

Doenças malignas ovarianas: importância atual da ultrassonografia no rastreamento e manejo terapêutico

Ovarian malignancies diseases: current importance of ultrasonography in screening and therapeutic management

Jailson Costa Lima¹
Francisco Mauad Filho²
Wellington de Paula Martins³
Luís Guilherme Carvalho Nicolau¹
Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta⁴
Daniela de Abreu Barra⁴
Fernando Marum Mauad⁵

Palavras-chave

Neoplasias ovarianas
Ultrassonografia
Ovário

Keywords

Ovarian neoplasms
Ultrasonography
Ovary

Resumo

A ultrassonografia transvaginal é um método largamente utilizado na prática ginecológica, associada à história clínica, exame físico e marcadores tumorais, em especial a dosagem de CA-125, na propeidética ovariana. As neoplasias malignas ovarianas possuem caráter mundial, distribuindo-se em todas as faixas etárias, em especial na pós-menopausa. Têm grande impacto na morbi-mortalidade dessas pacientes, por ser considerada uma patologia “silenciosa”, de difícil detecção precoce. Há um crescente interesse, nos últimos anos, na tentativa de melhorar o diagnóstico e prognóstico nessa doença. Nesta atualizada revisão de literatura, apresentam-se graus de evidências científicos quanto à importância da ultrassonografia como método de rastreamento, na programação cirúrgica adequada e, o estudo Doppler e tridimensional das massas anexiais.

Abstract

A transvaginal ultrasound is a method widely used in gynecological practice, associated with the clinical history, physical examination and tumor markers, especially serum CA-125 in ovarian workup. The ovarian malignancies have a global character, distributed in all age groups, especially in postmenopausal women. Have great impact on morbidity and mortality of these patients, because it is considered as a “silent” disease, difficult to detect early. There is a growing interest in recent years in an attempt to improve the diagnosis and prognosis in this pathology. In this present literature review there are some degrees of scientific evidence about the importance of ultrasound as a screening method in planning adequate surgical and Doppler and three of adnexal masses.

¹ Pós-graduando (Mestrado) do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP); Professor da Escola de Ultrassonografia de Ribeirão Preto (EURP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

² Doutor em Medicina; Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP); Professor da EURP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³ Doutor em Medicina; Médico contratado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP); Professor da EURP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁴ Mestre em Medicina; Pós-graduando (Doutorado) do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP); Professor da EURP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁵ Pós-graduando (Mestrado) do Departamento de Clínica médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP); Professor da EURP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Jailson Costa Lima – Rua Quintino Bocaiuva, 51 – apartamento 111 – CEP 14015-160 – Centro – Ribeirão Preto (SP), Brasil – E-mail: jailsoncostalima@hotmail.com

Introdução

As doenças malignas ovarianas apresentam grande relevância como um problema de saúde mundial. São responsáveis por elevado número de internações hospitalares e intervenções cirúrgicas, principalmente no menacme e na pós-menopausa. Embora tenha havido avanço alcançado nos métodos diagnósticos e terapêuticos, houve pouca ou nenhuma mudança das taxas de sobrevida e mortalidade dessa neoplasia¹. Há um crescente interesse em encontrar um método propedêutico capaz de detectar precocemente o câncer ovariano, com o intuito de melhorar o prognóstico das pacientes afetadas, assim como estabelecer a terapêutica ideal². Comumente, mulheres são diagnosticadas em estágio III e IV da doença, com cerca de 27 e 16% de sobrevida em cinco anos, respectivamente^{3,4}.

Fatores epidemiológicos, anamnese, achados físicos, ultrassonografia (US) e marcadores sorológicos tumorais (CA-125) são utilizados em conjunto na tentativa diagnóstica dos tumores malignos ovarianos. A US, por ser uma propedêutica não-invasiva e de custo acessível, tem sido largamente estudada, com o intuito de estabelecer o seu real valor no rastreamento e na predição para as doenças malignas dos ovários, seja na modalidade bidimensional (2D), tridimensional (3D), com Doppler colorido ou de amplitude.

A presente revisão foi realizada com o objetivo de avaliar a importância da ultrassonografia no rastreamento, no diagnóstico, na programação cirúrgica adequada e no prognóstico das doenças malignas ovarianas. Serão apresentadas, aqui, as atuais evidências e recomendações para a prática clínica ginecológica.

Os principais bancos de dados disponíveis foram pesquisados (Medline/PubMed), selecionando-se as publicações dos últimos cinco anos, por meio das seguintes palavras-chave: “*ovarian neoplasm*”, “*ultrasonography*”, “*ovary*”. Inicialmente, foram avaliados os artigos de revisão, num total de 79 publicados na língua inglesa, e as referências mais relevantes destes foram revistas e incluídas na revisão atual. Para análise dos níveis de evidência e dos graus de recomendação, foram utilizados os critérios do *Oxford Center for Evidence-based Medicine (2001)*.

Rastreamento: US e CA-125

O câncer ovariano é uma entidade nosológica com diagnóstico pré-sintomático difícil, história natural e etiologia pouco conhecida e de elevada morbidade e mortalidade. Essas características impulsionam os pesquisadores na busca de métodos diagnósticos e de rastreamento⁵(D).

Estudo prospectivo randomizado e duplo-cego avaliou mulheres entre 55 e 74 anos de idade sobre a redução da morbimortalidade do câncer ovariano na utilização de rastreamento com ultrassonografia transvaginal e dosagem de CA-125, marcador sérico de neoplasia maligna ovariana. Um total de 30.630 mulheres receberam, pelo menos, uma avaliação de rastreamento no período de quatro anos; a outra metade das mulheres tiveram cuidados ginecológicos de rotina, porém não fizeram avaliação ultrassonográfica ou CA-125. Observou-se que o valor preditivo positivo de diagnóstico de câncer invasivo ovariano do CA-125 foi maior que o da ultrassonografia, mas globalmente a predição dos dois métodos isolados foi similar. Durante o estudo, 89 pacientes foram diagnosticadas com câncer ovariano. No entanto, apenas 67% foram detectadas no rastreamento, sendo cerca de 80% destas em estágios da doença avançado (III/IV), ou seja, não interferindo no prognóstico de morbi-mortalidade. Dessa forma, esse estudo mostra que até o presente momento a população geral não se beneficia do rastreamento ecográfico e CA-125 para neoplasia maligna de ovário⁵(A).

Em outro grande estudo randomizado em mulheres pós-menopausadas entre 1985 e 1999, que incluiu grupo com rastreamento com ecografia transvaginal e dosagem de CA-125 (n=41.688) e um grupo controle sem intervenção (n=40.799), não houve diferença significativa na detecção de câncer ovariano precoce em mulheres pós-menopausadas⁶(A).

A taxa de detecção de neoplasias malignas com esses métodos de rastreamento, em estágio precoce, não é significativa. Até o presente momento, não há evidências de que a combinação dessas propedêuticas ou forma isolada possa ser útil no diagnóstico precoce, com impacto significativo na morbi-mortalidade. Desse modo, a melhor estratégia de rastreamento, seja na população geral ou de alto risco, ainda não está estabelecido⁶⁻¹⁰(A).

US: avaliação pré-operatória de massas anexiais

Frente a um achado de massa anexial, faz-se necessário um método capaz de auxiliar na diferenciação da neoplasia benigna e maligna ovariana, com o intuito de definir a terapêutica cirúrgica adequada. No caso de tumores benignos, uma cirurgia mais conservadora, principalmente por via laparoscópica é preferível. No entanto, nos malignos o planejamento pré-operatório torna-se essencial para o tratamento¹⁰⁻¹¹(B).

O resultado final do tratamento do câncer ovariano é melhor quando o oncologista ginecológico realiza o procedimento ao se comparar com o ginecologista geral. Consequentemente, pacientes

bem selecionados, quanto à suspeita de malignidade, devem ser referenciados aos oncologistas ginecológicos. Tornam-se, assim, necessários os critérios a serem considerados na avaliação das massas anexiais¹²⁻¹³(B).

Existem várias publicações sobre métodos de escore para definição de probabilidade de malignidade de uma lesão anexial, tendo como características a avaliação da US 2D e Doppler: volume tumoral, acometimento bilateral, presença de septos ou vegetação e índice de resistência intra-tumoral $\leq 0,6$, associando à dosagem sérica do CA-125 ≥ 35 U/mL. Os valores de especificidade e sensibilidade variam de 68 a 83% e 86 a 91%, respectivamente, de acordo com os critérios de cada autor¹⁴⁻¹⁷(B).

O índice de risco de malignidade, descrito por Jacobs na década de 1990, representa o produto da dosagem do nível sérico do CA-125 pela avaliação ultrasonográfica (expressado em 0, 1 ou 3) e o “status” menopausal (1 se pré-menopausa e 3, se pós-menopausa), tendo como limite normal abaixo de 200, com sensibilidade de 85% e especificidade de 97%. Com o passar dos anos, outros autores reformularam esse índice, aumentando o risco para as pacientes na pós-menopausa e acrescentando o estudo Doppler das massas ovarianas. Esses estudos tiveram uma variação de 60 a 91% para a sensibilidade e 74 a 93%, de especificidade¹⁸⁻¹⁹(B).

Há vários modelos de predição de malignidade na avaliação das massas anexiais, apresentando, na grande maioria, sensibilidade e especificidade aceitáveis. Um método de escore simples, como o descrito por Jacobs, parece ser muito acurado, sendo útil na prática clínica e, deve ser utilizado na avaliação pré-operatória dessas pacientes, oferecendo uma melhor conduta clínica. A triagem ultrasonográfica das mulheres com massa anexial persistente é efetiva na seleção da cirurgia apropriada¹⁸⁻²⁰(B).

US 3d e doppler

O Doppler colorido e de amplitude podem ser usados na avaliação das massas ovarianas. Aumento no fluxo sanguíneo central nas massas sólidas é sugestivo de malignidade, lesões benignas tendem a ter vascularização periférica, sendo analisado o padrão qualitativo vascular²¹. O “cut off” estabelecido em

estudo prospectivo foi de 0,5 para o índice de resistência (IR) e 0,6 para o de pulsatilidade (IP), tendo valor preditivo positivo de 55 e 64,8%, respectivamente. Porém, apenas 46% para IR, e 30,7% para IP, de especificidades²²(B).

Um estudo prospectivo, envolvendo 143 mulheres com diagnóstico de neoplasia ovariana cístico-sólida ou sólida com vascularização, realizou avaliações com US 2D, US 2D com Doppler e US 3D com Doppler de amplitude. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada nos valores do IR, IP e pico de velocidade sistólica entre tumores benignos e malignos. Entretanto, os índices de vascularização avaliados pelo 3D foram significativamente maiores nos tumores malignos, reduzindo a taxa de falso-positivos em cerca de 30% do método bidimensional, parecendo ser, até o presente momento, um método útil nessa avaliação²³(B).

Considerações finais

As evidências atuais demonstram não haver subsídios para a indicação dessa propedêutica como forma de rastreamento da população geral para diagnóstico de neoplasia maligna ovariana. Assim como, a associação com a dosagem do CA-125 sérico não beneficia esta população(A). No entanto, a US mostra-se uma propedêutica importante no planejamento cirúrgico das pacientes com achado de massa anexial, selecionando através de escores ecográficos os grupos de maior ou menor risco, sendo efetiva na seleção da cirurgia apropriada e, possivelmente, no prognóstico da paciente(B). Valores de IR e IP não foram estabelecidos na diferenciação de tumor benigno e maligno ovariano. Mas, a avaliação Doppler de amplitude pela US 3D parece reduzir as taxas de falso-positivos para malignidade nas lesões anexiais cístico-sólidas ou sólidas vascularizadas²³⁻²⁵(B).

Dessa forma, a US constitui um método de diagnóstico e seguimento importante na avaliação das neoplasias ovarianas, devido à larga difusão, metodologia não-invasiva e custo acessível, consolidando-se como método essencial na prática ginecológica. Entretanto, estudos de maior força de evidência são necessários para definição da aplicabilidade do Doppler e da ecografia 3D nas neoplasias malignas ovarianas.

Leituras suplementares

1. Bast RC Jr, Brewer M, Zou C, Hernandez MA, Daley M, et al. Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible? *Recent Results Cancer Res.* 2007;174(1):91-100.
2. O'Rourke J, Mahon SM. A comprehensive look at the early detection of ovarian cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2003; 7(1):41-7.
3. Engel J, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Kerr J, Kuhn W, Diebold J, et al. Moderate progress for ovarian cancer in the last 20 years: prolongation of survival, but no improvement in the cure rate. *Eur J Cancer* 2002; 38(18): 2435-45.
4. CruK. UK Ovarian cancer survival statistics. [página da internet]. [Acesso em: 15, Nov, 2008]. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/ovary/survival/>.

5. Mutch DG. Ovarian cancer: to screen or not to screen. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(4):772-4.
6. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327-40.
7. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(3):414-420.
8. Menon U, Jacobs IJ. Recent developments in ovarian cancer screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12(1):39-42.
9. Dorum A, Heimdal K, Lovslett K, Kirstensen G, Hansen LJ, Sandvei R, et al. Prospectively detected cancer in familial breast/ovarian cancer screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(10):906-11.
10. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(2):170-7.
11. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(24):3621-7.
12. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, Franchi M, Tateo S, Zanetta G, Scarfone G, Giurgea L, Timmers P, Coens C, Pecorelli S; EORTC-ACTION collaborators. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(2):113-25.
13. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 105(3):801-12.
14. ACOG Committee on Gynecologic Practice. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 87(3): 237-9.
15. Berlanda N, Ferrari MM, Mezzopane R, Boero V, Grijuela B, Ferrazzi E, et al. Impact of a multiparameter, ultrasound-based triage on surgical management of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:181-5.
16. Daponte A, Stergioti E, Messinis IE. Risk scoring for adnexal masses and endoscopic management. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96:42-3.
17. Ferrazzi E, Lissoni AA, Dordoni D, Trio D, Redaelli L, Rusconi C, et al. Differentiation of small adnexal masses based on morphologic characteristics of transvaginal sonographic imaging: a multicenter study sonographic imaging: a multicenter study. *J Ultrasound Med.* 2005; 24(11):1467-73.
18. Romagnolo C, Trivella G, Bonacina M, Fornale M, Maggino T, Ferrazzi E. Preoperative diagnosis of 221 consecutive ovarian masses: scoring system and expert evaluation. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27(5):487-9.
19. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obst. Gynecol.* 2009; 113(2):384-94.
20. Alcázar JL, Royo P, Jurado M, Mínguez JA, Garcia-Manero M, Laparte M, et al. Triage for surgical management of ovarian tumors in asymptomatic women: assessment of an ultrasound-based scoring system *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32:220-5.
21. Shaaban A, Rezvani M. Ovarian cancer: detection and radiologic staging. *Clin Obstet Gynecol.* 2009; 52(1):73-93.
22. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Amey L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:681-90.
23. Alcázar JL, Rodríguez D. Three-dimensional power Doppler Vascular sonographic sampling for predicting ovarian cancer in cystic-solid and solid vascularized masses. *J Ultrasound Med.* 2009; 28:275-81.
24. Testa AC, Ajossa S, Ferrandina G, Fruscella E, Ludovis M, Malaggesse M, et al. Does quantitative analysis of three-dimensional power Doppler angiography have a role in the diagnosis of malignant pelvic solid tumors? A preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 67-72.
25. 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.* 2005; 192:401-6.