ou ovário
- História de Síndromes familiares malignas
- História prévia de procedimentos cirúrgicos

Exame físico da paciente:

- Tamanho, localização, mobilidade e características da lesão

Exame de imagem:

- Características da lesão, tamanho, presença de septos, tipo de septos, presença de componentes sólidos, calcificações, bilateralidade da lesão, presença de ascite, presença de implantes abdominais, características da lesão ao Doppler

Exames laboratoriais no momento da avaliação inicial:

- Ca 125, HCG, LDH, CEA, alfa-feto proteína

Procedimento cirúrgico:

- Tempo cirúrgico, técnica cirúrgica, ruptura ou não da cápsula tumoral durante o procedimento e conduta cirúrgica (oofaroplastia, ooforectomia uni ou bilateral, pan histerectomia, estadiamento ou citorredução)

Tipo histológico da lesão no TO:

Tipo histológico, grau histológico e diferenciação no exame anatopatológico convencional:

Tamanho da lesão:

Tratamento adjuvante: