



PAOLA BERTOLOTTI CARDOSO PINTO

**CARCINOMAS MUCINOSOS NO
OVÁRIO:** caracterização macroscópica,
histológica e imunoistoquímica para o diferencial
entre tumores primários e metastáticos

**CAMPINAS
2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

Paola Bertolotti Cardoso Pinto

**CARCINOMAS MUCINOSOS NO OVÁRIO:
CARACTERIZAÇÃO MACROSCÓPICA, HISTOLÓGICA E
IMUNOISTOQUÍMICA PARA O DIFERENCIAL ENTRE
TUMORES PRIMÁRIOS E METASTÁTICOS**

Orientadora: Profa. Dra. Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade

Coorientadora: Profa. Dra. Sophie Francoise Mauricette Derchain

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Doutora em Ciências Médicas, área de concentração: Anatomia Patológica.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE
DEFENDIDA PELA ALUNA PAOLA BERTOLOTTI CARDOSO
PINTO E ORIENTADA PELA PROFA.-DRA. LILIANA
APARECIDA LUCCI DE ANGELO ANDRADE.

Assinatura da Orientadora

CAMPINAS
2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P658c Pinto, Paola Bertolotti Cardoso, 1976-
Carcinomas mucinosos no ovário : caracterização macroscópica, histológica e imunoistoquímica para o diferencial entre tumores primários e metastáticos / Paola Bertolotti Cardoso Pinto. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade.
Coorientador: Sophie Francoise Mauricette Derchain.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias ovarianas. 2. Adenocarcinoma mucinoso. 3. Metástase neoplásica. 4. Imunoistoquímica. I. Andrade, Liliana Aparecida Lucci De Angelo, 1951-. II. Derchain, Sophie Françoise Mauricette, 1959-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Mucinous carcinomas in the ovary : macroscopic, histologic and immunohistochemical characterization for the differential diagnosis of primary or metastatic tumors

Palavras-chave em inglês:

Ovarian neoplasms
Adenocarcinoma, Mucinous

Neoplasm metastasis

Immunohistochemistry

Área de concentração: Anatomia Patológica

Titulação: Doutora em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade [Orientador]

Rozany Mucha Dufloth

João Norberto Stavale

André Deeke Sasse

Julio Cesar Teixeira

Data de defesa: 02-12-2013

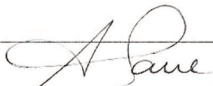
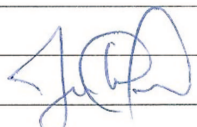
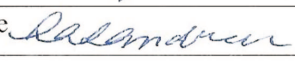
Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Banca examinadora de Tese de Doutorado

Paola Bertolotti Cardoso Pinto

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade

Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Sophie Françoise Mauricette Derchain

Membros:	
Professor (a) Doutor (a) Rozany Mucha Dufloth	
Professor (a) Doutor (a) João Norberto Stavale	
Professor (a) Doutor (a) André Deeke Sasse	
Professor (a) Doutor (a) Julio Cesar Teixeira	
Professor (a) Doutor (a) Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade	

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 02/12/2013

A meus avôs Misael Cardoso Pinto Filho (*in memoriam*) e Douglas Bertolotti (*in memoriam*), que com sua história de vida me ensinaram a sempre lutar pelos meus sonhos.

A meus pais, Misael Cardoso Pinto Neto e Tania Maria Bertolotti Cardoso Pinto, pelo apoio incondicional e por acreditar sempre em minhas escolhas, mesmo que para isso eu tivesse de estar ausente em alguns momentos.

A meu amado, Rodrigo Gonçalves, pela inspiração, confiança e suporte de todos os dias.

A minha irmã, Andrea Bertolotti Cardoso Pinto e meu cunhado Nelson Gonçalves pelos conselhos e pela força.

A minhas sobrinhas, Julia e Lais Cardoso Pinto Dias, que com graça e alegria permitiram que esse caminho, até o final, fosse menos árduo.

A meus pacientes, que são a motivação de minhas escolhas profissionais e busca por me aprimorar sempre.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a conclusão deste trabalho.

A minha querida orientadora, Dra. Liliana, quem eu admiro e respeito muito, não somente pelos ensinamentos, que não foram poucos, desde a graduação, iniciação científica e, agora, a pós-graduação, mas principalmente, pela honra de conviver com uma profissional de tamanha excelência, pela paciência, palavras de carinho, confiança e conforto em tantos momentos.

A minha coorientadora, Dra. Sophie, que também participou de momentos importantes e cruciais da minha graduação, iniciação científica e pós-graduação e sempre foi, para mim, um exemplo de profissional, pesquisadora e mestre.

À toda equipe do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, principalmente as funcionárias Maria José, Maria do Carmo, Beth, a equipe do blocário e do laminário e as técnicas do laboratório de imunoistoquímica, Luzia e Cláudia.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital de Clínicas da Unicamp, à funcionária Rogéria, responsável pelo arquivo médico do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher – CAISM.

À estatística Sirlei Siani.

A toda minha amada família, que sempre me apoiou, acreditou nas minhas escolhas e esteve a meu lado.

A meu adorado Rodrigo, com quem sempre pude contar e sempre me incentivou, inspirou e não me deixou esmorecer dando forças para eu chegar ao final de mais esta etapa.

RESUMO

Os carcinomas mucinosos do ovário são raros e representam apenas 3% dos carcinomas. Diante deste diagnóstico, é preciso descartar a possibilidade de metástase para o ovário, principalmente de neoplasia primária do trato gastrointestinal. Apesar de a avaliação morfológica, macro e microscópica e de as reações imunoistoquímicas contribuírem para o diagnóstico diferencial, existem casos de difícil diferenciação. Um algoritmo para separar os carcinomas mucinosos primários dos metastáticos no ovário foi proposto na literatura e determina que são metastáticos os tumores bilaterais ou unilaterais menores que 13cm, classificando as neoplasias com acurácia de quase 90%. **Objetivos:** comparar os aspectos macro e microscópicos aliados à avaliação imunoistoquímica para a diferenciação entre tumores mucinosos primários e metastáticos no ovário, avaliando a acurácia do algoritmo nos casos, os dados clínicos e sua evolução. **Métodos:** Todos os laudos de tumores mucinosos envolvendo o ovário, dos arquivos do Laboratório de Anatomia Patológica da UNICAMP no período de 1994 a 2009, foram compilados. Feita revisão dos prontuários com descrição dos dados clínicos, evolução das pacientes, revisão de lâminas para avaliação de dados histopatológicos e seleção dos blocos de parafina para a construção de microarranjo de tecidos, sendo realizadas as reações imunoistoquímicas para: CK7, CK20, β -catenina, WT-1, CDX-2, Dpc-4, CA125, RE e RP. **Resultados:** dos 76 casos selecionados, 35 eram carcinomas mucinosos primários do ovário, 33 eram metastáticos e em oito casos o primário não foi definido, sendo excluídos da análise estatística. A sobrevida média foi maior nos primários (65 x 35 meses; $p < 0.0001$). A acurácia do algoritmo foi de 82,1%. A maioria dos metastáticos originou-se do cólon ou reto (54%). Dos primários, 85% eram unilaterais >13 cm; e, dos metastáticos, 61% eram bilaterais e 18% unilaterais <13 cm. Entre as características histológicas, êmbolos carcinomatosos e ausência de gradiente morfológico foram mais observados nos metastáticos. Na análise bivariada dos marcadores, apenas CK7, CK20 e CDX2 mostraram diferenças significantes entre os grupos, entretanto houve recorrente

sobreposição de resultados. Após análise multivariada foram selecionados: gradiente histológico e CK7 para formação de um novo algoritmo que definiu, com acurácia de 91%, que um tumor é metastático quando apresenta qualquer um dos aspectos: bilateralidade; unilateralidade com diâmetro <13cm; ausência de gradiente histológico; ou gradiente histológico presente com falta de expressão do CK7. **Conclusão:** tanto o algoritmo como as reações imunoistoquímicas e os aspectos morfológicos são úteis no diagnóstico diferencial entre primário e metastático, porém não há nenhum dado discriminatório; e, em alguns casos, somente a análise com equipe multidisciplinar pode definir o primário, reconhecendo as peculiaridades deste diagnóstico desafiador.

ABSTRACT

Primary ovarian mucinous carcinomas are uncommon and the most important differential is metastatic adenocarcinoma, mainly from gastrointestinal origin. Besides immunohistochemical profile, an algorithm determines, with a high accuracy, that unilateral and >13cm tumors are primary carcinomas and all the others, metastasis. **Objective:** to describe clinical and histopathological aspects of mucinous carcinomas, assessing the algorithm accuracy and immunohistochemical markers contributory to diagnosis. **Methods:** 76 mucinous carcinomas from our files (1994-2009) were revised; immunohistochemical reactions for CK7, CK20, Ca125, hormonal receptors (ER, PR), WT1, SMAD4, β -catenin, CDX2 were performed by TMA. **Results:** 35 were ovarian primary tumors (group 1), 33 were metastasis (group 2). In eight cases the primary was not identified, which were excluded from statistic analysis. Most of the metastasis were from colorectal cancer (54%). Mean survival differed between the groups (65X35 months; $p<0.0001$). Agreement with the algorithm was 82.1%. In group 1, 85% were unilateral >13cm; in group 2, 61% were bilateral and 18% unilateral tumors <13cm. Different from group 1, common features in group 2 were vascular invasion and tumors without histological gradient. Bivariate analysis pointed out CK7, CK20 and CDX2 as main markers to distinguish both groups, but overlapping of the results was observed. After multivariate analysis, two aspects were selected: histological gradient and CK7; a new algorithm was designed and established with an accuracy of 91%, that a mucinous carcinoma is metastatic to the ovary when it shows one of the aspects: bilateral, or unilateral and <13cm, or without histological gradient, or presence of histological gradient but CK7 is negative. **Conclusion:** algorithm and immunohistochemistry are useful, but there is no gold-standard marker. In some cases, only multidisciplinary evaluation can achieve reliable anatomo-clinical diagnosis in this challenging situation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise do algoritmo no diferencial entre primários e metastáticos na amostra com n =67	60
Tabela 2 – Descrição dos 12 casos discordantes do algoritmo avaliado segundo lateralidade, volume do tumor e sítio de origem	60
Tabela 3 – Carcinomas mucinosos bilaterais metastáticos para o ovário concordantes com o algoritmo, mas com diâmetro acima de 13cm	61
Tabela 4 – Sítio primário dos carcinomas mucinosos metastáticos para o ovário.	61
Tabela 5 – Comparação da expressão dos marcadores entre os grupos	65
Tabela 6 – Expressão do perfil CK7/CK20/CDX2 nos carcinomas primários e metastáticos	66
Tabela 7 – Grau histológico em relação aos grupos de estudo	68
Tabela 8 – Características histopatológicas nos carcinomas primários e metastáticos	70
Tabela 9 – Análise multivariada incluindo todas as variáveis analisadas para distinção entre metastáticos x primários por meio de regressão múltipla	71
Tabela 10 – Análise multivariada incluindo as variáveis de microscopia analisadas para distinção entre metastáticos x primários por meio de regressão múltipla	72
Tabela 11 – Análise multivariada incluindo as reações de imunoistoquímica para distinção entre metastáticos x primários por meio de regressão múltipla	72
Tabela 12 – Análise do Algoritmo 2 considerando gradiente histológico, CK7 e êmbolos no diferencial entre primários e metastáticos	73
Tabela 13 – Análise do Algoritmo 3 considerando bilateralidade, tamanho, gradiente histológico e CK7 no diferencial entre primários e metastáticos com n = 67 *	74
Tabela 14 – Comparação dos dados de sensibilidade, especificidade e acurácia, do algoritmo proposto pela literatura x Algoritmo 3, bem como seus intervalos de confiança	75
Tabela 15 – Distribuição dos tumores primários e metastáticos de acordo com o IMC	76
Tabela 16 – Distribuição dos casos em relação à menopausa	76
Tabela 17 – Relação entre os sintomas relatados e os grupos estudados	77
Tabela 18 – Marcadores séricos Ca125 e CEA em relação aos grupos de tumores	78
Tabela 19 – Estádio cirúrgico-patológico dos carcinomas primários do ovário (n=33)	79

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estádio das neoplasias epiteliais do ovário segundo a FIGO	41
Quadro 2 – Anticorpos utilizados e detalhes da reação imunoistoquímica	47
Quadro 3 – Leitura e quantificação das reações imunoistoquímicas	49
Quadro 4 – Descrição dos carcinomas metastáticos de primário indeterminado ..	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Algoritmo para diferenciação entre carcinomas mucinosos primários e metastáticos do ovário segundo características macroscópicas	42
Figura 2 – Esquema de seleção dos laudos	57
Figura 3 – Reações imunoistoquímicas. A) Ca125 positivo em primário da vesícula biliar; B) β -catenina positiva em primário do cólon; C) Ca125 positivo em primário do ovário; D) DPC4 positivo em primário do ovário; E) RP positivo 4+ em primário do ovário; F) RE positivo 4+ em primário gástrico; G) CK20 positivo difuso em primário do ovário; H) CDX2 positivo em primário do ovário; I) CK7 positivo difuso em primário da vesícula biliar.....	64
Figura 4 – Expressão do perfil CK7/CK20/CDX2. A) CK7+/CK20-/CDX2- em carcinoma primário da vesícula biliar; B) CK7-/CK20+/CDX2+ em carcinoma primário do ovário, sugerindo metástase intestinal; C) CK7+/CK20-/CDX2- em carcinoma mucinoso primário do ovário.....	67
Figura 5 – Histológico dos carcinomas mucinosos	68
Figura 6 – Caracteres histológicos analisados: A) gradiente histológico; B) necrose suja; C) muco extracelular dissecando o estroma; D) invasão expansiva; E) invasão infiltrativa; F) Invasão por células isoladas; G) células em anel de sinete; H) êmbolos carcinomatosos.....	69
Figura 7 – Algoritmo por árvore de decisão utilizando as variáveis gradiente histológico e CK7	73
Figura 8 – Comparação dos valores de sensibilidade, especificidade e acurácia, bem como intervalos de confiança 95% entre o algoritmo da literatura e o Algoritmo 3 (literatura + multivariada)	75
Figura 9 – Diferenças na sobrevida global das pacientes com carcinoma mucinoso primário e metastático no ovário	81

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC – Complexo Avidina-Biotina Peroxidase

APC – Adenomatose Poliposa Colônica

BRAF - *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B* - proto-oncogene B-Raf, produtor proteína quinase serina/treonina.

Ca 125 – Antígeno Carbohidrato 125

Ca 19.9 – Antígeno Carbohidrato 19.9

CDX2 - *Caudal Type Homeobox 2*

CEA – *Carcino embriogenic antigen* – Antígeno Cárcino-Embrionário

CK7 – Citoqueratina 7

CK20 – Citoqueratina 20

CTNNB1 - *Catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa [Homo sapiens (human)]* – gene que codifica a betacatenina

Dir – direito

DPC4 – *deleted in pancreatic carcinoma 4*

Esq – esquerdo

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

H&E ou HE – Hematoxilina / eosina

HER-2 – Receptor relacionado com o receptor de fator de crescimento epidérmico
2

HPV – *Human Papiloma Virus* – papiloma vírus humano

IMC – Índice de Massa Corpórea

INCA – Instituto Nacional do Câncer

OMS – Organização Mundial de Saúde

MADH4 – *SMAD human*

MSI-H – Instabilidade de microssatélites

MUC2 – Mucina 2

PBS – Tampão fosfato-salino ou *phosphate buffered saline*

RE – Receptor de estrógeno

RP – Receptor de progesterona

SMAD4 - *mothers against DPP – decapentaplegic homolog 4 (Drosophila)*

TMA – *Tissue microarray* – Microarranjo de tecidos

Vs - *versus*

WT1 – *Wilms Tumor supressor gene 1* – produtor da proteína Wilms tumor

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
1.1	Apresentação clínica, macro e microscopia	29
1.2	Algoritmo.....	30
1.3	Imunoistoquímica.....	31
1.4	Microarranjo de tecidos ou <i>tissue microarray</i> (TMA)	36
2	OBJETIVOS	37
2.1	Geral	37
2.2	Específicos.....	37
3	SUJEITOS E MÉTODOS	39
3.1	Desenho	39
3.2	Tamanho amostral.....	39
3.3	Variáveis e conceitos	39
3.3.1	Variáveis demográficas e referentes à paciente	40
3.3.2	Variáveis referentes à doença	40
3.3.3	Apresentação inicial.....	41
3.3.4	Tratamento e evolução	43
3.4	Seleção dos sujeitos	44
3.5	Tratamentos, técnicas, testes e/ou exames	45
3.5.1	Diagnóstico histológico	45
4	ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	53
5	ÓRGÃO FINANCIADOR.....	55
6	RESULTADOS.....	57
6.1	Determinação da amostra.....	57
6.2	Avaliação do algoritmo, aspectos macroscópicos, lateralidade e tamanho	59
6.3	Análise imunoistoquímica.....	63
6.3.1	Expressão dos marcadores nos carcinomas metastáticos	63
6.3.2	Expressão dos marcadores nos carcinomas primários do ovário.....	64
6.4	Análise microscópica – avaliação dos dados histopatológicos.....	67
6.5	Análise multivariada.....	70
6.6	Avaliação de dados clínicos retirados da revisão dos prontuários	75
7	DISCUSSÃO	83
8	CONCLUSÃO	99
9	REFERÊNCIAS.....	101
10	APÊNDICE 1 – Ficha de coleta de dados	113
11	APÊNDICE 2 – Resumo e abstract do artigo científico da autora	119

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias de ovário são pouco frequentes e apresentam muitos tipos histológicos, contudo, constituem um grupo de lesões cujo diagnóstico precoce é difícil de ser feito, com baixo potencial de cura entre os tumores ginecológicos (1). Dentro do aparelho genital feminino, a incidência do câncer de ovário só é menor que do carcinoma do colo de útero e do endométrio, sendo responsável por 6% de todos os cânceres que atingem as mulheres (2). No entanto, comumente é diagnosticado em estádios avançados ou tem comportamento persistente ou recorrente, responsável por grande número de casos fatais, representando quase metade das mortes por carcinoma do aparelho genital feminino (2-3).

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa para o ano de 2012 foi de 6.190 casos novos de câncer do ovário no Brasil com risco estimado de seis casos a cada 100.000 mulheres, e, à exceção dos tumores de pele não melanoma, o câncer do ovário seria o sétimo de maior incidência na maioria das regiões do país (4).

Em recente relato internacional, previram-se 225.000 casos novos de câncer do ovário associados a 140.000 óbitos no mundo no ano de 2008 (5), com risco estimado de 6,3 casos a cada 100.000 mulheres (4). Nos Estados Unidos, para o ano de 2008, os dados mostraram 21.650 diagnósticos e 15.520 óbitos por câncer de ovário, e, para o ano de 2009, incidência em torno de 12,7/100.000 mulheres, com mortalidade em torno de 8,2/100.000 mulheres (6).

Nas últimas décadas têm ocorrido aumento significativo nas taxas de sobrevida em cinco anos em decorrência de quimioterapia mais efetiva e avanços nas técnicas de cirurgia e tratamento de suporte (7). A sobrevida em cinco anos para todos os estádios e tipos histológicos em conjunto vem crescendo e teve, nos Estados Unidos, aumento significativo em dois períodos avaliados: de 37%, entre 1974-1976, para 52%, entre 1992-1998 ($p < 0,05$) (7).

Os tumores ovarianos são, na maioria dos casos, oligossintomáticos, até atingir grandes volumes, justificando estádios mais avançados no diagnóstico (2). Os sintomas mais comuns são aumento do volume abdominal e dor, além de queixas urinárias ou intestinais associadas à compressão e sangramento abdominal ou vaginal decorrentes de invasão.

Segundo a classificação internacional de tumores da Organização Mundial de Saúde (OMS), com base nas características clínicas e histopatológicas, as neoplasias de ovário podem ser divididas em três categorias de acordo com a célula de origem: 1) do epitélio de superfície e do estroma, 2) de células germinativas e 3) derivados dos cordões sexuais (8-9). Além disso, sabe-se que cerca de 10% dos tumores malignos do ovário são metastáticos (10), o que confere comportamento clínico, prognóstico e tratamento completamente diferenciado. Estima-se que a metástase oriunda de sítios não ginecológicos seja onze vezes mais comum que aquela originada nos órgãos do trato genital feminino, sendo os adenocarcinomas do trato gastrointestinal mais comuns (11-14). Além disso, muitas ocorrências de metástase para os ovários são de origem indeterminada, e, em alguns casos, o acometimento ovariano metastático pode ser a primeira manifestação de um tumor primário oculto (7,15-16).

A maior incidência dos carcinomas de ovário ocorre em mulheres acima dos 40 anos. Entre os tipos histológicos mais comuns de carcinoma se encontram os serosos, os endometrioides e os mucinosos (2).

A embriologia do aparelho genital feminino é de extrema relevância no entendimento da histogênese das várias neoplasias do ovário, na avaliação da morfologia e na expressão de diferentes marcadores (17). Os tumores epiteliais são mais comuns e responsáveis por cerca de 90% das neoplasias malignas ovarianas (2).

Do ponto de vista embriológico, a via de patogênese dos carcinomas está associada à invaginação e à fusão do epitélio de revestimento celômico que forma os ductos müllerianos, que penetram na pelve e se fundem com o seio

urogenital para formar as tubas uterinas, o útero e o terço superior da vagina. Dessa forma, todo o mesotélio que reveste a superfície dos ovários deriva, em última análise, do epitélio celômico. Tal relação entre o mesotélio (ou peritônio pélvico) e o sistema mülleriano explica a histogênese de lesões benignas, como a endometriose, e malignas, como os carcinomas do ovário (2,18).

A teoria inicial e mais amplamente difundida sobre a origem dos tumores epiteliais do ovário consiste em sua relação com o mesotélio celômico e a capacidade de se diferenciar nos elementos celulares que se originam a partir dos ductos müllerianos, podendo resultar em neoplasias com vários tipos de epitélio: seroso (que se assemelha à tuba), endometriode (endométrio) e mucinoso (endocérvice). Assim, os chamados cistos de inclusão epitelial superficial do ovário que resultam da invaginação do mesotélio que reveste o ovário teriam a capacidade de diferenciar-se nos variados tipos epiteliais müllerianos e originar as várias neoplasias epiteliais (2).

Mais recentemente, novas teorias têm surgido para explicar a patogênese dos carcinomas do ovário. Estes estudos, avaliando diferentes características morfológicas, alterações genéticas e a expressão de distintos biomarcadores, têm proposto que os vários tipos histológicos epiteliais sejam entidades distintas, com vias de patogênese, comportamentos e quadros clínicos diferenciados (19-20). A literatura tem indicado que a origem de alguns tipos de carcinoma pode não estar no ovário, sendo determinadas alterações genéticas associadas a tipos histológicos específicos (21). Também tem sido proposto que o carcinoma seroso se origina a partir da porção distal da tuba na maioria dos casos; o carcinoma endometriode e o de células claras parecem crescer em focos de endometriose. A origem do carcinoma mucinoso primário do ovário ainda não está completamente elucidada, no entanto, estudos recentes indicam a relação com a região de junção tuboperitoneal (22).

Pelo estudo da expressão imunoistoquímica de vários marcadores, ficou caracterizado o perfil diferente das neoplasias epiteliais do ovário, o que

apoia a teoria de entidades separadas, com vias distintas de patogênese (23). O carcinoma seroso, tipo mais comum, frequentemente expressa os marcadores WT1, p53 e receptores de estrógeno; o carcinoma endometriode expressa receptores de estrógeno; o mucinoso não costuma expressar WT1, p53 e frequentemente é negativo para receptores de estrógeno. Esse distinto perfil de expressão também auxilia no diagnóstico diferencial nos casos em que a morfologia possa trazer dúvidas entre os diversos tipos histológicos (23).

É nesse cenário de heterogeneidade e controvérsia que se destacam os carcinomas mucinosos do ovário, cujo diagnóstico e vias de patogênese têm sido extensamente discutidos e revistos. Os tumores mucinosos primários do ovário estão entre as neoplasias de maior grau de dificuldade de diagnóstico entre os patologistas (24), além de representar problemas para o oncologista clínico, pois não respondem bem à terapia atualmente utilizada para carcinoma não mucinoso de ovário (24).

Estudos recentes têm demonstrado que, diferente do que se pensava, os carcinomas mucinosos primários do ovário são raros, correspondendo a cerca de 3% das neoplasias ovarianas, e devem ser diferenciados dos carcinomas mucinosos metastáticos no ovário, mais comuns, correspondendo de 8% a 10% do total (23,25-26).

Diante de um carcinoma mucinoso no ovário, é imperativo descartar a possibilidade de tratar-se de metástase ovariana, principalmente de neoplasia primária do trato gastrointestinal, como região colorretal, apêndice cecal, estômago, vesícula biliar e pâncreas. Além disso, mais raramente, metástases de adenocarcinomas do colo uterino, endométrio e até pulmão podem ser consideradas (23). O diagnóstico diferencial entre carcinoma mucinoso primário e metastático no ovário tem importantes implicações no tratamento e prognóstico das pacientes, sendo tema relevante tanto para a investigação do patologista como para a orientação do cirurgião e do oncologista, evitando tratamento equivocado (27).

A distinção entre os carcinomas mucinosos primários e os metastáticos para os ovários é, comumente, desafiadora não apenas no momento da abordagem cirúrgica, mas também para o diagnóstico patológico definitivo e na escolha de terapêuticas específicas (28). Essa dificuldade é conhecida e bem discutida em recente editorial de importante revista (24), em que o autor comenta que, diante de um carcinoma mucinoso, somente afirmaria ter certeza de concluir como primário do ovário se estivesse associado a um teratoma, a um tumor de Brenner ou de células de Sertoli e Leydig (24).

1.1 Apresentação clínica, macro e microscopia

Os carcinomas mucinosos primários do ovário se apresentam em mais da metade dos casos em estágio inicial (Estádio I) (10,29). São classicamente unilaterais e volumosos, com superfície externa lisa e raramente associados a doença extraovariana (30-31). Do ponto de vista histológico, apresentam mucina intracitoplasmática em quantidade variada, sendo que, em alguns casos, a mucina não é tão evidente, quando podem ser confundidos com carcinoma do tipo endometriode (23). A maioria apresenta células caliciformes, semelhantes ao epitélio intestinal, e mostra um espectro de alterações morfológicas, com áreas benignas de adenoma, de tumor mucinoso *borderline* do tipo intestinal e de adenocarcinoma no mesmo tumor. Esse gradiente morfológico se assemelha à tumorigênese com a sequência adenoma-carcinoma observada nos carcinomas colorretais (8,27).

Mais raramente, carcinomas mucinosos podem não apresentar células caliciformes, mas, sim, epitélio do tipo endocervical ou mülleriano; neste caso, diferentemente do tipo intestinal, podem ser bilaterais e frequentemente são associados à endometriose e a áreas de tumor mucinoso *borderline* do tipo endocervical (18).

Os carcinomas mucinosos primários do ovário apresentam mais comumente invasão estromal expansiva, com padrão confluyente de glândulas (glândulas lado-a-lado, sem estroma entre elas). Outros aspectos morfológicos mais observados nos carcinomas primários do ovário são: grande volume tumoral (>10cm), cápsula externa lisa sem implantes, padrão papilífero e nódulos murais (áreas sólidas na parede do cisto que podem conter componentes de carcinoma anaplásico ou sarcomatoide) (28,32-33).

Por outro lado, favorece o diagnóstico de carcinoma mucinoso metastático para os ovários a evidência de doença extraovariana ou estádios avançados, história concomitante ou prévia de carcinoma em outro local, tumor bilateral, lesões menores que 10cm, aspecto macroscópico multinodular, comprometimento macro ou microscópico da superfície externa do ovário por implantes ou mucina livre na superfície, padrão infiltrativo de invasão do estroma, infiltração por células isoladas ou células em anel de sinete, presença de mucina extracelular dissecando o estroma ovariano e conferindo padrão coloide, êmbolos carcinomatosos frequentes, neoplasia com pequenas glândulas ou túbulos e envolvimento do hilo (7,15-16,23,25,32).

Apesar de as características morfológicas sugerir uma ou outra entidade, elas não são exclusivas, de modo que é possível a uma lesão metastática exibir o gradiente de aspectos histológicos e lesões primárias se apresentar em estágio avançado ou com invasão do tipo infiltrativa, principalmente aquelas de mais alto grau histológico (28,33).

1.2 Algoritmo

Ante as dificuldades no diagnóstico diferencial entre carcinoma mucinoso primário e metastático no ovário, alguns estudos têm mostrado que a utilização de um algoritmo simples, que considera o tamanho do tumor e a

lateralidade, pode classificar a maioria desses carcinomas no exame intraoperatório (10,25,28,30), orientando o patologista e a conduta do cirurgião. De acordo com o primeiro algoritmo descrito (10), se o carcinoma mucinoso for bilateral ou unilateral e menor que 10cm de diâmetro, seria metastático; ao passo que, se for unilateral e maior que 10cm de diâmetro, seria primário do ovário. Com essa regra simples, os autores conseguiram diferenciar cerca de 80% desses carcinomas (10). Estudos posteriores mostraram que, em tumores com diâmetro de 12cm, 13cm ou 15cm, a acurácia do diagnóstico pode atingir valores maiores, como 86%, 87% e 89% respectivamente (25,28,30).

1.3 Imunoistoquímica

Muitos estudos com vários marcadores têm sido publicados na busca da melhor caracterização de carcinomas primários ou metastáticos. Existem alguns marcadores imunoistoquímicos que podem contribuir para o diagnóstico diferencial dos carcinomas mucinosos do ovário (10).

Pela maior frequência, deve-se excluir a possibilidade de metástase de carcinoma colorretal para o ovário, que pode ter aspecto mucinoso entre 4% e 11% dos casos (33) e, quando metastático, acomete os ovários em cerca de 30% (34). Algumas vezes, o adenocarcinoma colorretal também pode ser confundido com o carcinoma endometriode primário do ovário, quando as células não forem tão ricas em mucina (10).

As metástases ovarianas provenientes de carcinoma colorretal podem mimetizar lesões primárias por apresentar áreas com gradiente morfológico, semelhantes ao adenoma ou ao tumor *borderline*, além de os tumores poderem ser volumosos e císticos (34).

A maioria dos casos é geralmente submetida, na rotina diagnóstica, à análise imunoistoquímica das citoqueratinas 7 e 20 (CK7 e CK20) (28).

Tanto o CK7 quanto o CK20 auxiliam no diagnóstico diferencial, pois os carcinomas mucinosos primários do ovário expressam CK7 difusamente no citoplasma, enquanto CK20 é negativo ou focalmente positivo. De forma inversa, as metástases colorretais expressam CK20 difusamente, e o CK7 é negativo ou focalmente positivo. Assim, a distribuição da expressão do CK7 e do CK20 é mais importante do que a positividade absoluta da reação (35).

Outro marcador que auxilia o diagnóstico é o Cdx2, com expressão nuclear difusa nos carcinomas do trato gastrointestinal, enquanto é negativo ou focalmente positivo nos primários do ovário, contribuindo para o diferencial. Deve-se lembrar que alguns tumores do cólon direito podem expressar CK7, o que dificulta a avaliação do local de origem pela sobreposição dos resultados (36).

Vários outros marcadores são avaliados na literatura, como a expressão nuclear da β -catenina resultante de mutações em genes CTNNB1 ou APC. Essa positividade ocorre em apenas 9% dos carcinomas mucinosos primários do ovário, enquanto é bem mais comum nos carcinomas colorretais (cerca de 88%), embora menos expressa (cerca de 24%) nos carcinomas colorretais mucinosos (37-38).

Diferente dos carcinomas mucinosos primários do ovário do tipo intestinal, que são os mais comuns, os mucinosos do tipo mülleriano ou endocervical não reagem ao CK20 e podem expressar receptores de estrógeno e progesterona, bem como Ca125 (39).

É preciso observar que, raramente, há carcinomas mucinosos primários do ovário que crescem a partir de teratomas e apresentam o perfil imunoistoquímico de CK7 negativo e CK20 positivo, podendo confundir a interpretação diagnóstica (36).

Por outro lado, os adenocarcinomas da endocérvice, quando metastáticos para os ovários, podem cursar com aspecto morfológico misto, mostrando características mucinosas e endometrioides ou epitélio mucinoso com

núcleos pleomórficos, mitoses frequentes e corpos apoptóticos. A expressão do CK7 e a negatividade para o CK20 não auxiliam no diagnóstico diferencial, pois o perfil é semelhante ao do carcinoma mucinoso primário do ovário. Nestes casos, a positividade do p16 sugere a origem endocervical, pela correlação com a infecção por HPV (10,32,40).

Uma situação mais problemática é o diagnóstico diferencial com carcinoma das vias pancreato-biliares, pois há sobreposição de resultados de muitos marcadores entre os carcinomas do ovário e do pâncreas. Os carcinomas mucinosos primários do ovário e os primários do trato pancreato-biliar compartilham características: ambos apresentam positividade difusa para CK7, por vezes positividade para Ca19.9 e Cdx2 e podem exibir variados padrões de expressão do CK20. Além disso, são carcinomas frequentemente silenciosos e cursam com acometimento secundário ovariano, com grande volume, por vezes unilateral, dificultando muito o diagnóstico de doença metastática (31-32). Os tumores pancreáticos são responsáveis por cerca de 14% dos carcinomas mucinosos metastáticos para os ovários (28), sendo as metástases provenientes do trato biliar mais raras (41-43). Em uma série recente com a descrição de 35 casos de metástases ovarianas de carcinomas pancreáticos, foi observado que em 43% dos casos os tumores eram sincrônicos, porém, houve casos em que a manifestação ovariana foi descoberta antes da lesão pancreática. Além disso, ressalta-se no estudo que 69% das metástases pancreáticas apresentaram padrão morfológico espectral, com áreas de aspecto benigno e *borderline* (31), sugerindo tumor ovariano primário.

Há relatos de que os carcinomas pancreáticos podem apresentar positividade para Ca125, diferindo dos carcinomas mucinosos primários do ovário do tipo intestinal, que são negativos (35,44-45). Esse dado é mais um fator de confusão para a interpretação das reações imunoistoquímicas. Recentemente foi descrito que os carcinomas mucinosos primários do ovário do tipo intestinal recorrentes ou metastáticos podem passar a expressar Ca125, mesmo quando o tumor primário se mostrava negativo para este marcador (39). Como agravante, os

carcinomas pancreáticos podem ser focalmente positivos para receptor de progesterona (35).

Atualmente, o marcador que mais contribui para diferenciação entre carcinoma mucinoso primário do ovário e primário do pâncreas é o DPC4 (*deleted in pancreatic carcinoma 4*), também conhecido por SMAD4, MADH4 (35). O gene DPC4, localizado no cromossomo 18q, é supressor de tumor e codifica um fator de transcrição nuclear. É geneticamente inativado por perda de alelos em 55% dos carcinomas ductais do pâncreas e em 10% a 50% dos carcinomas do trato biliar (10,31,46-47). Segundo a literatura, o estudo imunoistoquímico é sensível e específico na determinação de perda genética (48), de modo que a negatividade para DPC4 sugere origem pancreato-biliar, ao passo que sua expressão pode ser encontrada tanto em carcinomas mucinosos primários do ovário do tipo intestinal (31,35) quanto em outros primários, como colorretais (10,36).

Os carcinomas do apêndice cecal de baixo grau, quando metastáticos para os ovários, frequentemente apresentam glândulas com pouca atipia, simulando adenoma ou tumor *borderline* primário do ovário, e mucina extracelular no estroma ovariano, aspecto conhecido como *pseudomixoma ovarii*. A metástase ovariana pode ser volumosa, bilateral ou unilateral, mais comum à direita, e o material mucinoso pode acometer difusamente o peritônio, formando o *pseudomixoma peritonei* (32). O painel imunoistoquímico do carcinoma do apêndice cecal comumente mostra positividade para CK20, CDX2, MUC2 e CEA; já CK7 geralmente é negativo, embora possa ser observada positividade focal em até 30% dos casos (35,49). Quando existe o quadro clínico de *pseudomixoma peritonei* associado a tumor de ovário, o apêndice cecal deve ser totalmente amostrado para estudo histológico, pois geralmente é a sede do carcinoma primário. Outras vezes, o *pseudomixoma peritonei* pode se associar a carcinoma em outro local no trato gastrointestinal. Existe ainda uma variante mais rara de pseudomixoma associado ao carcinoma mucinoso primário do ovário originado em teratoma com disseminação peritoneal, com perfil imunoistoquímico CK20 positivo e CK7 negativo, conforme descrito previamente (50-52).

As metástases ovarianas de adenocarcinomas gástricos são bilaterais em até 80% dos casos (10) e, na maioria, exibem células em anel de sinete em meio a um estroma hiper celular, correspondendo ao tumor de Krukenberg. Os aspectos morfológicos macro e microscópicos geralmente contribuem mais para o diagnóstico diferencial do que o perfil imunoistoquímico, que é extremamente semelhante ao tumor primário do ovário, com positividade para CK7 superior à positividade do CK20, além de negatividade para receptores de hormônio e positividade para DPC4 (10,32,35,53). O tumor de Krukenberg é a forma mais comum de acometimento metastático dos ovários em mulheres jovens e, por definição, é constituído por mais de 10% de células em anel de sinete que infiltram o estroma ovariano densamente celular (54). São geralmente tumores grandes, bilaterais com superfície bosselada e lisa (54). Segundo as séries mais recentes, dois terços dos tumores de Krukenberg são provenientes de carcinomas primários do estômago, mas também podem ser oriundos de carcinomas do apêndice cecal, cólon, mama, intestino delgado, reto, vesícula biliar e bexiga (32,54).

Outras técnicas moleculares são ainda utilizadas na tentativa de classificar e diferenciar os carcinomas mucinosos do tipo intestinal primários do ovário dos colorretais. A instabilidade de microssatélites (MSI-H) foi descrita em 20% dos carcinomas mucinosos ovarianos e em 31% dos colorretais (55-56). Os primários ovarianos expressam mais comumente mutações no Kras do que os primários colorretais (43% x 30% respectivamente). Por outro lado, os primários colorretais podem expressar mais mutações em BRAF (cerca de 20%), ao passo que estas são virtualmente negativas nos carcinomas mucinosos do tipo intestinal primários do ovário (57,58). A amplificação de HER-2 também tem sido descrita em cerca de 18% dos carcinomas mucinosos primários do ovário, enquanto é muito rara nos colorretais (33). A determinação de tais alterações moleculares tem implicação não somente na contribuição para o diagnóstico e para o conhecimento da via de patogênese, mas também pode influenciar nas opções de tratamento, visando à terapia alvo-molecular, cada vez mais presente na individualização da terapêutica oncológica.

Pela revisão da literatura, observa-se que os dados morfológicos, macro e microscópicos, bem como as reações imunoistoquímicas, contribuem para o diagnóstico diferencial, entretanto há alguns casos em que não se consegue definir com certeza se o carcinoma mucinoso é primário ou metastático no ovário.

1.4 Microarranjo de tecidos ou *tissue microarray* (TMA)

As análises histológicas e imunoistoquímicas deste trabalho foram feitas por meio da técnica de microarranjo de tecidos (TMA).

A técnica de TMA, introduzida em 1998 (59), tem sido amplamente utilizada para facilitar estudos retrospectivos por meio da análise simultânea de vários casos em um só bloco, mantendo-se as mesmas condições técnicas, além de ser mais econômica. Apesar de os carcinomas do ovário apresentar grande heterogeneidade, a utilização do TMA foi validada em 2004 com estudos em carcinomas de ovário (60). Tal validação mostrou que a análise de duas amostras de 1mm de cada neoplasia forneceu informação suficiente para atingir resultado similar quando comparada à avaliação de todo o fragmento.

Após revisão de todos os casos de adenocarcinoma mucinoso, primários ou metastáticos, no ovário diagnosticados em nosso serviço nos últimos quinze anos, avaliou-se a aplicabilidade do algoritmo proposto na literatura para o diagnóstico diferencial entre eles, utilizando tamanho do tumor e lateralidade e comparando-o com os outros aspectos macro e microscópicos e imunoistoquímicos, bem como com os dados clínicos e sua evolução.

Com isso, realizou-se uma revisão crítica destas características diagnósticas, pretendendo melhorar a acurácia, indicando os melhores marcadores que contribuam efetivamente para o diagnóstico diferencial, bem como reconhecendo os limites da morfologia para esse diagnóstico.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Revisar os diagnósticos de carcinoma mucinoso no ovário, visando ao diagnóstico diferencial entre tumores primários e metastáticos por meio de parâmetros anatomopatológicos e imunoistoquímicos.

2.2 Específicos

1. Comparar os dados de tamanho e lateralidade baseando-se em informações clínicas e morfológicas com o algoritmo usado na literatura para o diagnóstico diferencial entre carcinomas mucinosos primários e metastáticos.

2. Comparar os aspectos histopatológicos que contribuam para o diagnóstico diferencial entre carcinomas mucinosos primários e metastáticos.

3. Analisar o valor da expressão de alguns marcadores imunoistoquímicos selecionados no diagnóstico diferencial e sua aplicação na rotina diagnóstica.

4. Determinar, entre todas as variáveis clínicas e morfológicas, imunoistoquímicas e microscópicas, quais apresentam relevância estatística na determinação do diagnóstico diferencial entre primários e metastáticos formando um novo algoritmo.

5. Avaliar e comparar as características clínicas e laboratoriais e a sobrevida nos dois grupos.

3 SUJEITOS E MÉTODOS

3.1 Desenho

Trata-se de uma pesquisa que engloba duas análises distintas. Um estudo transversal para avaliação de acurácia diagnóstica e um estudo de coorte longitudinal, observacional, retrospectivo para análise dos desfechos apresentados pelas duas populações analisadas – pacientes com carcinoma mucinoso primário do ovário e pacientes com carcinoma mucinoso metastático para os ovários.

3.2 Tamanho amostral

Foi feita busca de dados no núcleo de informática do Hospital de Clínicas da UNICAMP para levantamento dos laudos histopatológicos utilizando as palavras-chave: ovários, adenocarcinoma SOE, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma, mucina, adenocarcinoma metastático, cistadenocarcinoma mucinoso, para o período de 1994 a 2009, obtendo-se laudos de 126 casos para análise preliminar, selecionando-se a seguir apenas os casos de carcinoma mucinoso em ovário para estudo.

3.3 Variáveis e conceitos

Foram analisadas as seguintes variáveis:

3.3.1 Variáveis demográficas e referentes à paciente

- Idade ao diagnóstico – de acordo com a idade mencionada na consulta de caso novo e a data do diagnóstico do carcinoma no ovário.
- Índice de massa corpórea (IMC) – avaliação do grau de obesidade calculado pela fórmula: $IMC = \text{peso da paciente (em kg)} / \text{quadrado da altura (em metros)}$, segundo informações do prontuário médico na data da primeira consulta. As pacientes foram avaliadas de acordo com os valores de IMC pela seguinte escala: a) baixo peso (<20); b) peso ideal (20-25); sobrepeso (25-30); d) obesidade moderada (30-35); e) obesidade severa (35-40); f) obesidade mórbida (40-50); g) superobesidade (>50).
- Estado menopausal – dado obtido da história clínica segundo informações do prontuário médico na data da primeira consulta. As pacientes foram divididas em dois grupos: pós-menopausa (intervalo maior que 365 dias da última menstruação em pacientes que apresentaram ao menos uma menstruação durante a vida ou pacientes com idade de 50 anos previamente hysterectomizadas); pré-menopausa (pacientes que não se enquadravam na classificação acima).
- Antecedente familiar de câncer – dado obtido da história clínica segundo informações do prontuário médico quanto à existência de familiares consanguíneos da paciente com diagnóstico conhecido de câncer (sim x não) e tipos de neoplasia relatados.

3.3.2 Variáveis referentes à doença

Todos os dados foram obtidos pela revisão do prontuário médico.

3.3.3 Apresentação inicial

- Sintomatologia – foram registrados os sintomas iniciais da doença mais comumente relatados e coletados do prontuário por meio da busca da “queixa principal e duração” na anamnese feita na consulta inicial.
- Estádio – os carcinomas primários do ovário foram divididos de acordo com o estágio da FIGO (61) para neoplasias epiteliais do ovário (Quadro 1). Todos os carcinomas metastáticos no ovário são estágio IV.
- Marcadores séricos – para os casos em que foram dosados marcadores séricos, foi anotado o valor de Ca125 e CEA dosados ao diagnóstico clínico antes da intervenção cirúrgica. Com relação à dosagem sérica de marcadores tumorais, para o Ca125 os valores abaixo de 35U/ml foram considerados normais; para o CEA foram considerados normais os valores abaixo de 3,4ng/ml; e, caso a paciente fosse tabagista, abaixo de 4,3ng/ml.
- Tamanho do tumor – foi anotado o maior diâmetro descrito na macroscopia do laudo anatomopatológico e os casos foram divididos em dois grupos: tumores iguais ou maiores que 13cm e menores que 13cm. O valor de 13cm para os unilaterais foi escolhido para determinar a diferença entre primário e metastático conforme sugerido pelo mesmo grupo que inicialmente definiu a medida de 10cm (10) após reavaliação, mostrando aumento na acurácia de 84% para 87% levando-se a essa modificação do algoritmo (28).

Quadro 1 – Estádio das neoplasias epiteliais do ovário segundo a FIGO

Estádio	Descrição
I	Tumor limitado aos ovários
	IA – tumor limitado a um ovário, ausência de células malignas no lavado peritoneal ou líquido ascítico, ausência de tumor em superfície externa de ovário e cápsula ovariana intacta IB – igual a IA bilateral IC – estágio IA ou IB com tumor na superfície externa do ovário, ruptura de cápsula ovariana, presença de células malignas no lavado peritoneal ou líquido ascítico
II	Tumor invadindo um ou dois ovários com extensão para cavidade pélvica;
	IIA – invasão das tubas uterinas ou útero com ausência de células malignas no lavado peritoneal ou líquido ascítico IIB – extensão para outros órgãos pélvicos com ausência de células malignas no lavado peritoneal e líquido ascítico IIC – estágio IIA ou IIB com células malignas no lavado peritoneal ou líquido ascítico.

III	Tumor invadindo um ou dois ovários com comprometimento peritoneal extrapélvico ou comprometimento de linfonodo retroperitoneal ou inguinal.
IIIA	– invasão microscópica de peritônio da cavidade abdominal, ausência de tumor em linfonodos
IIIB	– implantes em peritônio da cavidade abdominal $\leq 2\text{cm}$, ausência de tumor em linfonodos.
IIIC	– implantes em peritônio da cavidade abdominal $> 2\text{cm}$ ou comprometimento de linfonodo retroperitoneal ou inguinal (IIIC/N1).
IV	– invasão a distância excluindo metástase peritoneal, invasão de parênquima hepático. Invasão de pleura somente se for positivo para células malignas.

- Lateralidade – os casos foram divididos conforme a lateralidade em bilaterais ou unilaterais. Esse dado foi retirado do laudo anatomopatológico nos 63 casos em que houve ressecção de ambos os ovários. Em 13 casos houve ressecção de apenas um ovário, porém, em todos foi possível inferir tratar-se de neoplasia unilateral devido às características do ovário remanescente descritas no inventário da cavidade, exames de imagem e dados da evolução dos casos.
- Variáveis – tamanho do tumor e lateralidade foram utilizados para a comparação com o algoritmo proposto na literatura e descrito a seguir.

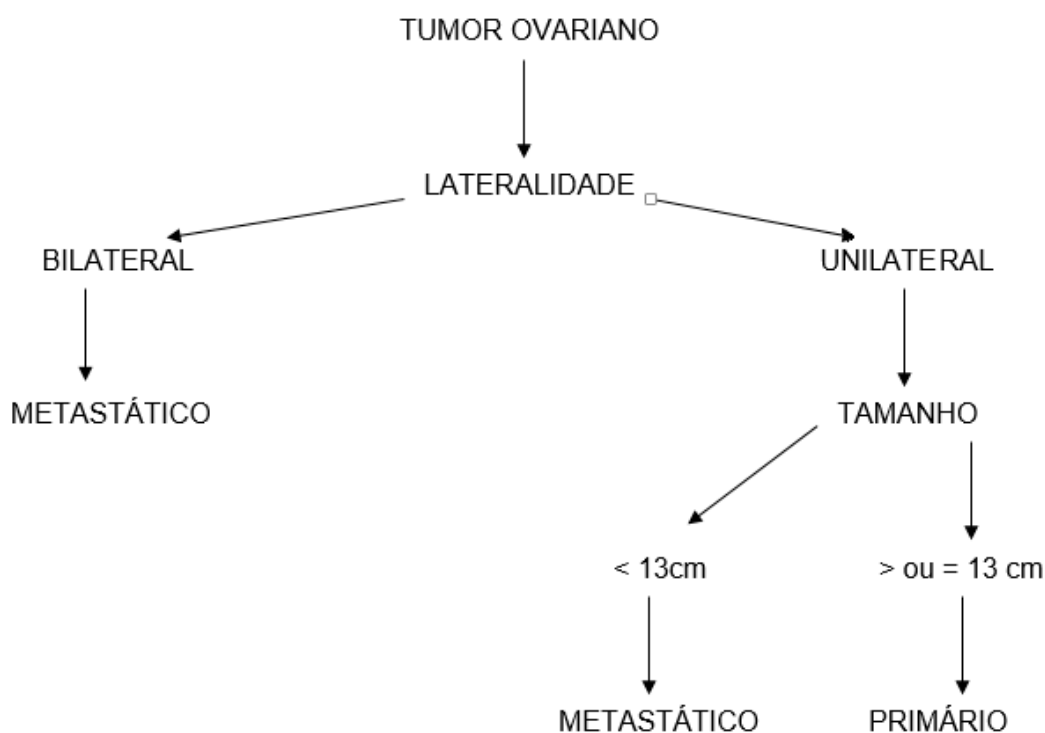


Figura 1 – Algoritmo para diferenciação entre carcinomas mucinosos primários e metastáticos do ovário segundo características macroscópicas

- Grau histológico – dado fornecido pelo laudo anatomopatológico do exame de biópsia ou peça cirúrgica. De acordo com critérios morfológicos da diferenciação do tecido, as neoplasias epiteliais malignas são classificadas pela International Federation of Gynecology and Obstetrics (61) em três graus, dependendo da organização arquitetural, com formação de glândulas e das atipias citológicas: Grau I ou tumores bem diferenciados – predomínio de formação de glândulas e com até 5% de áreas sólidas; Grau II ou tumores moderadamente diferenciados – quando há até 50% de áreas sólidas dentro do tumor; Grau III ou tumores pouco diferenciados – quando mais de 50% do tumor tem arranjo sólido.

- Avaliação imunoistoquímica – os marcadores estudados foram as citoqueratinas CK7 e CK20, betacatenina, WT1, Cdx2, DPC-4, CA 125 e os receptores de estrógeno e progesterona (RE e RP). Quanto à expressão dos marcadores, foi avaliada a expressão de cada anticorpo pela reação imunoistoquímica em cada tipo de tumor.

- Avaliação de dados da microscopia – além do grau histológico, mencionado acima, foram analisados os seguintes aspectos histopatológicos do tumor: presença de necrose do tipo sujo ou *dirty necrosis*; padrão de invasão infiltrativo ou expansivo; êmbolos carcinomatosos; infiltração do estroma por células isoladas; presença de células em anel de sinete; mucina extracelular dissecando o estroma; e gradiente histológico.

3.3.4 Tratamento e evolução

- Tipo de tratamento – foi feita revisão dos tipos de tratamento recebidos: a) cirurgia completa com ou sem doença macroscópica residual; b) quimioterapia adjuvante ou paliativa.

- Respostas terapêuticas – classificadas de acordo com o RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors: revised Recist Guideline – version

1.1) (62) e que, em conjunto com os dados obtidos das descrições das cirurgias, foram divididas em cinco categorias: 1) cirurgia completa, sem doença residual, com ou sem quimioterapia adjuvante; 2) cirurgia com doença residual e remissão completa após quimioterapia; 3) cirurgia com doença residual e resposta parcial após quimioterapia; 4) cirurgia com doença residual e doença estável após quimioterapia; 5) doença em progressão.

- Recidiva – dentre as pacientes que apresentaram remissão completa após o tratamento, foi anotado se, até aquele momento do seguimento, a paciente apresentou recidiva (sim x não), o local da recidiva e o tempo entre a cirurgia e o diagnóstico da recidiva.

- Evolução/sobrevida média global – por meio da análise dos prontuários, determinaram-se quantas pacientes ainda estavam vivas, com ou sem doença; quantas haviam falecido em decorrência do carcinoma mucinoso; e, considerando um tempo de avaliação entre 0 e 6 anos (72 meses), foi feito estudo da sobrevida média global.

3.4 Seleção dos sujeitos

Todos os casos foram laudados pelo Departamento de Anatomia Patológica do HC Unicamp e selecionados após análise dos laudos obtidos a partir da pesquisa no núcleo de informática do Hospital de Clínicas da Unicamp, em que foram selecionados todos os casos de carcinoma mucinoso acometendo ovário.

- Critérios de inclusão – adenocarcinomas mucinosos pertencentes ao arquivo do Departamento de Anatomia Patológica do HC/UNICAMP e que possuíam blocos de material em parafina localizáveis em adequado estado de conservação.

- Critérios de exclusão – ter recebido quimioterapia neoadjuvante, ou seja, previamente à retirada cirúrgica do ovário. Não ter bloco de parafina localizável ou em adequado estado de conservação.

Foram considerados carcinomas mucinosos primários dos ovários os casos que, na ausência de um carcinoma mucinoso primário de outra topografia, apresentavam, pelo laudo histopatológico e dados descritos no intraoperatório, características de primários dos ovários.

Foram considerados carcinomas mucinosos metastáticos para os ovários todos os casos com diagnóstico, quer seja prévio ao diagnóstico da lesão no ovário, quer concomitante, quer posterior de carcinoma mucinoso primário de outra topografia e aqueles que, a despeito da não localização de um primário de outra topografia, foram classificados como metastáticos pelo laudo histopatológico registrado no prontuário.

3.5 Tratamentos, técnicas, testes e/ou exames

3.5.1 Diagnóstico histológico

As lâminas em hematoxilina e eosina (H&E) do arquivo do Departamento de Anatomia Patológica da FCM/UNICAMP foram separadas, revisadas pelo patologista e escolhidas as melhores com os respectivos blocos de parafina para a confecção do TMA.

- **TMA**

Após revisão das lâminas de HE, foram escolhidas e demarcadas as áreas de melhor representação do tumor, que foram extraídas para elaboração do bloco de TMA.

Os TMAs foram montados com amostras em duplicidade de cada caso. Para a realização da técnica de TMA, foi utilizado o equipamento manual da marca Sakura® – Tissue Microarray System.

Para cada caso foram coletados, do bloco doador, dois fragmentos de 2 mm de diâmetro cada um, que foram inseridos no bloco receptor. Cada bloco de TMA continha 30 amostras com distância entre si de 0,5mm. No total foram confeccionados sete blocos de TMA.

Fragmentos de diferentes tecidos (fígado, baço, coração) foram também colocados nos blocos, a fim de guiar a confecção do mapa de TMA para que fosse feita a leitura e identificação dos casos em cada lâmina.

Cortes de 4µm foram obtidos de cada bloco de TMA para confecção das lâminas em H&E a fim de confirmar a presença de tumor em cada fragmento. Em seguida, foram feitos mais nove cortes para realização das reações imunoistoquímicas. Os cortes de 4µm de espessura foram colocados em lâminas previamente tratadas com solução de organosilano a 4% em acetona (3-aminopropiltriethoxisilano – SIGMA – código A3648) e deixados em estufa a 110°C durante uma hora para melhor fixação às lâminas.

Para os casos em que o fragmento no TMA não estava dentro do padrão desejado, foram selecionados novos blocos para confecção de lâminas seguindo os mesmos passos descritos acima.

- **Reação Imunoistoquímica**

As reações foram processadas em cortes de parafina, segundo a técnica do Complexo Avidina-Biotina Peroxidase (ABC), com os anticorpos: CK7, CK20, betacatenina, WT1, Cdx2, DPC4, Ca125, RE e RP. Os detalhes dos anticorpos utilizados nas reações estão listados no Quadro 2.

Quadro 2 – Anticorpos utilizados e detalhes da reação imunoistoquímica

Anticorpo	Clone	Produtor	Solução tampão	Diluição	Polímero
CK7	OV-TL12/30	DAKO	Tris-Edta	1:100	Advance™ Dako
CK20	KS20-8	DAKO	Tris-Edta	1:100	Advance™ Dako
Ca125	M11	DAKO	Citrato	1:25	Advance™ Dako
RE	1D5	Diagnostic Biosystems	Tris-Edta	1:100	Advance™ Dako
RP	PGR-1a6	Diagnostic Biosystems	Tris-Edta	1:400	Advance™ Dako
DPC4	B8	SANTA CRUZ	Tris-Edta	1:100	Advance™ Dako
CDX2	CDX2-88	BIOGENEX	Citrato	1:25	Advance™ Dako
Beta-catenina	B-catenin 1	DAKO	Tris-Edta	1:100	Advance™ Dako
WT1	6F-H2	DAKO	Tris-Edta	1:100	Advance™ Dako

As secções dos tecidos foram desparafinizadas em banho de xilol a 110° C e a seguir submetidas a dois banhos subsequentes em xilol à temperatura ambiente. Em seguida, as lâminas foram hidratadas em álcool etílico em concentrações decrescentes (100%, 80% e 50%) e lavadas em água corrente e água destilada. A atividade da peroxidase endógena foi bloqueada com três banhos de três minutos cada um em peróxido de hidrogênio 0,3%, seguidos de lavagem em água corrente e água destilada. A recuperação antigênica foi feita em micro-ondas, com as lâminas imersas em tampão citrato (10mmol/L, pH 6,0) ou em Tris-EDTA (10 mmol/L, 95°C por 30 minutos), para desmascaramento dos antígenos. A seguir, as lâminas foram resfriadas à temperatura ambiente durante 20 minutos e depois lavadas em água corrente e água destilada.

Após essa etapa, os cortes foram incubados em câmara úmida com o anticorpo primário específico a 4°C, *overnight*. Depois da incubação, as lâminas foram submetidas a três lavagens em tampão fosfato (PBS: solução salina tamponada com fosfato pH 7,4 a 7,6), sob agitação. A seguir, foram secas e incubadas com Advance™ (DAKO, código K4067) a 37°C durante 30 minutos e então lavadas em água corrente e contracoradas com hematoxilina de Harris

durante 30 segundos. Os cortes foram desidratados em banhos de álcool etílico em concentrações crescentes diafanizadas em três banhos de xilol e a seguir montados em Entellan. Todas as reações imunoistoquímicas foram realizadas utilizando controles de reação sabidamente positivos.

- **Diagnóstico imunoistoquímico**

As lâminas das reações imunoistoquímicas foram avaliadas conjuntamente pela pesquisadora e pela orientadora por meio de observação concomitante em microscópio com cabeçote de múltipla observação.

Lâminas-controle com antigenicidade positiva reconhecida para cada um dos marcadores foram avaliadas para garantir a eficácia da reação de cada lote de reação. Controles negativos e positivos também foram processados para validação dos resultados.

Para interpretação e quantificação das reações imunoistoquímicas, pelo menos 10% do fragmento corado devia conter amostra tumoral.

As reações foram interpretadas como positivas segundo a expressão nuclear e/ou citoplasmática de cada reagente. Cada resultado foi baseado na porcentagem de células positivas e agrupado segundo a expressão, sendo considerado: negativo <5%; positivo focal: <50%; e positivo difuso: > 50%.

A intensidade da reação foi avaliada em todos os casos, mas não foi utilizada em termos de classificação.

A leitura da reação dos receptores hormonais (RE e RP) seguiu a graduação de acordo com a porcentagem estimada de células positivas: negativo <5%; 1+: 6-25%; 2+: 26-50%; 3+: 51-75%; 4+: 76-100%.

Os anticorpos e a interpretação da leitura das reações imunoistoquímicas estão detalhados no Quadro 3.

Quadro 3 – Leitura e quantificação das reações imunoistoquímicas

Anticorpo	Sítio de expressão	Porcentagem de células positivas	Intensidade
Ca 125	Citoplasma e membrana	<5% = negativo 5 – 50% = focal 51 – 100% = difuso	Fraco/Moderado/Forte
RE/RP	Nuclear	0<5% 1+: 6-25% 2+: 26-50% 3+: 51-75% 4+: 76-100%	Fraco/Moderado/Forte
CK7 / CK20	Citoplasma	<5% = negativo 5 – 50% = focal 51 – 100% = difuso	Fraco/Moderado/Forte
WT1	Nuclear	<5% = negativo 5 – 50% = focal 51 – 100% = difuso	Fraco/Moderado/Forte
DPC4	Nuclear	<5% = negativo 5 – 50% = focal 51 – 100% = difuso	Fraco/Moderado/Forte
CDX2	Nuclear	<5% = negativo 5 – 50% = focal 51 – 100% = difuso	Fraco/Moderado/Forte
Betacatenina	Nuclear	<5% = negativo 5 – 50% = focal 51 – 100% = difuso	Fraco/Moderado/Forte

● Processamento e plano de análise dos dados

1. Separação dos casos segundo resultado da histologia

Inicialmente os casos foram separados em dois grupos: adenocarcinomas mucinosos primários do ovário e adenocarcinomas metastáticos para o ovário. A divisão fora feita de acordo com os laudos da histologia que constavam dos registros do Departamento de Anatomia Patológica do HC/UNICAMP.

2. Montagem do painel de imunoistoquímico para cada caso

Os casos foram analisados após todas as reações imunoistoquímicas ter sido realizadas, de modo que, para cada um, foi montado um perfil de acordo com a expressão de cada marcador.

3. Montagem da ficha de coleta de dados

Para cada caso foi utilizada uma ficha com todos os dados obtidos com as reações imunoistoquímicas e dados dos prontuários (Apêndice 1).

4. Análise dos perfis imunoistoquímicos em cada grupo

Após a análise individual de cada caso com relação ao perfil imunoistoquímico, foi feita análise dos perfis mais comuns em cada grupo na tentativa de determinar o perfil que melhor caracterizasse o grupo dos carcinomas primários, diferenciando-o do grupo dos carcinomas metastáticos para o ovário.

5. Aplicação do algoritmo de diferenciação entre carcinomas primários e secundários e determinação de acurácia

Após a realização da coleta dos dados nos prontuários foi aplicado o algoritmo para diferenciar carcinomas primários e secundários, analisando tamanho do tumor ($<$ ou $\geq 13\text{cm}$) e lateralidade, calculando a porcentagem de casos em que o algoritmo foi capaz de realizar corretamente o diagnóstico diferencial entre carcinomas primários ou metastáticos.

6. Análise clínica dos casos e do comportamento de cada grupo

Após a coleta dos dados nos prontuários e a montagem da ficha de cada paciente, foi feita análise dos dados clínicos e principais características de cada grupo no que diz respeito à resposta ao tratamento, evolução e tempo de sobrevida de cada caso.

- **Análise estatística**

Realizado inicialmente o cálculo das incidências de cada tumor nesta amostra. Todos os casos revisados foram divididos em dois grupos: carcinomas mucinosos primários do ovário e carcinomas mucinosos metastáticos para os ovários.

A análise da acurácia do algoritmo de diferenciação entre carcinomas primários e secundários dos ovários foi feita por meio do cálculo da porcentagem de casos em que o algoritmo foi capaz de realizar corretamente o diagnóstico diferencial entre carcinomas sabidamente primários ou metastáticos.

Os resultados foram avaliados de forma bivariada por meio de estatísticas pertinentes à avaliação de segurança e concordância dos algoritmos, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia e *kappa*, bem como os respectivos intervalos de confiança.

A avaliação da associação de cada uma das características com o grupo foi realizada por meio do teste de qui-quadrado e do cálculo do *odds ratio* e respectivo intervalo de confiança. Em seguida, devido ao tamanho da amostra, para análise multivariada dividiu-se a análise no que diz respeito aos dados da avaliação de microscopia e marcadores imunoistoquímicos. Foi realizada regressão logística com critério de seleção de variáveis *stepwise*, e as variáveis selecionadas foram estudadas pelo método de árvore de decisão para a formação de um algoritmo de decisão (Algoritmo 2).

Os dois algoritmos, o previamente descrito na literatura e o criado com as variáveis selecionadas pelas análises multivariadas, foram unidos em um único algoritmo (Algoritmo 3), sendo avaliada sua acurácia.

Foi feita comparação estatística dos valores de sensibilidade, especificidade e acurácia entre o algoritmo previamente descrito na literatura e o novo algoritmo encontrado (Algoritmo 3).

A sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e comparada segundo os grupos pelo teste de *log-rank*.

O nível de significância foi assumido em 5%, e o programa utilizado para a análise foi o SAS versão 9.2.

4 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Foram respeitados os princípios da Declaração de Helsinque (World Medical Association, 2000), que orientam a pesquisa médica envolvendo seres humanos. Os blocos de parafina, de onde foram obtidas as lâminas, estão identificados pelo número de biópsia. Com a finalidade de manter em sigilo a identidade das mulheres, as lâminas de cada bloco receberam um número correspondente ao caso no estudo. Também, os dados do prontuário médico utilizados para selecionar os blocos pelos critérios de inclusão e exclusão foram mantidos em sigilo. O número de registro do hospital e o número da biópsia que poderiam identificar as pacientes foram destacados da ficha de registro de informações antes da digitação em planilha.

As análises realizadas neste estudo não implicaram mudança da terapêutica nem foram realizadas coletas de material adicional. Não ocorreram quaisquer riscos ou transtornos às mulheres, uma vez que toda pesquisa foi realizada em material biológico retirado previamente por necessidade de tratamento.

Não foi obtido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) das mulheres das quais foi retirado cada um dos tumores por se tratar de estudo retrospectivo, realizado exclusivamente com blocos de parafina e prontuários médicos.

Este projeto foi aprovado com dispensa do TCLE e homologado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP em 22 de setembro de 2009 (Parecer CEP número 845/2009).

5 ÓRGÃO FINANCIADOR

A instituição que patrocinou esta pesquisa foi o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), cujo número de processo é 473101/2008-4, tendo sido aprovado um valor final de R\$ 37.200,00 (trinta e sete mil e duzentos reais). Todo e qualquer custo que ultrapassou o valor aprovado foi financiado com recursos próprios do pesquisador.

6 RESULTADOS

6.1 Determinação da amostra

Encontrados 126 laudos e analisados, sendo 27 casos excluídos, pois não se tratava de carcinoma mucinoso, restando, após revisão, 99 casos, conforme Figura 2, abaixo.

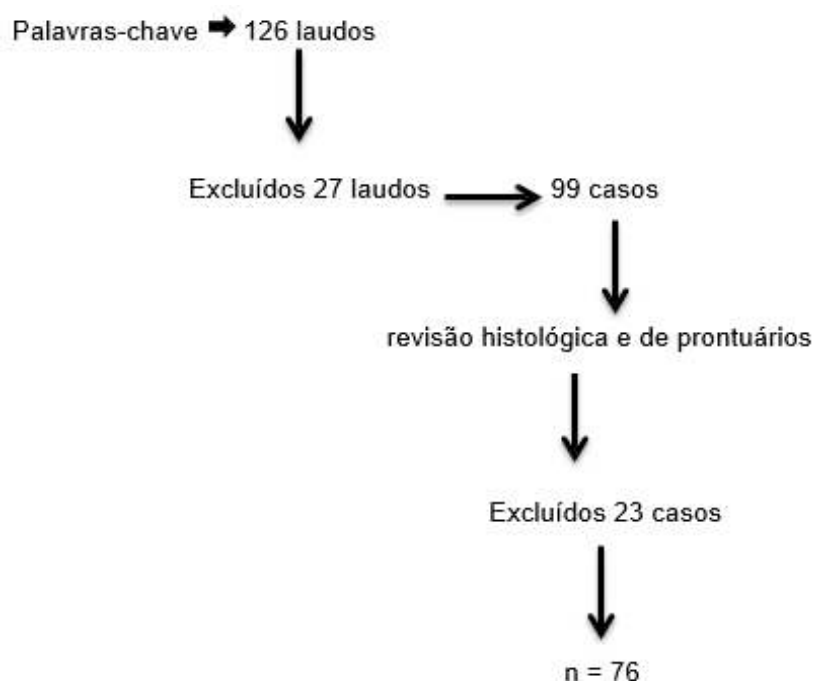


Figura 2 – Esquema de seleção dos laudos

Foram excluídos 23 dos 99 casos selecionados por variados motivos: pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante, ou seja, antes da cirurgia para tratamento do câncer de ovário (um caso); casos onde os blocos de parafina não foram localizados ou não apresentavam condições de manuseio para aplicação das técnicas de TMA e estudo imunoistoquímico (dez casos); casos que após revisão histológica não eram do tipo mucinoso ou não eram do ovário (dez

casos); casos de teratoma com áreas de diferenciação para carcinoma mucinoso (um caso); um caso apresentava dois primários, um carcinoma endometrioide com áreas mucinosas do endométrio com provável metástase para o ovário direito e um primário mucinoso do ovário esquerdo, e, ante a dificuldade de definir o acometimento ovariano, optou-se pela exclusão.

Os 76 casos incluídos foram agrupados de acordo com o diagnóstico fornecido por ocasião da cirurgia e após o resultado do anatomopatológico e divididos em dois grupos:

Grupo 1 – carcinoma mucinoso primário do ovário (35 casos);

Grupo 2 – carcinoma mucinoso metastático para o ovário (41 casos).

Dentre os 76 casos, a análise dos prontuários médicos ficou prejudicada em três: um deles tratava-se de caso externo, de paciente operada em outro serviço e encaminhada para revisão, sem condições de acesso a informações clínicas; e em dois casos os prontuários mais antigos não foram localizados no serviço de arquivo médico do HC/UNICAMP.

Dos 76 casos selecionados para estudo, 41 estavam inicialmente descritos nos prontuários como sugestivos de metastáticos, porém, em oito deles não foi possível determinar qual seria o tumor primário, não havendo comprovação de que eram realmente metastáticos.

Devido à impossibilidade de confirmar o primário visto não haver dados suficientes nos prontuários, estes casos foram excluídos das análises estatísticas. Desse modo, estatisticamente, foram avaliados 68 dos 76 casos: 35 de carcinomas mucinosos primários do ovário e 33 de carcinomas mucinosos metastáticos para o ovário com primário determinado.

A partir da análise preliminar dos resultados de 25 tumores metastáticos no ovário, com o sítio primário conhecido, foi elaborado um artigo, que foi publicado recentemente (Apêndice 2).

6.2 Avaliação do algoritmo, aspectos macroscópicos, lateralidade e tamanho

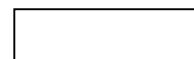
Com relação à avaliação do algoritmo, em apenas um caso do grupo dos carcinomas mucinosos primários não houve informação com relação ao tamanho do tumor, mas foi possível saber tratar-se de tumor unilateral; dessa forma, o caso foi retirado da análise de acurácia. Houve ainda um caso do grupo dos metastáticos em que não constavam as medidas dos ovários, porém se tratava de tumor bilateral, de modo que a falta de informação sobre o tamanho não interferiu na avaliação pelo algoritmo e na classificação como metastático, tendo assim sido mantido nos cálculos de acurácia.

Dos 67 casos com informação suficiente para análise pelo algoritmo, 21 (31%) eram bilaterais, sendo um primário (4%) e 20 metastáticos (96%); 36 (54%) eram unilaterais $\geq 13\text{cm}$, sendo sete metastáticos (19%) e 29 primários (81%); e dez (13%) eram unilaterais e menores de 13cm, sendo seis metastáticos (60%) e quatro primários (40%). Isso conferiu acurácia de 82,1% (IC 95% 72,9 – 91,3 %) com *kappa* de 0,64 (IC 95% 0,46 – 0,82) e valor-p (teste de qui-quadrado) $<0,0001$, além de sensibilidade de 78,8% (IC 95% 64,8 – 92,7) e especificidade de 85,3% (IC 95% 73,4 – 97,2) (Tabela 1). Nesta análise, o valor preditivo positivo foi de 83,9%, e o valor preditivo negativo foi de 80,6%.

Ao analisar apenas os carcinomas mucinosos metastáticos, observou-se que 20 eram bilaterais (61%), sete (21%) unilaterais maiores de 13cm e seis (18%) unilaterais menores de 13cm, revelando concordância com o algoritmo de 79%. No grupo dos carcinomas mucinosos primários, apenas um era bilateral (3%), 29 (85%) eram unilaterais e $\geq 13\text{cm}$ e quatro (12%) unilaterais $\leq 13\text{cm}$, revelando concordância com o algoritmo de 85,3%.

Tabela 1 – Análise do algoritmo no diferencial entre primários e metastáticos na amostra com n =67

	Bilateral	UNI ≥13cm	UNI <13cm	Concordância	IC 95%
Primários n = 34	01	29	4	85,3% (especificidade)	73,4-97,2
Metastáticos n = 33	20	07	6	78,8% (sensibilidade)	64,8-92,7
TOTAL n= 67	21	36	10	82,1% (acurácia)	72,9-91,3



Entre os carcinomas mucinosos metastáticos, o tamanho dos ovários variou de 2,8cm a 38cm (média 12,34cm), e entre os carcinomas mucinosos primários o tamanho variou de 8,5cm a 35cm (média 20,07cm). O menor tumor unilateral foi um primário do cólon com metástase para ovário esquerdo de 5,5cm; e o maior tumor unilateral também foi do grupo dos metastáticos, primário da vesícula biliar com metástase para o ovário esquerdo, de 38cm. As exceções ao algoritmo estão na Tabela 2, abaixo.

Além dos 12 casos que não foram corretamente classificados pelo algoritmo, houve oito de tumores bilaterais metastáticos, que, apesar da concordância com o algoritmo, apresentaram diâmetro ≥ 13 cm em pelo menos um dos ovários muito maior que o esperado para tumores metastáticos (Tabela 2).

Tabela 2 – Descrição dos 12 casos discordantes do algoritmo avaliado segundo lateralidade, volume do tumor e sítio de origem

Lado	Lateralidade	Tamanho (cm)	Tumor primário
Esquerdo	Unilateral	23,0	Gástrico
Esquerdo	Unilateral	38,0	Vesícula biliar
Direito	Unilateral	20,0	Cólon sigmoide
Direito	Unilateral	19,0	Ceco
Esquerdo	Unilateral	16,0	Cólon direito
Esquerdo	Unilateral	19,0	Cérvice uterina
Direito	Unilateral	18,0	Cérvice uterina
Direito	Unilateral	9,0,0	Ovário IIIC
Esquerdo	Unilateral	8,5,0	Ovário IA
Direito	Unilateral	10,0	Ovário IA
Direito	Unilateral	11,0	Ovário IC
-	Bilateral	Esq: 17,0/Dir: 4,0	Ovário IC

Tabela 3 – Carcinomas mucinosos bilaterais metastáticos para o ovário concordantes com o algoritmo, mas com diâmetro acima de 13cm

Tamanho (cm) esq. /dir.	Tumor primário
7,5/25,5	Cólon sigmoide
5,5/25,0	Apêndice
20,0/11,0	Reto
27,0/26,0	Cólon esquerdo
15,5/14,5	Cólon esquerdo
3,5/14,0	Gástrico
15,5/14,5	Cérvice Uterina
17,0/10,0	Cólon esquerdo

Entre os 33 casos de carcinoma metastático para o ovário, 18 eram primários da região colorretal, cinco eram gástricos, um do apêndice cecal, um do intestino delgado, dois da vesícula biliar, quatro da cérvice uterina, um da mama e um da bexiga (Tabela 4). E, entre eles, apenas 11 pacientes (33%) tinham diagnóstico prévio de câncer, sendo quatro do estômago, dois do cólon, três do colo uterino, um da mama e um da bexiga.

Tabela 4 – Sítio primário dos carcinomas mucinosos metastáticos para o ovário

Sítio Primário	Casos (n/%)
Cólon / reto	18 / 54%
Gástrico	05 / 15%
Apêndice	01 / 3%
Intestino Delgado	01 / 3%
Vesícula biliar	02 / 6%
Cérvice	04 / 12%
Mama	01 / 3%
Bexiga	01 / 3%
Total	33 / 100%

Conforme mencionado previamente, houve oito casos que, segundo os dados de prontuário, foram caracterizados inicialmente como metastáticos ou sugestivos de metastáticos, porém, o tumor primário não foi detectado. Alguns apresentavam outras características de doença metastática, como acometimento metastático disseminado, pseudomixoma peritoneal, baixa sobrevida ou bilateralidade. No entanto, a paciente ou perdeu seguimento, ou faleceu antes do término da investigação, ou não foram feitos todos os exames na busca de um

outro primário, ou não foi descrita análise histológica do apêndice cecal no anatomopatológico.

Sendo assim, apesar de descritos como metastáticos, ou como suspeita de metastáticos, no laudo do anatomopatológico da peça cirúrgica o primário não foi determinado, podendo, inclusive, tratar-se de primário do ovário. Todos os casos de primário indeterminado e suas principais características estão descritos no Quadro 4, a seguir.

Quadro 4 – Descrição dos carcinomas metastáticos de primário indeterminado

Caso	Bilateral	Tamanho (cm)	Imunoistoquímica *	Microscopia (dados presentes)	Óbito	Sobrevida
1	Sim	12 e 10	CK7+ DPC4 -	Crescimento infiltrativo, êmbolos, células isoladas, anel de sinete.	Sim	3m
2	Não	23	CK20+ DPC4+ CDX2+	Crescimento infiltrativo, êmbolos, mucina extracelular, gradiente histológico.	Sim	3m
3	Sim	NM	CK20+ DPC4+ CDX2+	Crescimento infiltrativo, êmbolos, gradiente histológico	NM	NM
4	Sim	16 e 5	CK7 + DPC4 +			
CDX2 +	Crescimento infiltrativo, êmbolos, células isoladas, anel de sinete.	Sim	3m			
5	Não	20	CK7 + CK20 + Ca125 + DPC4 + CDX2 +	Crescimento infiltrativo, êmbolos, células isoladas, mucina extracelular.	Sim	3m
6	Não	30	CDX2 +	Crescimento expansivo, mucina extracelular, gradiente histológico, pseudomixoma.	Não	Perdeu seguimento 46m
7	Não	25	CK7+Fc CK20 + CDX2 + DPC4 -	Necrose, crescimento infiltrativo, mucina extracelular, gradiente histológico	Não	Perda de seguimento
156m						
8	Sim	3 e 9	CK7 + Ca125 +			
RE 1+	Necrose, crescimento infiltrativo, células isoladas	Sim	22m			

*Quando não descrito, o marcador é negativo, + Fc: positivo focal, +: positivo difuso.

NM: não mencionado.

6.3 Análise imunoistoquímica

6.3.1 Expressão dos marcadores nos carcinomas metastáticos

Entre os carcinomas metastáticos para o ovário, as principais características encontradas foram: positividade difusa para CK20 (57,6%), DPC4 (75,8%) e CDX2 (55%); negatividade para Ca125 (78,8%), RE (93,9%), RP (93,9%), WT1 (97%) e β -catenina (87,9%). A expressão do CK7 (difuso 45,5%, focal 6,1%) foi muito semelhante à negatividade (48,5%), de modo que este marcador, isoladamente, não foi capaz de caracterizar os casos metastáticos. Dos 15 casos metastáticos com positividade difusa para CK7, seis eram provenientes do trato gastrointestinal inferior, cinco do trato gastrointestinal superior, três do colo uterino e um da mama. Dos dois casos metastáticos com positividade focal para CK7, um era do colo uterino e um do trato gastrointestinal inferior.

Houve expressão de Ca125 em sete carcinomas metastáticos, dos quais dois eram do trato gastrointestinal baixo, um da vesícula biliar, um da bexiga, dois do colo uterino, um da mama. A β -catenina foi expressa difusamente em três casos de carcinoma de cólon metastático para o ovário e focalmente em um carcinoma do colo uterino. O único caso que apresentou positividade para WT1 foi de uma paciente com metástase bilateral para os ovários, sem diagnóstico do primário no momento da cirurgia e que apresentou positividade difusa para CK7 e Ca125 além de positividade focal para DPC4 e para receptor de estrógeno (1+), com os outros marcadores negativos. Esta paciente teve recidiva locorregional em um ano e dois meses após a cirurgia, quando foi feito o diagnóstico do tumor primário em íleo.

A expressão de receptores hormonais foi baixa no grupo de carcinomas metastáticos. Houve positividade para RE em dois casos, dos quais um tumor gástrico (4+) e um de intestino delgado (1+). O RP foi expresso em apenas dois casos: um do estômago (3+) e outro primário da mama (2+). A falta de expressão

do DPC4 ocorreu em oito carcinomas metastáticos para o ovário, dos quais três eram primários do cólon, um do estômago, um do colo uterino, um de mama, um da bexiga e um do ceco.

6.3.2 Expressão dos marcadores nos carcinomas primários do ovário

No grupo dos carcinomas mucinosos primários do ovário, as características imunoistoquímicas mais comuns foram: positividade difusa para CK7 (97%), negatividade para RE (89%), RP (80%), CDX2 (74%), betacatenina (100%) e WT1 (100%). A expressão do CK20 foi focal em 31% e difusa em 31% dos casos, enquanto a negatividade foi encontrada em 38% dos tumores primários, valores estes muito similares e pouco discriminatórios. Ca125 foi expresso em 40% e DPC4 em 54% dos carcinomas primários (Tabela 5). As principais reações imunoistoquímicas estão na Figura 3.

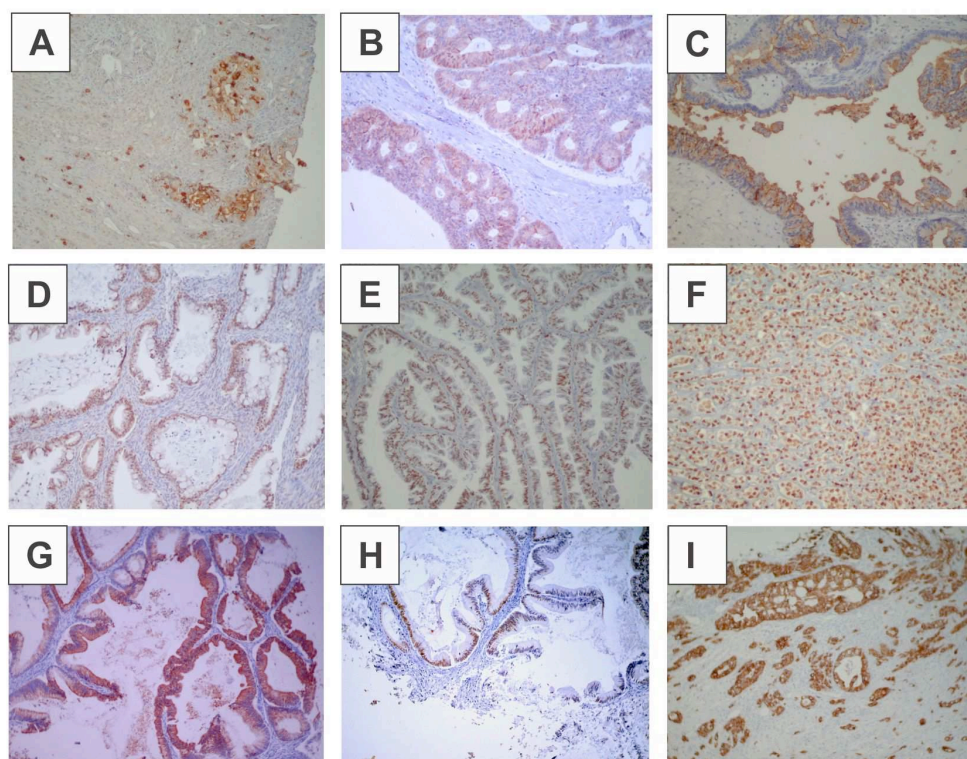


Figura 3 – Reações imunoistoquímicas. A) Ca125 positivo em primário da vesícula biliar; B) β-catenina positiva em primário do cólon; C) Ca125 positivo em primário do ovário; D) DPC4 positivo em primário do ovário; E) RP positivo 4+ em primário do ovário; F) RE positivo 4+ em primário gástrico; G) CK20 positivo difuso em primário do ovário; H) CDX2 positivo em primário do ovário; I) CK7 positivo difuso em primário da vesícula biliar.

Tabela 5 – Comparação da expressão dos marcadores entre os grupos

	GRUPO DOS METASTÁTICOS (n = 33)		GRUPO DOS PRIMÁRIOS (n =35)		valor-p	OR IC(95%)		
	n	%	n	%				
CK7					<0.0001*			
NEGATIVO	16	48,5%	1	2,9%		1,0		
POSITIVO DIFUSO	15	45,5%	34	97,1%		0,03	(0,00	0,23)
POSITIVO FOCAL	02	6,1%	0	0,0%		0,45	(0,01	14,55)
CK20					0,0154**			
NEGATIVO	12	36,4%	13	37,1%		1,0		
POSITIVO DIFUSO	19	57,6%	11	31,4%		1,87	(0,64	5,51)
POSITIVO FOCAL	2	6,1%	11	31,4%		0,11	(0,02	0,56)
Ca125					0,0937**			
NEGATIVO	26	78,8%	21	60,0%		1,0		
POSITIVO	7	21,2%	14	40,0%		0,40	(0,14	1,18)
RE					0,6737*			
NEGATIVO	31	93,9%	31	88,6%		1,0		
POSITIVO	2	6,1%	4	11,4%		0,50	(0,09	2,93)
β_catenina					0,0502*			
NEGATIVO	29	87,9%	35	100,0%		1,0		
POSITIVO	4	12,1%	0	0,0%		10,83	(0,56	209,49)
DPC4					0,0641**			
NEGATIVO	8	24,2%	16	45,7%		1,0		
POSITIVO	25	75,8%	19	54,3%		2,63	(0,93	7,43)
WT1					0,4853*			
NEGATIVO	32	97,0%	35	100,0%		1,0		
POSITIVO	1	3,0%	0	0,0%		3,28	(0,13	83,32)
RP					0,1515*			
NEGATIVO	31	93,9%	28	80,0%		1,0		
POSITIVO	2	6,1%	7	20,0%		0,26	(0,05	1,35)
CDX2					<0.0001*			
NEGATIVO	13	39,4%	26	74,3%		1,0		
POSITIVO DIFUSO	18	54,5%	2	5,7%		18,00	(3,61	89,64)
POSITIVO FOCAL	2	6,1%	7	20,0%		0,03	(0,00	0,27)

*Teste Exato de Fisher ** Teste de qui-quadrado

Considerando a expressão conjunta dos marcadores mais frequentemente usados na rotina diagnóstica CK7/CK20/CDX2, neste estudo o perfil mais comum foi CK7+/CK20-/CDX2-, observado em 23 tumores, dos quais: 13 primários do ovário (57%), oito metastáticos (um gástrico, três da cérvix)

uterina, um da vesícula biliar, um do íleo, um da mama, um do cólon) e dois do grupo indeterminado.

Em segundo lugar, o perfil CK7+/CK20+/CDX2+ foi observado em 22%, encontrado em oito primários do ovário, em sete carcinomas metastáticos (quatro colorretais, um gástrico, um do apêndice, um da cérvix) e em dois do grupo indeterminado. Já a sequência CK7+/CK20+/CDX2- ocorreu em 18% dos casos: em 13 primários do ovário e em um metastático do cólon. O perfil CK7-/CK20+/CDX2+ ocorreu em 14 casos (18%), sendo nove colorretais, um gástrico, um da bexiga, dois de primário indeterminado e um caso primário do ovário.

Os resultados mais frequentes observados entre os metastáticos foram: CK7-/CK20+/CDX2+ (32%); CK7+/CK20-/CDX2- (24%); e CK7+/CK20+/CDX2+ (22%). Entre os carcinomas primários os perfis mais comuns foram: CK7+/CK20-/CDX2- (37%) e CK7+/CK20+/CDX2- (37%), seguidos de CK7+/CK20+/CDX2+ (23%) (Tabela 6).

Tabela 6 – Expressão do perfil CK7/CK20/CDX2 nos carcinomas primários e metastáticos

PERFIL	Metastáticos (n= 33)	Primários do ovário (n = 35)	Total (n = 68)
CK7+ CK20+ CDX2+	07 (21%)	08 (23%)	15 (22%)
CK7- CK20- CDX2 -	02 (6%)	0	02 (3%)
CK7+ CK20- CDX2-	08 (24%)	13 (37%)	21 (31%)
CK7- CK20+ CDX2-	02 (6%)	0	02 (3%)
CK7- CK20- CDX2+	02 (6%)	0	02 (3%)
CK7+ CK20+ CDX2-	01 (3%)	13 (37%)	14 (20%)
CK7- CK20+ CDX2+	11 (33%)	01 (3%)	12 (17%)
CK7+ CK20- CDX2 +	0	0	0

A Figura 4 exemplifica dois casos em que o perfil CK7/CK20/CDX2 não contribuiu para o diagnóstico diferencial: um carcinoma primário da vesícula biliar expressou CK7+/CK20-/CDX2-, sugestivo de carcinoma mucinoso primário do ovário; outro exemplo é o carcinoma mucinoso primário do ovário com perfil CK7-/CK20+/CDX2+, sugerindo metástase de primário colorretal; o perfil do último caso, CK7+/CK20-/CDX2-, é típico do carcinoma mucinoso primário do ovário.

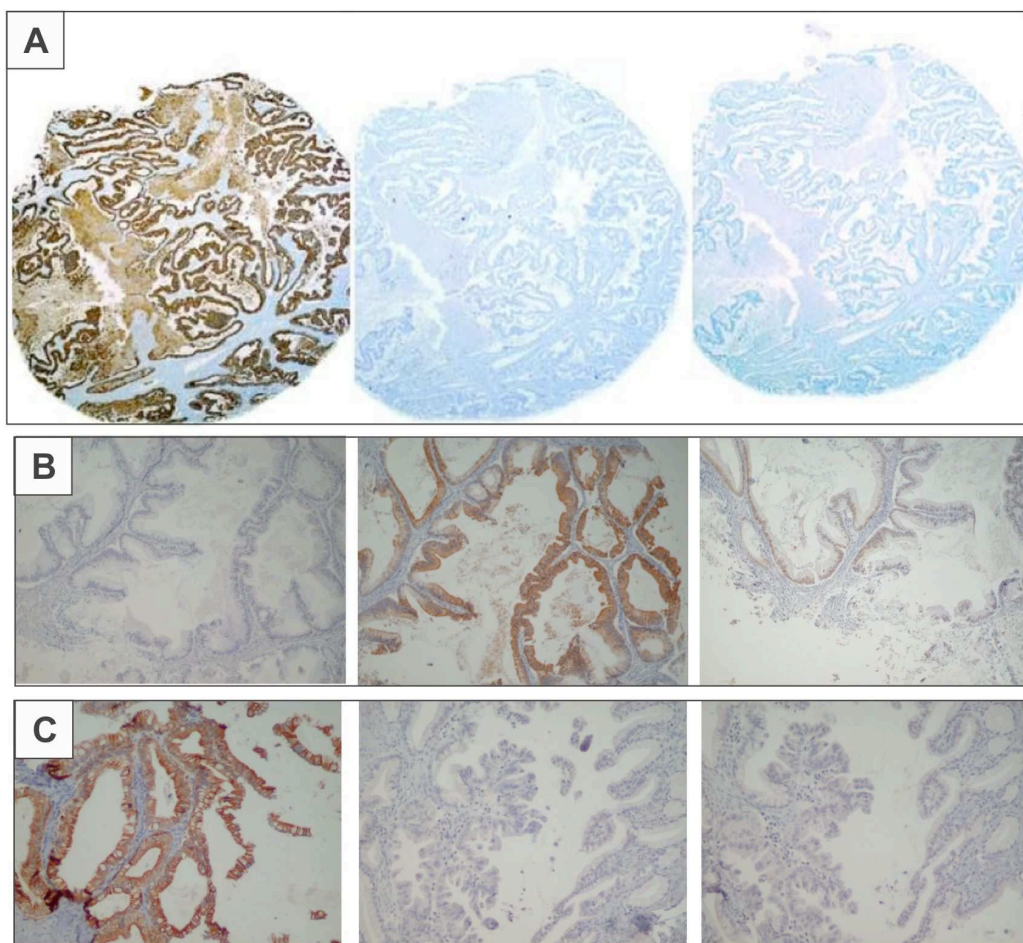


Figura 4 – Expressão do perfil CK7/CK20/CDX2. A) CK7+/CK20-/CDX2- em carcinoma primário da vesícula biliar; B) CK7-/CK20+/CDX2+ em carcinoma primário do ovário, sugerindo metástase intestinal; C) CK7+/CK20-/CDX2- em carcinoma mucinoso primário do ovário.

6.4 Análise microscópica – avaliação dos dados histopatológicos

Foram avaliadas as seguintes características histopatológicas dos carcinomas: grau histológico, presença de necrose do tipo sujo ou *dirty necrosis*, padrão de invasão infiltrativo ou expansivo, presença de frequentes êmbolos carcinomatosos, infiltração do estroma por células isoladas, presença de células em anel de sinete, mucina extracelular dissecando o estroma, presença de gradiente histológico dentro do tumor. Quanto ao grau histológico, observou-se que a maioria dos carcinomas primários do ovário é Grau 1 ou bem diferenciado (77%), enquanto a maioria das pacientes do grupo dos metastáticos tem tumor de

p<0,001*

Grau 2 ou Grau 3 (75%). A comparação entre os dois grupos de tumor demonstrou diferenças estatisticamente significativas (p<0,001) (Tabela 7).

Tabela 7 – Grau histológico em relação aos grupos de estudo

Grau	Primários (n = 35)	Metastáticos (n = 33)	OR IC (95%)
1	27 (77%)	08(24,2%)	1,0
2	8 (23%)	17 (51,5%)	7,17 (2,26 – 22,7)
3	0	08 (24,2%)	55,00 (2,87 – 1055,16)

* Teste exato de Fisher

Diferenças entre carcinoma mucinoso grau histológico 1 e 3 (Figura 5).

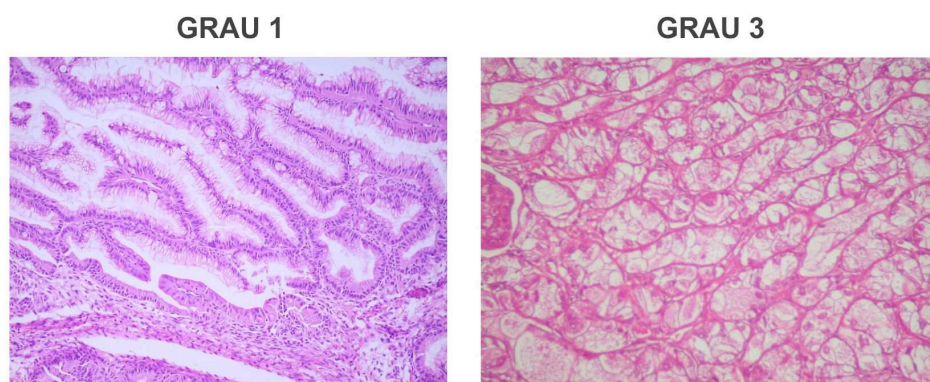


Figura 5 – Histológico dos carcinomas mucinosos

As características mais encontradas entre os carcinomas metastáticos foram: padrão infiltrativo de invasão (95%), êmbolos carcinomatosos frequentes (66,7%) e invasão do estroma por células isoladas (69,7%). Houve um caso de carcinoma metastático primário da cérvix com crescimento expansivo. Entre os primários do ovário, o gradiente histológico foi encontrado em 83% dos casos; e, neste grupo, a ausência de êmbolos carcinomatosos e de infiltração do estroma por células isoladas (95% em ambos) e a ausência de células em anel de sinete (98%) foram aspectos observados. Entretanto, o padrão de invasão expansivo ocorreu em 34%, enquanto em 66% foi infiltrativo (Tabela 8).

Entre todas as características histológicas avaliadas pela análise estatística bivariada, houve diferença entre os dois grupos com relação a: tipo de invasão (expansivo x infiltrativo), presença ou ausência de êmbolos carcinomatosos,

infiltração por células isoladas, células em anel de sinete e gradiente histológico. (Tabela 8). Os caracteres histológicos avaliados estão exemplificados na Figura 6.

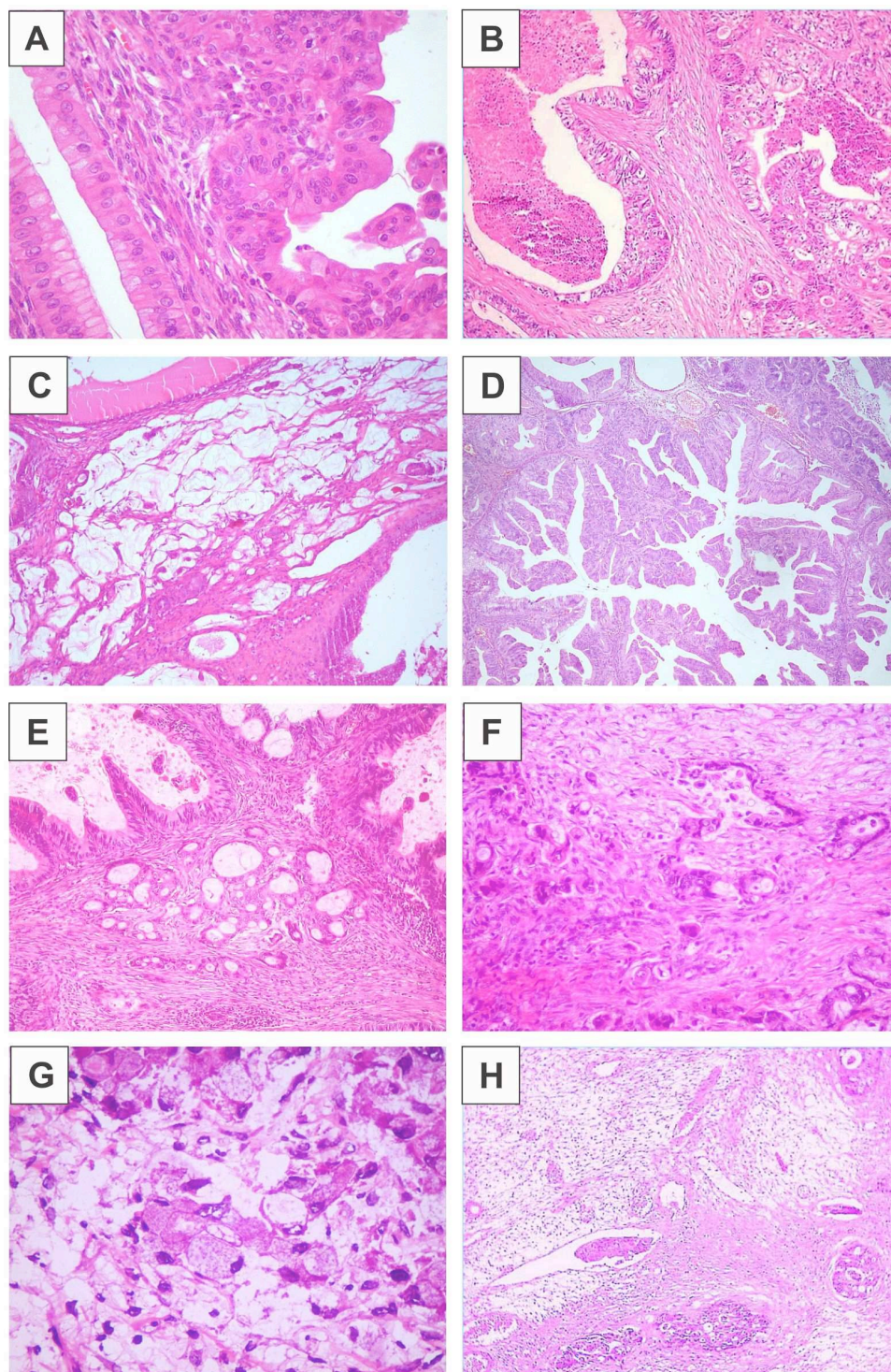


Figura 6 – Caracteres histológicos analisados: A) gradiente histológico; B) necrose suja; C) muco extracelular dissecando o estroma; D) invasão expansiva; E) invasão infiltrativa; F) Invasão por células isoladas; G) células em anel de sinete; H) êmbolos carcinomatosos

Tabela 8 – Características histopatológicas nos carcinomas primários e metastáticos

Característica microscópica	Metastáticos (n= 33)	Primários do ovário (n = 35)	Valor-p	OR (IC 95%)		
<i>Dirty necrosis</i>	12 (36,4%)	10 (29%)	0,6023*	1,43	(0,52	3,96)
PADRÃO INFILTRATIVO x EXPANSIVO	32 (97%) X 01 (3%)	23 (66%) X 12 (34%)	0,0011*	16,70	(2,03	137,60)
ÊMBOLOS CARCINOMATOSOS	22 (66,7%)	02 (5,7%)	<0.0001*	33,00	(6,66	163,50)
CÉLULAS ISOLADAS	23 (69,7%)	02 (5,7%)	<0.0001*	37,95	(7,59	189,64)
CÉLULAS EM ANEL DE SINETE	09 (27,3%)	0 (0%)	<0,0001**	27,53	(1,53	495,41)
MUCINA EXTRACELULAR	15 (45,5%)	13 (32%)	0,4864*	1,41	(0,53	3,72)
GRADIENTE HISTOLÓGICO AUSENTE	23 (69,7%)	01 (2,9%)	<0.0001*	78,20	(9,36	653,24)

*Teste qui-quadrado ** Teste Exato de Fisher

6.5 Análise multivariada

Feita inicialmente análise por regressão múltipla unindo todas as variáveis, ou seja, dados da macroscopia (tamanho, lateralidade), da microscopia (grau histológico, presença de necrose do tipo sujo ou *dirty necrosis*, padrão infiltrativo de invasão, padrão expansivo de invasão, presença de êmbolos carcinomatosos, infiltração do estroma por células isoladas, células em anel de sinete, mucina extracelular dissecando o estroma, presença de gradiente histológico) e resultados da imunoistoquímica.

Houve, por meio da regressão múltipla, seleção das variáveis: bilateralidade, ausência de gradiente, negatividade para CK7, favorecendo o diagnóstico de carcinoma metastático no ovário conforme ilustrado na Tabela 9.

Tabela 9 – Análise multivariada incluindo todas as variáveis analisadas para distinção entre metastáticos x primários por meio de regressão múltipla

Variáveis selecionadas	Odds Ratio	IC95%
Bilateralidade (sim x não)	37,04	2,63 - 500
Gradiente Histológico (não x sim)	73,24	5,80 – 924,52
CK7 (negativo x positivo)	53,45	3,19 – 729,90

Variável dependente avaliada: metastático x primário. Método: Regressão Logística com critério de seleção de variáveis *stepwise*. Variáveis analisadas: todas (tamanho, bilateralidade, grau histológico, necrose, crescimento, êmbolos, células isoladas, células em anel de sinete, mucina extracelular, gradiente, CK7, CK20, Ca125, RE, RP, betacatenina, DPC4, WT1, CDX2).

Diante do objetivo de definir outros critérios além das variáveis já analisadas no algoritmo previamente descrito na literatura (lateralidade e tamanho), e considerando o tamanho amostral incluído neste trabalho, optou-se por dividir a regressão múltipla em duas partes (dados de microscopia e de imunoistoquímica) para depois utilizar as variáveis selecionadas para compor um novo algoritmo.

A análise multivariada entre os dados de microscopia (grau histológico, presença de necrose do tipo sujo ou *dirty necrosis*, padrão infiltrativo de invasão, padrão expansivo de invasão, presença de êmbolos carcinomatosos, infiltração do estroma por células isoladas, presença de células em anel de sinete, mucina extracelular dissecando o estroma, presença de gradiente histológico) mostrou significância para presença de êmbolos e ausência de gradiente como favorecendo o diagnóstico de carcinoma metastático com valores de *odds ratio* de 18,52 (IC 95% 2,98 – 111,11) e 40,19 (IC 95% 4,22 – 382,87) respectivamente (Tabela 10).

Tabela 10 – Análise multivariada incluindo as variáveis de microscopia analisadas para distinção entre metastáticos x primários por meio de regressão múltipla

Variáveis selecionadas	Odds Ratio	IC95%
Êmbolos (sim x não)	18,52	2,98 – 111,11
Gradiente histológico (não x sim)	40,19	4,22 – 382,87

Variável dependente avaliada: metastático x primário. Método: Regressão Logística com critério de seleção de variáveis *stepwise*. Variáveis analisadas: grau histológico, necrose, crescimento, êmbolos, células isoladas, células em anel de sinete, mucina extracelular, gradiente.

A análise multivariada entre os dados de imunoistoquímica mostrou significância para negatividade de CK7 como favorecendo o diagnóstico de carcinoma metastático com valor de *odds ratio* de 33,98 (IC 95% 4,14 – 278,97). (Tabela 11).

Tabela 11 – Análise multivariada incluindo as reações de imunoistoquímica para distinção entre metastáticos x primários por meio de regressão múltipla

Variável selecionada	Odds Ratio	IC95%
CK7 (negativo x positivo)	33,98	4,14 – 278,97

Variável dependente avaliada: metastático x primário. Método: Regressão Logística com critério de seleção de variáveis *stepwise*. Variáveis analisadas: CK7, CK20, Ca125, RE, RP, betacatenina, DPC4, WT1, CDX2.

Após seleção das variáveis gradiente histológico e CK7, foi montado um segundo algoritmo (Algoritmo 2) por árvore de decisão que definiu que:

- ✓ os carcinomas mucinosos sem gradiente histológico são metastáticos;
- ✓ os carcinomas que apresentam gradiente histológico com positividade para CK7 são primários;
- ✓ os carcinomas mucinosos com gradiente histológico e negatividade para CK7 são metastáticos (Figura 7).

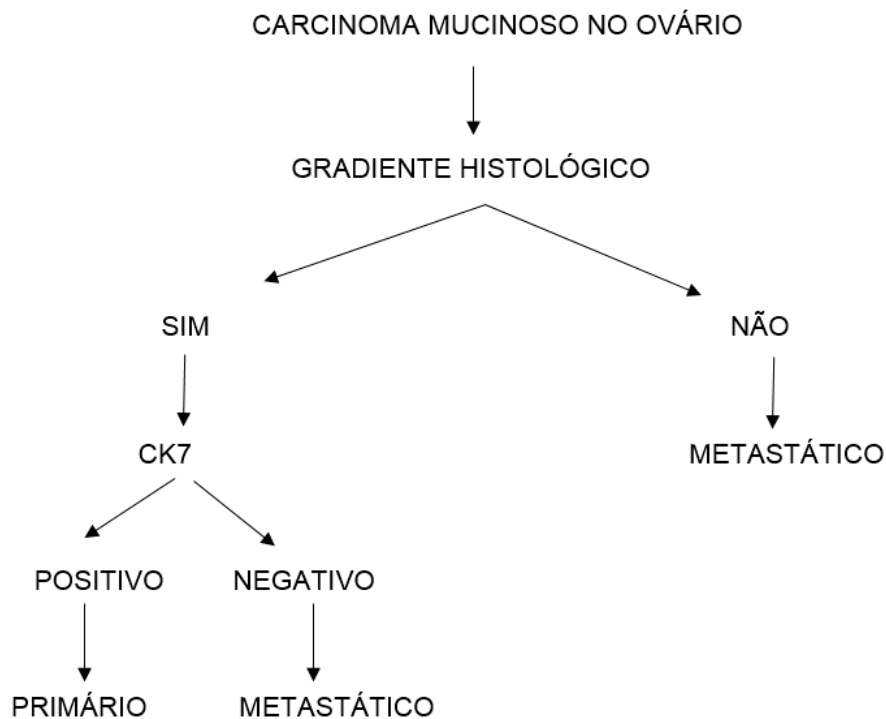


Figura 7 – Algoritmo por árvore de decisão utilizando as variáveis gradiente histológico e CK7

Isso conferiu acurácia de 91,2% (IC 95% 84,4%-97,9%) com *kappa* de 0,82 (IC 95% 0,69%-0,96%) e valor-p (teste de qui-quadrado) <0,0001, além de sensibilidade de 87,9% (IC 95% 76,7%-99%) e especificidade de 94,3% (IC 95% 86,6%-102,0%) (Tabela 12).

O valor preditivo positivo deste novo algoritmo foi de 93,5% e o valor preditivo negativo foi de 89,2%.

Tabela 12 – Análise do Algoritmo 2 considerando gradiente histológico, CK7 e êmbolos no diferencial entre primários e metastáticos

	Metastático	Primário	TOTAL	Concordância	IC 95%
Metastático pelo Algoritmo 2	29	2	31	94,3% (especificidade)	86,6 – 102,0
Primário pelo Algoritmo 2	04	33	37	87,9% (sensibilidade)	76,7 – 99,0
TOTAL	33	35	68	91,2% (acurácia)	84,4 – 97,9

Visando criar um novo algoritmo com múltiplas variáveis e analisar se tal algoritmo conferia maior acurácia na distinção entre primários e metastáticos, foi feita a união do Algoritmo 2 (Gradiente histológico, CK7) com o Algoritmo da literatura (lateralidade e tamanho).

Com o novo algoritmo (Algoritmo 3), definiu-se que um carcinoma mucinoso que apresente qualquer uma dessas características é metastático: bilateral, ou unilateral menor de 13cm, gradiente histológico ausente, ou gradiente histológico presente com CK7 negativo. Isso conferiu acurácia de 88,2% (IC 95% 80,6%-95,9%) com *kappa* de 0,76 (IC 95% 0,61%-0,97%) e valor-p<0,0001 (teste de qui-quadrado), além de sensibilidade de 93,9% (IC 95% 85,8%-100%) e especificidade de 82,9% (IC 95% 70,4%-95,3%) com valor preditivo positivo de 83,8% e valor preditivo negativo de 93,5% (Tabela 13).

Tabela 13 – Análise do Algoritmo 3 considerando bilateralidade, tamanho, gradiente histológico e CK7 no diferencial entre primários e metastáticos com n = 67 *

	Metastático	Primário	TOTAL	Concordância	IC 95%
Metastático pelo Algoritmo 3	31	5	36	82,9% (especificidade)	70,4 – 95,3
Primário pelo Algoritmo 3	02	29	31	93,9% (sensibilidade)	85,8 – 100
TOTAL	33	34	67	88,2% (acurácia)	80,6 – 95,9

* Excluído caso primário unilateral sem dado da medida do diâmetro

Ao comparar o algoritmo descrito na literatura com o Algoritmo 3 (formado pelos dados da análise multivariada), determinou-se haver diferença estatisticamente significativa quanto à sensibilidade (p=0,0435), no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à acurácia (p=0,1165) ou especificidade (p=0,7436), conforme mostrado na Tabela 14 e Figura 8.

Tabela 14 – Comparação dos dados de sensibilidade, especificidade e acurácia, do algoritmo proposto pela literatura x Algoritmo 3, bem como seus intervalos de confiança

Método	Sensibilidade IC 95%	Especificidade IC 95%	Acurácia IC 95%
Algoritmo descrito na literatura	78,8% 64,8%-92,7 %	85,3% 73,4 %-97,2%	82,1 72,9%-91,3%
Algoritmo 3 (literatura + multivariada)	93,9 85,8%-100%	82,9 70,4%-95,3%	88,2 80,6-95,9
Comparação (valor p)	0,0270	1,0	0,0626
Teste de qui-quadrado			

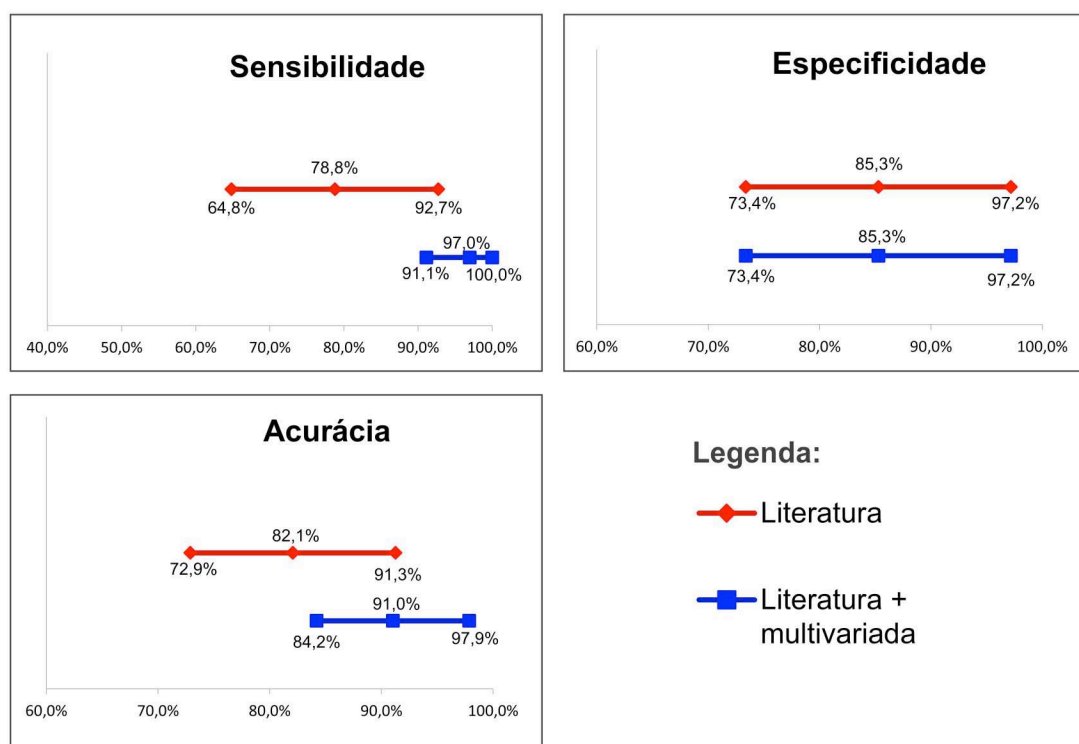


Figura 8 – Comparação dos valores de sensibilidade, especificidade e acurácia, bem como intervalos de confiança 95% entre o algoritmo da literatura e o Algoritmo 3 (literatura + multivariada)

6.6 Avaliação de dados clínicos retirados da revisão dos prontuários

Avaliando a série de 76 casos globalmente, verificou-se que a idade das pacientes ao diagnóstico variou de 14 a 78 anos (média de 51,1 anos). Entretanto, no Grupo 1 (primários) foi de 14 a 78 anos (média 50 anos); e no

Grupo 2 (metastáticos), de 31 a 70 anos (média 51,3 anos), sendo que em três casos a idade não foi informada. Após comparação entre os grupos, foi encontrado o valor de $p=0,7070$, não havendo diferença significativa entre os grupos com relação à idade.

Com relação ao IMC, obteve-se esse dado em 58 casos, distribuídos na Tabela 15: 48% das pacientes apresentaram $IMC<25$, sendo 13 delas do grupo dos metastáticos (uma com IMC inferior a 20) e 15 do grupos dos primários (uma com IMC inferior a 20); 12 pacientes apresentavam IMC acima de 30, sendo a maioria do grupo dos metastáticos (uma com $IMC>40$); 18 com sobrepeso, sendo dez do grupo dos primários. Após comparação entre os grupos, o valor de $p=0,5064$ mostrou não haver diferença significativa para a variável IMC (Tabela 15).

Tabela 15 – Distribuição dos tumores primários e metastáticos de acordo com o IMC

IMC	Primários (n=29)	Metastáticos (n=29)	Total (n=58)
>30	4	8	12 (21%)
25 – 30	10	8	18 (31%)
<25	15	13	28 (48%)

IMC: índice de massa corpórea, Grupo 1: primários, Grupo 2: metastáticos

Em relação à menopausa (Tabela 16), obteve-se informação em 57 casos: 30 (53%) apresentavam-se na pré-menopausa, sendo 14 do grupo dos metastáticos; e 27 pacientes (47%) na pós-menopausa, sendo 12 do grupo dos metastáticos. Em 11 casos este dado não estava disponível.

Tabela 16 – Distribuição dos casos em relação à menopausa

Menopausa	Primários (n=31)	Metastáticos (n=26)	Total (n=57)
Pré	16 (52%)	14 (54%)	30 (53%)
Pós	15 (48%)	12 (46%)	27 (47%)

Grupo 1: primários, Grupo 2: metastáticos

Pelo histórico familiar, 30 (45%) pacientes apresentavam antecedente familiar para câncer, 29 (43%) não apresentavam; e em oito casos (12%) esta

informação não estava disponível. As neoplasias citadas como antecedentes familiares foram: gástrica (oito), colorretal (oito), mama (sete), cabeça e pescoço (seis), sistema nervoso central (três), fígado (quatro), pulmão (quatro), próstata (três), hematológico (três), útero (três), esôfago (duas), ovário (duas), pâncreas (uma), ossos (uma).

Os sintomas referidos como queixa principal entre as pacientes do grupo dos carcinomas primários foram: aumento do volume abdominal (22), dor (nove), perda de peso (quatro), sangramento vaginal (quatro), alteração menstrual (três), astenia (uma) e dispneia (uma), assintomáticas (três) e em seis casos esta informação não estava disponível.

No grupo dos metastáticos os sintomas referidos como queixa principal foram: dor abdominal ou pélvica (13), aumento do volume abdominal (13), perda de peso (oito), sangramento vaginal (uma), astenia (uma), vômitos (uma), constipação (uma), dispneia (uma), nódulo inguinal (uma), hematúria (uma) e edema (uma), quatro pacientes eram assintomáticas tendo o diagnóstico sido feito através de exames de rotina, e em cinco casos esta informação não estava disponível (Tabela 17).

Tabela 17 – Relação entre os sintomas relatados e os grupos estudados

Sintoma	Grupo dos primários n= 29	Grupo dos metastáticos n= 28
Dor abdominal ou pélvica	09 (31%)	13 (46%)
Aumento volume abdominal	22 (76%)	13 (46%)
Perda ponderal	04 (14%)	08 (29%)
Sangramento vaginal	04 (14%)	01 (3%)
Astenia	01 (3%)	01 (3%)
Vômitos	0	01 (3%)
Constipação	0	01 (3%)
Dispneia	0	01 (3%)
Nódulo inguinal	0	01 (3%)
Hematúria	0	01 (3%)
Edema	0	01 (3%)
Alteração menstrual	03 (10%)	0
Assintomática	03 (10%)	04 (14%)

Pela Tabela 18, observa-se que no grupo dos metastáticos dezoito pacientes (55%) apresentavam Ca125 aumentado, nove (27%) estavam com Ca125 normal e em seis (18%) o valor não foi mencionado. Notou-se que o maior valor de Ca125 foi detectado neste grupo, sendo de 23623U/ml.

Ainda no grupo dos metastáticos, o CEA estava elevado em nove pacientes (27%), normal em sete (22%) e desconhecido em 17 casos (51%). O maior valor de CEA neste grupo foi 4200 ng/ml. Em seis pacientes (18%), houve elevação de ambos os marcadores; em dois (6%) ambos eram normais e em 14 casos (42%) apenas um marcador estava elevado.

No grupo dos primários, dez pacientes (29%) tinham Ca125 elevado; em 16 (45%) era normal e em nove casos (26%) não foi mencionado. O maior valor de Ca125 foi de 2090 U/ml. O CEA estava alto em cinco pacientes (14%) com carcinoma primário do ovário; normal em nove (26%); não sendo mencionado em 21 casos (60%). O maior valor de CEA no grupo dos primários foi de 81,6 ng/ml. Notou-se também que no grupo dos primários quatro pacientes (11%) apresentaram elevação de ambos os marcadores; sete (20%) tinham elevação de apenas um marcador; sendo que em cinco pacientes (14%) ambos eram normais.

Dos 35 casos de carcinoma mucinoso primário do ovário, duas pacientes (5%) não foram submetidas a cirurgia de estadiamento; e, das outras 33 pacientes, 28 (85%) apresentaram estágio I, sendo 19 pacientes estágio IA, uma estágio IB e oito estágio IC; apenas uma paciente apresentou estágio IIB (3%), e houve quatro casos (12%) de estágio patológico III, sendo um deles IIIA, um IIIB e dois estágio IIIC (Tabela 18).

Tabela 18 – Marcadores séricos Ca125 e CEA em relação aos grupos de tumores

Marcador	Primários	Metastáticos
Ca125 aumentado	10	18
Ca 125 normal	16	09
CEA aumentado	05	09
CEA normal	09	07
Ambos aumentados	04	06
Ambos normais	05	02
Somente um aumentado	07	14

Tabela 19 – Estádio cirúrgico-patológico dos carcinomas primários do ovário (n=33)

Estádio	Casos
I	28 / 85%
IA	19
IB	01
IC	08
II (IIB)	01 / 3%
III	04 / 12%
IIIA	01
IIIB	01
IIIC	02
TOTAL	33

Com relação à conduta pós-operatória, das 33 pacientes com carcinoma metastático para o ovário, sete (21%) não receberam tratamento pós-operatório, três (9%) perderam o seguimento, uma (3%) recebeu hormonioterapia (primário em mama) e apresentava doença estável na última consulta com sobrevida de 89 meses. Vinte e duas (67%) pacientes se submeteram a quimioterapia pós-operatória, sendo quatro sem doença residual pós-cirurgia e 18 com doença residual pós-cirurgia. Destes 18 casos, três (16%) apresentaram remissão completa da doença com a quimioterapia, um (6%) remissão parcial, um (6%) doença estável, 12 (66%) estavam com a doença em progressão e um (6%) evoluiu para óbito durante a quimioterapia.

Das oito pacientes com tumor primário indeterminado, cinco (63%) receberam quimioterapia, sendo uma após ressecção completa e quatro com doença residual após a cirurgia – destas, uma (25%) apresentou remissão parcial após a quimioterapia e três (75%) estavam com a doença em progressão. Duas (24%) não receberam tratamento após a cirurgia, e uma (13%) perdeu seguimento.

Das pacientes com carcinoma primário do ovário, 20 (57%) não receberam tratamento pós-operatório, uma (3%) apresentava doença residual extensa sem condições clínicas para quimioterapia tendo perdido seguimento e 14 pacientes (40%) se submeteram a quimioterapia, das quais 12 em caráter adjuvante (após ressecção completa da doença) e duas em caráter paliativo (após

ressecção parcial da doença), sendo que destas duas uma apresentou doença estável após a quimioterapia e uma doença em progressão.

Quanto à evolução após o tratamento das pacientes com doença metastática, 18 (55%) faleceram da doença; 12 (36%) perderam seguimento (todas com doença em atividade) e três (9%) permaneciam vivas quando da revisão dos prontuários. Destas, uma, cujo primário era do apêndice, estava com sobrevida sem doença de 58 meses e duas apresentavam doença em atividade: numa delas o primário era da cérvix uterina e vinha em terceira linha de quimioterapia paliativa com sobrevida de 94 meses, e na outra o primário era da mama, sendo que ela se encontrava em hormonioterapia paliativa por metástase óssea com doença estável e sobrevida de 102 meses.

Das oito pacientes com primário não determinado, cinco (63%) faleceram da doença, uma (12%) permanecia viva quando da revisão do prontuário com doença em atividade e aumento de marcador tumoral (CEA), para uma (12%) não havia dados de prontuário e uma (12%) perdeu seguimento.

Das pacientes com carcinoma primário do ovário, dez (29%) faleceram (cinco por recidiva ou progressão da neoplasia de ovário, uma por segunda neoplasia de reto, uma por segunda neoplasia de pulmão 15 anos após tratamento do carcinoma de ovário e três sem evidência da neoplasia, porém sem a causa do óbito descrita no prontuário), 13 (37%) perderam seguimento (sendo nove sem doença, três com doença e uma com segundo tumor primário, diagnosticado na mama); e 12 (34%) permaneciam vivas quando da revisão do prontuário, sendo 11 sem doença em seguimento e uma em tratamento quimioterápico por recidiva.

Considerando um tempo de avaliação entre 0 e seis anos (72 meses), o estudo da sobrevida média global foi de 51,1 meses $\pm$ 3,46. No grupo dos metastáticos, a sobrevida média foi de 35,3 meses $\pm$ 4,68, e no grupo dos primários foi de 65,3 meses $\pm$ 3,70, de modo que as curvas apresentaram diferença significativa com $p=0,0003$ (Teste Log. rank) (Figura 9).

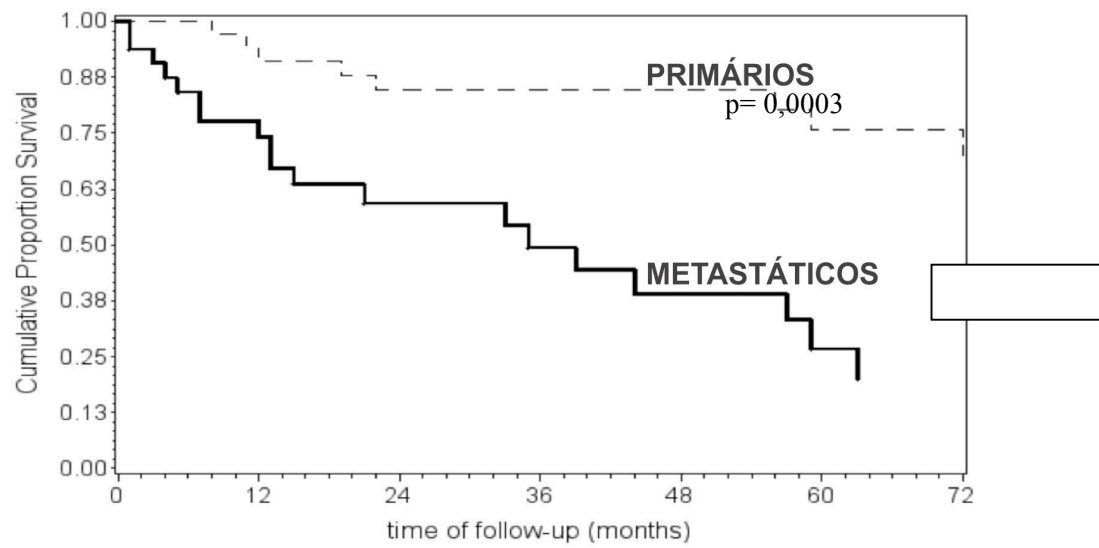


Figura 9 – Diferenças na sobrevida global das pacientes com carcinoma mucinoso primário e metastático no ovário

7 DISCUSSÃO

Conforme mostrado nesta série de casos, o diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso ovariano traz consigo um leque heterogêneo de opções diagnósticas, cuja suspeição clínica de doença metastática para os ovários deve sempre existir entre as hipóteses diagnósticas.

As possíveis limitações deste trabalho residem no fato de se tratar de estudo retrospectivo, com dados clínicos e de evolução nem sempre completos, obtidos de prontuários das pacientes, e do número de casos da amostra, que pode não permitir o esperado impacto estatístico relacionado às variáveis estudadas. Entretanto, comparado a outros trabalhos na literatura sobre neoplasias mucinosas no ovário, o tamanho amostral aqui é bem semelhante.

Por meio desta análise retrospectiva, foi possível notar que, entre os casos de carcinoma metastático para ovário, nem sempre existe diagnóstico prévio da neoplasia primária; e, conforme já descrito previamente, o acometimento ovariano pode ser a primeira manifestação da doença metastática (7,15,16).

A análise dos resultados apresentados permite afirmar que o algoritmo utilizado no exame intraoperatório considerando lateralidade e tamanho teve a acurácia confirmada, sendo a bilateralidade a principal característica dos carcinomas mucinosos metastáticos para o ovário. Além disso, a ausência de gradiente histológico ou a presença associada à negatividade de CK7 são dados que apontam para o diagnóstico de carcinoma mucinoso metastático para o ovário com acurácia de 91,2%, sendo este algoritmo recomendado.

Dentre os 76 casos estudados nesta série, 46% eram carcinomas mucinosos primários do ovário, 43% eram carcinomas metastáticos para o ovário com primário determinado; e, em 11% dos casos, embora descritos nos laudos da patologia como sugestivos de metástase, não foi possível determinar qual seria o primário. Assim, nesta amostra, não houve superioridade no número de casos

metastáticos sobre os primários, ao contrário do descrito em outras séries (30,25,28,63,64) embora não se tenha avaliado a frequência de todos os tipos histológicos de carcinoma durante o período.

Considerando ser o tabagismo conhecido fator de risco para os carcinomas mucinosos (33) e que, segundo alguns trabalhos (65,66), pacientes tabagistas teriam risco duas vezes aumentado de apresentar carcinomas mucinosos comparado aos tipos não mucinosos, foram pesquisadas entre as histórias das pacientes referências sobre tabagismo; no entanto, esses dados não estavam disponíveis na maioria dos prontuários. Em cinco casos havia registro de que a paciente afirmava ser tabagista; dentre estas, um carcinoma era metastático de primário do ceco.

Embora a maioria dos estudos avalie os fatores de risco em carcinoma colorretal não mucinoso, há dados que sugerem que, além do tabagismo, o aumento do IMC possa cursar com aumento do risco de carcinoma colorretal mucinoso (67,68). O aumento do IMC também foi relacionado a risco aumentado para carcinoma da vesícula biliar (67). Neste estudo, o valor de IMC não foi capaz de diferenciar os grupos ($p= 0,5064$).

Os dados com relação ao *status* menopausal foram muito semelhantes entre os dois grupos, de modo que esta variável não foi incluída na análise bivariada e multivariada.

Observou-se que a idade ao diagnóstico variou de 14 a 78 anos (média 51,1), ocorrendo de 31 a 70 anos (média 51,3) no grupo dos carcinomas metastáticos e de 14 a 78 (média 50) no grupo dos carcinomas primários. Em outras séries, a idade média variou de 42 a 56 anos nos primários e de 47 a 70 nos metastáticos (25,30,69). Segundo dados obtidos no estudo de Taniguchi et al (69), a idade das pacientes apresentou diferença estatística entre o grupo primário e o metastático, sendo mais avançada no metastático. Estes autores também associaram a idade de 50 anos ao tamanho do tumor de 10cm na tentativa de distinguir entre carcinoma mucinoso primário (menos de 50 anos ou tumor maior

de 10cm) e carcinoma mucinoso metastático para o ovário (mais de 50 anos e tumor menor de 10cm). Porém, concluíram que a distribuição etária poderia variar entre as populações estudadas, refletindo, características raciais. Na nossa amostra, no grupo dos metastáticos 61% das pacientes estavam acima de 50 anos (em três casos o dado não estava disponível), e no grupo dos primários 51% também eram superior a 50 anos. Com relação à idade ao diagnóstico, não houve diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,7070$), e tanto a paciente mais nova (14 anos) quanto a mais velha (78 anos) eram do grupo dos primários.

Sabe-se que alguns carcinomas mucinosos ovarianos podem ocorrer em pacientes portadoras da Síndrome de Lynch, doença hereditária relacionada ao carcinoma de cólon não associado à polipose (24); em nossa casuística houve uma paciente diagnosticada aos 14 anos de carcinoma primário do ovário, grau histológico 1, estágio IA, tratada com cirurgia radical. No seguimento, apresentou diagnóstico carcinoma primário do cólon não associada a polipose 52 meses após o tratamento do primário do ovário. Embora não tenha sido feito estudo genético, há suspeita de tratar-se de um caso síndrômico.

Das 33 pacientes com carcinoma metastático para os ovários, apenas 11 apresentavam diagnóstico prévio da neoplasia primária: três na cérvix uterina, um na mama, dois no cólon, quatro gástricos e um na bexiga. Os outros 22 casos mostraram primeiro a manifestação da metástase ovariana ou tiveram o diagnóstico concomitante do tumor primário e da metástase.

Entre as 76 pacientes avaliadas, em 11% não foi possível afirmar qual seria o primário, dados que corroboram outras séries que incluíram tumores tipicamente metastáticos, em que o primário não foi determinado de 6% a 13% dos casos (25,64,69). É importante destacar que, neste grupo, em cinco casos não se encontraram nos prontuários estudos complementares para a investigação da topografia do tumor primário. Conforme mencionado previamente, no momento da revisão dos prontuários, destas oito pacientes, cinco haviam falecido da doença, em um caso não havia dados de prontuário, uma paciente estava viva

com recidiva da doença, com o marcador CEA em ascensão, em progressão de doença após três linhas de quimioterapia (sobrevida de 49 meses), e outra perdeu seguimento, em remissão completa após cirurgia radical seguida de quimioterapia por seis meses, com sobrevida de 152 meses. A longa evolução desta última paciente não se enquadra na maioria dos casos de tumores metastáticos, não sendo possível excluir que se trate de primário do ovário, embora apresente algumas características que possam sugerir doença secundária no ovário: 1) painel imunoistoquímico diferente do primário de ovário (CK7 positivo focal, CK20 positivo difuso forte, CDX2 positivo difuso forte, DPC4 negativo, além de negatividade para os demais marcadores testados); 2) aspectos microscópicos (invasão do tipo infiltrativo, necrose extensa e presença de mucina extracelular). Além disso, neste caso também não foi mencionada a avaliação histológica do apêndice cecal e pode tratar-se de um caso de remissão completa após cirurgia radical seguida de quimioterapia adjuvante, a exemplo do caso de primário do apêndice descrito.

Entre os carcinomas metastáticos que apresentavam primário conhecido, a maioria foi proveniente do trato gastrointestinal baixo, concordando com a literatura (16,29,70-72). Os tumores primários do trato gastrointestinal superior (das vias pancreato-biliares e gástricos) corresponderam à segunda topografia mais comum.

Embora os dados da revisão dos prontuários não tenham fornecido todas as informações necessárias, é notória, conforme esperado, a baixa sobrevida e a alta morbidade entre as pacientes com carcinoma metastático para os ovários, visto que mais da metade havia falecido da doença (55%). Outro dado importante foi que, entre as 11 pacientes que já possuíam história prévia de câncer, após o diagnóstico da metástase ovariana, seis faleceram, sendo que quatro delas tiveram sobrevida curta, inferior a 12 meses.

Sobrevida mais curta foi observada em três casos de metástase de carcinoma do cólon (período de um a quatro meses), um de metástase de

carcinoma da bexiga (três meses) e em quatro casos de metástase de primário indeterminado (três meses). Pela avaliação das curvas, houve diferenças significantes entre os dois grupos ($p=0,0002$). Apesar destes casos de sobrevida muito curta no grupo dos metastáticos, houve sobrevida média global de 33 meses para o grupo dos metastáticos e de 61,7 meses para o grupo dos primários, diferindo dos valores de outra série da literatura (30), que encontrou sobrevida global em cinco anos de 87% para o grupo dos primários e 6% para o grupo dos metastáticos.

A importância em caracterizar a metástase ovariana se associa a maior agressividade e ao comportamento diametralmente oposto à maioria dos carcinomas mucinosos primários do ovário. Torna-se fundamental procurar meios que contribuam para o diagnóstico diferencial.

Avaliando-se a elevação dos marcadores séricos Ca125 e CEA nos dois grupos de nosso estudo, observou-se não haver contribuição para o diferencial, pois houve elevação do Ca125 em 55% dos metastáticos e também aumento do CEA em 14% dos tumores primários. Entretanto, em grande número de casos desta amostra (60%), não havia informação sobre a dosagem de pelo menos um desses dois marcadores nos prontuários. Pelos nossos resultados e considerando ainda que o Ca125, quando usado isoladamente, não tem sensibilidade nem especificidade suficientes para rastreamento de câncer de ovário (73), o uso de marcadores tumorais não auxiliou na diferenciação entre carcinoma primário ou metastático para o ovário. Esta dosagem tem maior importância para seguimento e avaliação de resposta ao tratamento e, no caso do Ca125, como forma de avaliação prognóstica em câncer de ovário (74-76). Embora não se tenha avaliado o marcador Ca19.9, existem referências recentes que o associam não só aos carcinomas do pâncreas como aos mucinosos primários do ovário (77), o que também, isoladamente, não auxiliaria no diferencial.

Quanto à importância da contribuição das reações imunoistoquímicas no diagnóstico diferencial, é tentadora a hipótese de que amplos painéis com vários anticorpos sejam capazes de permitir a diferenciação entre carcinoma mucinoso primário ou metastático, ou de prever qual seria o sítio primário, no caso dos metastáticos.

Em nosso estudo, após análise bivariada, os únicos marcadores que mostraram diferença estatística significativa entre os grupos primário x metastático foram CK7 ($p<0,0001$), CK20 ($p=0,0154$) e CDX2 ($p<0,0001$).

O perfil da expressão dos marcadores CK7, CK20 e CDX2 é o mais usado na rotina diagnóstica (72,78,79) e pode auxiliar na diferenciação entre carcinomas mucinosos primários metastáticos. Porém, deve-se destacar que há sobreposição recorrente de resultados, dificultando a interpretação dos dados em casos isolados.

Sabe-se que CK7+/CK20-/CDX2- sugere maior possibilidade de carcinoma primário do ovário, porém também pode ser encontrado em carcinomas da cérvix uterina ou do trato gastrointestinal superior. Em nosso estudo, este foi o perfil mais comum, observado em 23 tumores, dos quais 13 são primários do ovário (57%), oito metastáticos e dois do grupo indeterminado. Já o perfil CK7-/CK20+/CDX2+ caracterizaria os carcinomas metastáticos no ovário com sítio primário mais comum na região colorretal. Nesta amostra, 14 casos (18%) apresentaram essa expressão, e os tumores eram: nove colorretais, um gástrico, um da bexiga, dois do grupo indeterminado e um primário do ovário.

Já na análise multivariada, entre os marcadores imunoistoquímicos, apenas o CK7 mostrou relevância estatística na caracterização dos tumores metastáticos, quando negativo, tanto na análise multivariada com todas as variáveis (OR 53,45) quanto na análise multivariada dos marcadores imunoistoquímicos (OR 33,98).

Além da positividade da reação, o padrão da expressão do marcador, focal ou difuso, deve ser considerado na avaliação dos resultados, favorecendo primário ou metastático no ovário, conforme o marcador.

Nossa análise ratifica trabalhos da literatura em que as reações imunoistoquímicas com vários marcadores não conseguem discriminar qual seria a topografia do tumor primário em caso de doença metastática para os ovários (72,78,79). Embora a maioria dos carcinomas colorretais tenha mostrado positividade para CK20 (77%) e para CDX2 (55%), este último não foi exclusivo dos carcinomas colorretais, sendo observado em carcinomas gástricos, do apêndice cecal, da bexiga e também em nove tumores primários do ovário, nos quais a expressão foi difusa em dois casos. Segundo Logani e colaboradores (29), quando ocorre a expressão de CDX2 em carcinomas mucinosos primários do ovário, o padrão morfológico de invasão é infiltrativo e não expansivo. Nossos resultados referendam essa observação; e, entre os nove tumores primários positivos para CDX2, oito mostravam padrão infiltrativo de invasão. Tanto a positividade do CDX2 como a invasão infiltrativa podem ser fonte de confusão na interpretação do diagnóstico em casos isolados.

Como era esperado, todos os tumores primários foram negativos para WT1, que é um marcador característico de carcinoma seroso do ovário. No entanto, um caso de tumor do íleo metastático para os ovários apresentou positividade para WT1, e não foram encontrados dados semelhantes na literatura.

Com relação à expressão de receptores hormonais (RE e RP), sabe-se que usualmente são negativos nos carcinomas mucinosos primários do ovário (10), mas em carcinomas metastáticos para o ovário os dados da literatura são heterogêneos no sentido de demonstrar a presença ou ausência de expressão desses marcadores em carcinomas do trato gastrointestinal, da via pancreato-biliar ou pulmonar (63,80-85). A expressão de receptores hormonais é frequente em carcinomas de mama e do endométrio (86), e isso pode ser útil na diferenciação entre os carcinomas metastáticos com células em anel de sinete,

primários do estômago ou do apêndice cecal (que são geralmente negativos) e a metástase da variante lobular do carcinoma de mama (que costuma ser positiva) (63). Em nosso estudo, a positividade para receptores hormonais foi baixa, com RE positivo em apenas dois carcinomas metastáticos (um gástrico e um de intestino delgado) e em quatro casos primários. O receptor de progesterona foi expresso em apenas dois casos metastáticos (um gástrico e um da mama) e em sete casos primários do ovário. Diferente da literatura, o caso de carcinoma metastático primário do estômago, citado acima, apresentou forte expressão dos receptores hormonais (RE 4+ e RP 3+): o adenocarcinoma era bilateral, com células em anel de sinete, e foi confirmado por endoscopia, após ooforectomia bilateral. Além disso, também era positivo difuso para CK7 e DPC4; sendo que pela microscopia apresentava crescimento infiltrativo, com células isoladas e êmbolos carcinomatosos, achados mais comuns de doença metastática e com sobrevida de apenas sete meses após o diagnóstico.

Outro marcador que tipicamente se apresenta negativo nos carcinomas mucinosos primários do tipo intestinal é o Ca125, sendo descrito nos mucinosos müllerianos, que são mais frequentemente *borderlines* (10,39). Há trabalhos demonstrando variada positividade para Ca125 em primários do ovário de 0% a 50% (44). Segundo Miller et al (39), embora os primários sejam negativos, há evidências de que quando recidivam possam expressar o Ca125. Com relação aos carcinomas metastáticos, a expressão do Ca125 pode ocorrer em primários do pâncreas (35). No nosso estudo, foi encontrada positividade difusa para Ca125 em sete casos metastáticos: dois do colo uterino, um do cólon, um da vesícula biliar, um da bexiga, um do íleo e um da mama. Por outro lado, houve expressão em oito primários do ovário, em cinco dos quais a positividade era focal.

O marcador DPC4 foi selecionado neste estudo para tentar diferenciar os carcinomas metastáticos de origem pancreática, que em 50% dos casos não expressam esse anticorpo (36) e se mostrou positivo na maioria dos casos estudados (63%), tanto nos metastáticos (71%) quanto nos primários (54%), conforme esperado. Entretanto, sua falta de expressão não contribuiu para o

diagnóstico diferencial entre carcinoma mucinoso primário e metastático nem para sugerir o sítio de origem. Não foi expresso em 16 tumores primários do ovário e em metástases de vários locais como cólon, estômago, colo uterino, mama, bexiga e ceco. Vale a pena ressaltar que em um dos casos de tumor primário indeterminado houve expressão do CK7 associada à falta de expressão do DPC4, com doença bastante agressiva, sobrevida de três meses; e, apesar de não haver informações no prontuário, este caso poderia corresponder a um carcinoma pancreático metastático para o ovário. Assim, nesta análise, a positividade ou a falta de expressão do DPC4 também não foram associadas a nenhum sítio específico de origem tumoral.

Alguns carcinomas do intestino metastáticos para o ovário se assemelham morfológicamente ao carcinoma do ovário do tipo histológico endometrióide. Isso é frequentemente uma dificuldade diagnóstica. A expressão nuclear da betacatenina é descrita em cerca de 50% dos carcinomas endometrioides, em alguns carcinomas serosos do ovário (87,88,89) e em 59% dos carcinomas do cólon (29), neste caso relacionada à inativação do gene APC, que leva ao acúmulo de betacatenina no núcleo (90,91). Nesta nossa série, a betacatenina foi positiva em quatro carcinomas metastáticos, sendo três do cólon (todos também positivos difusamente para CDX2) e um carcinoma da cérvix uterina, este com positividade fraca para betacatenina e positividade focal para CDX2. Tais dados sugerem que a betacatenina possa ter alguma utilidade para o diagnóstico diferencial do sítio primário quando analisada em associação com CDX2 (29).

Pela análise dos resultados, pode-se inferir que tais marcadores não são capazes de, isoladamente, contribuir na distinção entre primário e metastático.

Se por um lado os painéis de reações imunoistoquímicas não podem isoladamente determinar a condição metastática do tumor nem definir o sítio primário, a aplicação do algoritmo descrito previamente, nos casos de tumores metastáticos desta série, mostra que a bilateralidade pode ser considerada uma

das principais características de metástase. Dentre os 21 casos de carcinoma bilateral, 95% eram metastáticos e apenas um caso (5%) era primário do ovário. Nossos dados mostraram concordância com o algoritmo proposto para prever metástase em 79%, visto que, dos 33 casos de tumores metastáticos, 26 concordaram com o algoritmo (20 bilaterais e seis unilaterais e $\leq 13\text{cm}$).

Com relação aos tumores unilaterais, há relatos de uma capacidade em prever metástase em torno de 80% quando se aplica no algoritmo tamanho menor que 10cm (25,64). Em trabalho posterior, usando o valor de 13cm, a capacidade de o algoritmo prever metástase quando o tumor era unilateral e menor de 13cm aumentou para 100% (30). Pelos nossos dados, considerando tumores menores de 13cm, a capacidade de prever metástase foi de 60%, visto que, entre os dez casos de tumores $<13\text{cm}$, seis eram metastáticos e quatro primários (pelo algoritmo, falsos metastáticos). Outro trabalho comparou diferentes níveis de corte para o tamanho dos tumores: 10cm, 13cm e 15cm, encontrando incidência de metastáticos de 48%, 40% e 31% respectivamente, entre os unilaterais menores que os valores acima propostos (30). Em nosso trabalho, entre os 37 tumores $\geq 13\text{cm}$, sete (19%) eram metastáticos e 29 primários (81%). Assim, pelo algoritmo, avaliando apenas o tamanho, seriam 19% de diagnóstico de falsos primários.

Pela análise de vários trabalhos com o uso de algoritmos, sabe-se que, ao mudar o tamanho do tumor de 10cm para 12cm, 13cm ou 15cm, a acurácia do diagnóstico aumenta de 84% para 86%, 87% e 89,1% respectivamente (28,30). Na nossa série, considerando o valor de corte de 13cm, a acurácia do algoritmo em classificar corretamente os tumores entre primário ou metastático foi de 82,1%; entretanto, a classificação correta entre os primários foi de 85% e entre os metastáticos de 79%. Esses valores são importantes, porém estão abaixo dos valores descritos por Yemelyanova et al (28) para os mesmos 13cm, em que encontraram 87% de acurácia em todo o grupo, sendo 98% entre os primários e 82% entre os metastáticos.

Nosso estudo mostrou que os dados da macroscopia de tamanho e lateralidade, quando analisados conjuntamente por meio do algoritmo, demonstram diferença estatística significativa ($p < 0,0001$) entre primários e metastáticos, dados semelhantes ao demonstrado por Yemelyanova et al (28).

Por meio da análise multivariada, incluindo todas as variáveis, confirmou-se que a bilateralidade tem relevância estatística em caracterizar os tumores metastáticos com *odds ratio* de 37,4.

Por outro lado, nosso estudo encontrou 12 casos que diferem do algoritmo, sendo sete tumores metastáticos unilaterais maiores que 13cm com diâmetro variando entre 16cm e 38cm, valores que sugerem tumores mucinosos primários do ovário. Yemelyanova et al mostraram que as metástases colorretais e endocervicais cursaram com maior número de exceções ao algoritmo (28); e a habilidade de estes dois tumores simular primários ovarianos já foi previamente descrita (34,40,70). Os outros discordantes na nossa amostra estavam entre os primários do ovário: um caso primário bilateral, que apesar de pouco comum é descrito em até 5% (92, 93), e quatro tumores primários unilaterais, menores que 13cm, com diâmetro variando de 8,5cm a 11cm.

De acordo com nossos resultados, a maior dificuldade de concordância com o algoritmo ocorre quando o tumor mucinoso é unilateral e tem volume ≥ 13 cm. Nessa situação, pode-se sugerir maior valor de corte para o tamanho do tumor unilateral, superior a 13cm. Entretanto, deve-se ainda considerar que os valores propostos não se aplicam à população estudada, em que o número de casos não é grande ou o diagnóstico pode ter sido mais demorado, permitindo maior crescimento do tumor. Outro dado que corrobora a hipótese do diagnóstico tardio é que o maior diâmetro encontrado foi de 36cm, sendo o tumor bilateral e primário do cólon. Considerando os cinco tumores de maior diâmetro, quatro possuíam diagnóstico prévio do tumor primário (dois do cólon, um do apêndice e um gástrico), sendo três bilaterais. De qualquer forma, conforme afirmado por Lee

et al (92), o tamanho, isoladamente, não diferencia entre primário ou metastático em um caso individual.

Diante de nossos resultados, pode-se afirmar que, além do algoritmo e das reações imunoistoquímicas, as características morfológicas, macroscópicas e microscópicas do tumor, como multinodularidade, implantes na superfície do ovário, êmbolos carcinomatosos frequentes e células mucinosas em anel de sinete, devem ser valorizadas e descritas no laudo anatomopatológico dos carcinomas mucinosos no ovário.

Neste estudo, os carcinomas primários do ovário apresentaram grau histológico mais baixo (77% grau 1), ao contrário dos metastáticos, que mostraram grau histológico maior (51,5% Grau 2 e 24,2% Grau 3), diferença que foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). Este dado corrobora alguns autores (32) porém difere de outros, como Lee et al, que demonstraram que grau histológico 1 ou 2, isoladamente, não foram considerados discriminatórios ($p = 0,680$) (92).

Conforme descrito previamente (8,27), muitos carcinomas mucinosos primários apresentam gradiente histológico com áreas benignas e *borderline*. No entanto, esta característica também pode ser vista em carcinomas metastáticos para os ovários (28,33, 92). Em nossa casuística, o gradiente histológico foi visto em 97,1% dos casos primários e em 30,3% dos metastáticos, dados bastante semelhantes aos descritos por Lee et al (92).

O aspecto de necrose suja (*dirty necrosis*) foi descrito inicialmente como um padrão celular em guirlanda e arranjo cribriforme, margeando áreas de necrose central com muitos corpos apoptóticos, típico de metástase ovariana de tumor primário colorretal (94). Embora esse aspecto tenha sido também descrito em carcinomas mucinosos primários (95) e em outros tipos histológicos de carcinomas do ovário (96) relacionado a alterações isquêmicas em grandes tumores (80), é ainda considerado forte indício de doença metastática (43,92). No presente estudo, esse padrão de necrose foi encontrado em dez (29%) casos

primários, todos em estágio I, e em 12 (36,4%) metastáticos, sendo dez deles colorretais, porém sem significância estatística ($p=0,4924$).

O padrão de invasão expansivo vs infiltrativo tem sido usado para caracterizar os carcinomas primários e metastáticos. Algumas séries que procuraram ressaltar esses aspectos mostraram incidência elevada do padrão expansivo nos carcinomas mucinosos primários ao redor de 88%, comparada a 18% nos metastáticos (29,44). Por outro lado, o padrão infiltrativo é observado em 90% dos metastáticos e em 16% nos primários (92). Na nossa série, o tipo expansivo puro foi raro, ocorrendo em 3% dos casos metastáticos, semelhante ao descrito em outros trabalhos (29,44), e em 34% dos primários do ovário. O padrão infiltrativo foi observado, na maioria dos casos, em 97% dos metastáticos e em 66% dos primários. Alguns trabalhos também mostraram incidência maior do padrão infiltrativo em carcinomas primários do ovário, variando de 25% a 53% (97-99). Nossos dados mostram que o padrão de invasão expansiva foi um achado discriminatório ($p<0,0011$), concordando com outros autores (92).

Tanto a presença de mucina extracelular quanto de células em anel de sinete têm sido apontadas como dados quase exclusivos dos carcinomas mucinosos metastáticos no ovário (32). A existência de mucina extracelular associada a muco peritoneal, o chamado pseudomixoma do peritônio, é sinal sugestivo de doença metastática primária do apêndice cecal, do colorreto ou ainda de carcinoma mucinoso primário do ovário proveniente de teratoma (33). Em nosso estudo, houve detecção de mucina extracelular no estroma ovariano em 15 casos metastáticos (45,5%), dos quais um era do apêndice e dez eram colorretais; e em 13 primários (37%), dos quais três eram Grau histológico 2 e dois apresentavam doença avançada, em estágio III. A presença de mucina extracelular é um dado morfológico que precisa ser avaliado com muito critério, pois pode ser observada frequentemente em tumores mucinosos associada à rotura de cistos. Na nossa amostra, esse dado morfológico não exibiu diferenças estatísticas para a distinção entre carcinoma primário e metastático ($p=0,4864$), conforme também descrito em outra série da literatura (92).

Houve um adenocarcinoma mucinoso primário, de Grau histológico 1, unilateral, com 15cm de diâmetro, em estágio IIIB (implantes peritoneais difusos maiores que 2cm, sem doença linfonodal), em que foi observada mucina extracelular e outras características microscópicas também pouco comuns aos tumores primários como êmbolos carcinomatosos, padrão infiltrativo de invasão e ausência de gradiente histológico. Apresentava porém um painel de imunoistoquímica sugestivo de carcinoma primário (CK7 positivo difuso e CK20 positivo focal), evolução clínica desfavorável (sobrevida de 12 meses) com doença resistente a platinas, compatível com carcinomas mucinosos primários do ovário em estágio avançado. Em estudo recente, constatou-se que, apesar de raro, o carcinoma mucinoso primário pode apresentar-se em estágio avançado, associando-se a mau prognóstico principalmente pela baixa resposta à quimioterapia vigente (100). Este caso exemplifica muito bem a dificuldade diagnóstica ante um caso isolado, em que muitos aspectos morfológicos sugerem doença metastática para o ovário.

Nesta série, todos que apresentavam células em anel de sinete eram metastáticos, de várias localizações. Tanto a presença de células em anel de sinete quanto a invasão por células isoladas favoreceram o diagnóstico de metástase, com diferença estatística significativa ($p < 0,0001$ para ambas as variáveis).

A invasão hilar e a presença de êmbolos são achados comuns em carcinomas metastáticos para os ovários (92). Na nossa amostra, não foram quantificados os casos com invasão hilar, mas a presença de êmbolos foi diferente entre os grupos ($p < 0,0001$), tendo ocorrido em 22 casos metastáticos (67%) e em apenas dois casos primários (6%), ambos em estágio III. Por outro lado, Lee et al (91) descrevem que a invasão do hilo foi discriminatória ($p = 0,0105$), favorecendo metástase, mas a invasão vascular não demonstrou diferença ($p = 0,522$).

É possível que, em estágios mais avançados de carcinomas mucinosos primários do ovário, possam ocorrer características que frequentemente são vistas

em metastáticos (92) para o ovário, como bilateralidade, invasão infiltrativa ou implantes na superfície. Na nossa série, dos cinco casos primários com estágio mais avançado, todos eram unilaterais, quatro apresentavam crescimento do tipo infiltrativo, dois êmbolos carcinomatosos, dois mucina extracelular e apenas um, de estágio IIB, exibia crescimento expansivo e esboçava gradiente histológico, características mais compatíveis com primário do ovário.

Apesar de, pela análise bivariada, o grau elevado, o crescimento infiltrativo, a presença de êmbolos carcinomatosos, de células isoladas e de células em anel de sinete e a ausência de gradiente histológico ter apresentado diferença estatística em caracterizar os carcinomas metastáticos, após análise multivariada incluindo os dados de microscopia, foi selecionada a presença de êmbolos (OR 18,52) e a ausência de gradiente histológico (OR 40,19) como preditivos de metástase. No entanto, pela análise multivariada incluindo todas as variáveis, apenas a ausência de gradiente foi selecionada (OR 73,4).

Por intermédio dos dados estatísticos extraídos deste trabalho, foi possível selecionar e destacar algumas variáveis para criação de um novo algoritmo diagnóstico de diferenciação entre primários e metastáticos. Ao utilizar a informação sobre gradiente histológico associada à análise do CK7, foi possível classificar corretamente 91% dos carcinomas, independente dos dados de lateralidade e tamanho. E ao unir as principais variáveis (lateralidade, tamanho, CK7 e gradiente histológico) em um único algoritmo, pôde-se aumentar a acurácia de 82,1% para 88,2% e a sensibilidade de 78,8% para 93,9% (esta última com significância estatística, $p = 0,0270$).

Compartilha-se com Lee et al da ideia de que carcinomas mucinosos disseminados associados a massa ovariana podem ser considerados primários do ovário somente após completa investigação e exclusão de tratar-se de metástase (32) e que, conforme afirmado previamente, o carcinoma mucinoso primário do ovário é uma neoplasia rara, mais frequentemente de baixo grau histológico e em

estádio inicial ao diagnóstico com pouca propensão a comportamento clínico agressivo (32,101,102).

Concorda-se com a afirmação de Kelemen et al de que os carcinomas mucinosos, independente do sítio primário, dividem entre si muitas similaridades (33), mas a distinção entre primário e metastático deve ser buscada sempre para que se defina o melhor manejo caso a caso.

O conjunto de informações formado pela história clínica, exames de imagem e endoscopia digestiva, aspectos morfológicos macro e microscópicos e imunoistoquímicos deve ser analisado ante um diagnóstico de carcinoma mucinoso no ovário. É preciso reconhecer que os tumores mucinosos primários do ovário são atualmente considerados raros, e a possibilidade de metástase deve sempre ser afastada. Dessa forma, ginecologistas, radiologistas, oncologistas e patologistas devem trabalhar juntos, reconhecendo os limites e as peculiaridades deste diagnóstico desafiador.

8 CONCLUSÃO

1. A distinção entre carcinoma mucinoso primário e metastático no ovário é diagnóstico reconhecidamente difícil, sendo que o algoritmo proposto na literatura conseguiu classificar com acurácia de 82,1% os tumores estudados.
2. Entre os marcadores imunoistoquímicos avaliados, houve diferente expressão do CK7, CK20 e CDX2 entre os dois grupos, indicando sua contribuição para o diagnóstico diferencial, principalmente nos carcinomas com origem no trato gastrointestinal inferior. Pela análise multivariada dos dados imunoistoquímicos, apenas a falta de expressão do CK7 foi significativa para caracterizar carcinoma metastático; porém, não houve nenhum marcador específico, sendo observada sobreposição recorrente de resultados.
3. Do ponto de vista histopatológico, a comparação entre carcinomas primários do ovário e metastáticos mostrou diferenças nos seguintes aspectos avaliados: grau histológico, padrão de invasão (expansivo vs infiltrativo), presença de êmbolos carcinomatosos, infiltração por células isoladas ou por células em anel de sinete e gradiente histológico. Porém, pela análise multivariada, apenas a presença de êmbolos carcinomatosos e a ausência de gradiente histológico favoreceram o diagnóstico de carcinoma metastático no ovário.
4. Pela análise multivariada de todas as variáveis, foi construído neste estudo um novo algoritmo, que define que um tumor é metastático quando apresenta qualquer uma das seguintes características: bilateralidade, unilateralidade e diâmetro menor de 13cm, gradiente histológico ausente ou gradiente histológico presente com falta de expressão do CK7, com acurácia de 88,2%.
5. Entre as características clínicas, não houve diferenças entre os dois grupos em relação à idade ao diagnóstico, IMC, estado menopausal, dosagem sérica dos marcadores CEA e Ca125. Destaca-se que 85% dos tumores

primários foram diagnosticados em estágio I, e a sobrevida média foi diferente entre os grupos (65 meses nos primários vs 35 meses nos metastáticos).

A importância da caracterização destes dois grupos de tumores é fundamental para o prognóstico e tratamento adequado; entretanto fica claro que, embora todos os critérios empregados sejam valiosos na avaliação morfológica, existem alguns casos em que o diagnóstico diferencial só será possível com equipe multidisciplinar, reconhecendo os limites da morfologia neste desafio diagnóstico.

9 REFERÊNCIAS

1. Calabrich AFC, Carrera V. Tumores de ovário, primário de peritônio e trompas. In: Hoff PMG (ed.). Tratado de Oncologia. São Paulo: Atheneu; 2013.
2. Crum CP. Aparelho genital feminino. In: Robbins SL; Cotran RS. Patologia: bases patológicas das doenças. 7ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
3. Berek JS, Friedlander ML, Bast RC., Jr . Ovarian Cancer. In: Hong WK, Bast RC Jr, Hait W, Kufe D, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E III (eds.). Holland-Frei Cancer Medicine. 8th Edition. Shelton, CT: PMPH-USA; 2010.
4. Ministério da Saúde - Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação-Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância – Rio de Janeiro: INCA, 2011. 118p.
5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
7. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. CA Cancer J Clin. 2003 Jan-Feb;53(1):5-26.
8. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament: atlas of tumor pathology. Third Series, Fascicle 23. Washington DC; Armed Forces. Institute of Pathology; 1998.

9. Serov SF, Scully RE, Robin IH. Histological Typing of Ovarian Tumors: International Histological Classification of Tumors, no. 9. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1973.
10. Vang R, Ronnett BM. Distinction of Primary Ovarian Mucinous Tumors and Mucinous Tumors Metastatic to the Ovary: a practical approach with guidelines for prediction of primary site for metastases of uncertain origin. *Pathology Case Reviews*. 2006 Jan/Feb 11(1):18-30.
11. Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. *Cancer*. 1984 May 1;53(9):1978-84.
12. Moore RG, Chung M, Granai CO, Gajewski W, Steinhoff MM. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. *Gynecol Oncol*. 2004 Apr;93(1):87-91.
13. Ulbright TM, Roth LM, Stehman FB. Secondary ovarian neoplasia. A clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer*. 1984 Mar 1;53(5):1164-74.
14. Yazigi R, Sandstad J. Ovarian involvement in extragenital cancer. *Gynecol Oncol*. 1989 Jul;34(1):84-7.
15. Young RH. From krukemberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary: part I. Historical perspective, general principles, mucinous tumors including the krukemberg tumor. *Adv Anat Pathol* 2006 Sep;13(5):205-27.
16. Young RH, Scully RE. Metastatic tumors in the ovary: a problem-oriented approach and review of the recent literature. *Semin Diagn Pathol*. 1991 Nov; 8(4):250-76.
17. Robboy SJ, Bernhardt PF, Parmley T. Embryology of the female genital tract and disorders of abnormal sexual development. In: Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract. 4th Ed. New York, Springer-Verlag, 1994, pp 3-31.
18. Seidman JD, Cho KR, Ronnett BM, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2011, pp 677-784.

19. Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med.* 2008 Dec 2; 5 (12):e232.
20. Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer- shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011 Jul 42 (7): 918-31.
21. Chan A, Gilks B, Kwon J, Tinker QV. New insights into the pathogenesis of ovarian carcinoma: time to rethink ovarian cancer screening. *Obstet Gynecol.* 2012 Oct; 120 (4) 935-40.
22. Seidman JD, Yemelyanova A, Zaino RJ, Kurman RJ. The fallopian tube-peritoneal junction: a potential site of carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol.* 2011 Jan; 30 (1):4-11.
23. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Apr; 27 (2):161-74.
24. Soslow RA. Mucinous ovarian carcinoma: slippery business. *Cancer.* 2011 Feb 1; 117(3) 451-3.
25. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2003 Jul; 27:985-93.
26. Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, Santos JL, Swenerton KD, Seidman JD et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2010 May; 29(3):203-11.
27. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol.* 2005 Jan;24(1):4-25
28. Yemelyanova AV, Vang R, Judson K, Wu LS, Ronnett BM. Distinction of Primary and Metastatic Mucinous Tumors Involving the Ovary: analysis of size and laterality data by primary site with reevaluation of an algorithm for tumor classification. *Am J Surg Pathol.* 2008 Jan; 32(1):128-38.

29. Logani S, Oliva E, Arnell PM, Amin MB, Young RH. Use of novel immunohistochemical markers expressed in colonic adenocarcinoma to distinguish primary ovarian tumors from metastatic colorectal carcinoma. *Mod Pathol*. 2005 Jan; 18(1): 19-25.
30. Jung ES, Bae JH, Lee A, Choi YJ, Park JS, Lee KY. Mucinous adenocarcinoma involving the ovary: comparative evaluation of the classification algorithms using tumor size and laterality. *J Korean Med Sci*. 2010 Feb; 25(2):220-5.
31. Meriden Zina, Yemelyanova AV, Vang R, Ronnett BM. Ovarian metastases of pancreaticobiliary tract adenocarcinomas: analysis of 35 cases, with emphasis on the ability of metastases to simulate primary ovarian mucinous tumors. *Am J Surg Pathol*. 2011 Feb; 35(2):276-88.
32. Leen SL, Singh N. Pathology of primary and metastatic mucinous ovarian neoplasms. *MJ Clin Pathol*. 2012 Jul; 65(7):591-5.
33. Kelemen LE, Köbel M. Mucinous carcinomas of the ovary and colorectum: different organ, same dilemma. *Lancet Oncol*. 2011 Oct; 12(11):1071-80.
34. Lewis MR, Deavers MT, Silva EG, Malpica A. Ovarian involvement by metastatic colorectal adenocarcinoma: still a diagnostic challenge. *Am J Surg Pathol*. 2006 Feb; 30(2):177-84.
35. Mc Cluggage WG. Immunohistochemistry in the distinction between primary and metastatic ovarian mucinous neoplasms. *J Clin Pathol*. 2012 Jul; 65(7):596.
36. Ji H, Isacson C, Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Cytokeratins 7 and 20, Dpc4, and MUC5AC in the distinction of metastatic mucinous carcinomas in the ovary from primary ovarian mucinous tumors: Dpc4 assists in identifying metastatic pancreatic carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2002 Oct; 21(4):391-400.
37. Chou YY, Jeng YM, Kao HL, Chen T, Mao TL, Lin MC. Differentiation of ovarian mucinous carcinoma and metastatic colorectal adenocarcinoma by immunostaining with beta-catenin. *Histopathology*. 2003 Aug; 43(2):151-6.

38. Song GA, Deng G, Bell I, Kakar S, Sleisenger MH, Kim YS. Mucinous carcinomas of the colorectum have distinct molecular genetic characteristics. *Int J Oncol.* 2005 Mar; 26(3):745-50.
39. Miller K, Millar J, McCluggage WG. Emergence of CA125 immunoreactivity in recurrent or metastatic primary ovarian mucinous neoplasms of the intestinal type. *Am J Surg Pathol.* 2011 Sep; 35(9):1331-6.
40. Elishaev E, Gilks CB, Miller D, Srodon M, Kurman RJ, Ronnett BM. Synchronous and metachronous endocervical and ovarian neoplasms: evidence supporting interpretation of the ovarian neoplasms as metastatic endocervical adenocarcinomas simulating primary ovarian surface epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2005 Mar; 29(3):281-94.
41. Cao D, Ji H, Ronnett BM. Expression of mesothelin, fascin, and prostate stem cell antigen in primary ovarian mucinous tumors and their utility in differentiating primary ovarian mucinous tumors from metastatic pancreatic mucinous carcinomas in the ovary. *Int J Gynecol Pathol.* 2005 Jan; 24(1):67-72.
42. Khunamornpong S, Lerwill MF, Siriaunkgul S, Suprasert P, Pojchamarnwiputh S, Chiangmai WN et al. Carcinoma of extrahepatic bile ducts and gallbladder metastatic to the ovary: a report of 16 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Jul; 27(3):366-79.
43. Young RH, Scully RE. Ovarian metastases from carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts simulating primary tumors of the ovary. A report of six cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1990; 9(1):60-72.
44. Tabrizi AD, Kalloger SE, Köbel M, Cipollone J, Roskelley CD, Mehl E et al. Primary ovarian mucinous carcinoma of intestinal type: significance of pattern of invasion and immunohistochemical expression profile in a series of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1990; 9(1):60-72.
45. Tempero M, Takasaki H, Uchida E, Takiyama Y, Colcher D, Metzgar RS et al. Co-expression of CA 19-9, DU-PAN-2, CA 125, and TAG-72 in pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989; 13 Suppl 1:89-95.

46. Argani P, Shaukat A, Kaushal M, Wilentz RE, Su GH, Sohn TA et al. Differing rates of loss of DPC4 expression and of p53 overexpression among carcinomas of the proximal and distal bile ducts. *Cancer*. 2001 Apr 1; 91(7):1332-41.
47. Chuang SC, Lee KT, Tsai KB, Sheen PC, Nagai E, Mizumoto K et al. Immunohistochemical study of DPC4 and p53 proteins in gallbladder and bile duct cancers. *World J Surg*. 2004 Oct; 28 (10):995-1000. Epub 2004 Sep 29.
48. Wilentz RE, Su GH, Dai JL, Sparks AB, Argani P, Sohn TA et al. Immunohistochemical labeling for dpc4 mirrors genetic status in pancreatic adenocarcinomas: a new marker of DPC4 inactivation. *Am J Pathol*. 2000 Jan; 156 (1):37-43.
49. Ronnett BM, Shmookler BM, Diener-West M, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Int J Gynecol Pathol*. 1997 Jan; 16(1):1-9.
50. Mc Kenney, Soslow RA, Longrace TA. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity an association with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol*. 2008 May; 32(5):645 -55.
51. Vang R, Gown AM, Zhao C, Barry TS, Isacson C, Richardson MS et al. Ovarian mucinous tumors associated with mature cystic teratomas: morphologic and immunohistochemical analysis identifies a subset of potential teratomatous origin that shares features of lower gastrointestinal tract mucinous tumors more commonly encountered as secondary tumors in the ovary. *Am J Surg Pathol*. 2007 Jun; 31(6):854-69.
52. Ronnett BM, Seidman JD. Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas: relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol*. 2003 May; 27(5):650-7.
53. Heatley MK. Immunohistochemical biomarkers of value in distinguishing primary ovarian carcinoma from gastric carcinoma: a systematic review with statistical meta-analysis. *Histopathology*. 2008 Feb; 52(3):267-76.

54. Kiyokawa T, Young RH, Scully RE. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 120 cases with emphasis on their variable pathologic manifestations. *Am J Surg Pathol*. 2006 Mar; 30 (3):277-99.
55. Geisler JP, Goodheart MJ, Sood AK, Holmes RJ, Hatterman-Zogg MA, Buller RE. Mismatch repair gene expression defects contribute to microsatellite instability in ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003 Nov 15; 98 (10):2199-206.
56. Park SY, Lee HS, Choe G, Chung JH, Kim WH. Clinicopathological characteristics, microsatellite instability, and expression of mucin core proteins and p53 in colorectal mucinous adenocarcinomas in relation to location. *Virchows Arch*. 2006 Jul; 449 (1):40-7.
57. Vereczkey I, Serester O, Dobos J, Gallai M, Szakács O, Szentirmay Z et al. Molecular characterization of 103 ovarian serous and mucinous tumors. *Pathol Oncol Res*. 2011 Sep;17 (3):551-9. doi: 10.1007/s12253-010-9345-8.
58. Yoshitake N, Fujii S, Mukawa K, Tominaga K, Fukui H, Ichikawa K et al. Mutational analysis of the BRAF gene in colorectal mucinous carcinoma in association with histological configuration. *Oncol Rep*. 2007 Jan; 17(1):9-15.
59. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Bärklund M, Schraml P, Leighton S et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med*. 1998 Jul; 4(7):844-7
60. Rosen DG, Huang X, Deavers MT, Malpica A, Silva EG, Liu J. Validation of tissue microarray technology in ovarian carcinoma. *Mod Pathol*. 2004 Jul 17(7): 790-7.
61. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: An analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Seminars in Surgical Oncology*, 1994 Jan-Feb;10(1): 31-46.
62. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: REVISED RECIST GUIDELINE -Version 1.1. Disponível em <http://www.recist.com>

63. Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Ronnett BM. Immunohistochemistry for estrogen and progesterone receptors in the distinction of primary and metastatic mucinous tumors in the ovary: an analysis of 124 cases. *Mod Pathol*. 2006 Jan;19(1):97-105
64. Khunamornpong S, Suprasert P, Pojchamarnwiputh S, Na Chiangmai W, Settakorn J, Siriaunkgul S. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of the ovary: Evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality. *Gynecol Oncol*. 2006 Apr;101(1):152-7.
65. Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Webb PM. Cigarette smoking and risk of epithelial ovarian cancer (Australia). *Cancer Causes Control*. 2001 Oct; 12 (8):713-9.
66. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Weiss NS. Cigarette smoking and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2008 May; 19 (4):413-20.
67. Engeland A, Tretli S, Austad G, Bjørge T. Height and body mass index in relation to colorectal and gallbladder cancer in two million Norwegian men and women. *Cancer Causes Control*. 2005 Oct; 16 (8):987-96.
68. Freedman AN, Slattery ML, Ballard-Barbash R, Willis G, Cann BJ, [Pee D](#) et al. Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10; 27(5):686-93.
69. Maeda-Taniguchi M, Ueda Y, Miyake T, Miyatake T, Kimura T, Yoshino K et al. Metastatic mucinous adenocarcinoma of the ovary is characterized by advanced patient age, small tumor size, and elevated serum CA125. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;72(3):196-202
70. Daya D, Nazerali L, Frank GL. Metastatic ovarian carcinoma of large intestinal origin simulating primary ovarian carcinoma. A clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Clin Pathol*. 1992 Jun; 97 (6):751-8.

71. Ronnett BM, Kurman RJ, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Young RH. The morphologic spectrum of ovarian metastases of appendiceal adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of tumors often misinterpreted as primary ovarian tumors or metastatic tumors from other gastrointestinal sites. *Am J Surg Pathol*. 1997 Oct; 21(10):1144-55.
72. Vang R, Gown AM, Wu LS, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A et al. Immunohistochemical expression of CDX2 in primary ovarian mucinous tumors and metastatic mucinous carcinomas involving the ovary: comparison with CK20 and correlation with coordinate expression of CK7. *Mod Pathol*. 2006 Nov; 19 (11):1421-8.
73. Das PM, Bast RC Jr. Early detection of ovarian cancer. *Biomark Med*. 2008 Jun; 2(3):291-303.
74. Prat A, Parera M, Peralta S, Perez-Benavente MA, Garcia A, Gil-Moreno et al. Nadir CA-125 concentration in the normal range as an independent prognostic factor for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2008 Feb;19(2):327–31.
75. Riedinger JM. Prognostic value of CA125 half-life and early normalization during chemotherapy in advanced ovarian tumors: results of a multicentric French study. *Bull Cancer*. 2007Mar; 94 (3):287–95.
76. Fayers PM, Rustin G, Wood R, Nelstrop A, Leonard RC, Wilkinson P et al. The prognostic value of serum CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: an analysis of 573 patients by the Medical Research Council Working Party on Gynaecological Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 1993 Sep; 3(5):285–92.
77. Kelly PJ, Archbold P, Price JH, Cardwell C, McCluggage WG. Serum CA19.9 levels are commonly elevated in primary ovarian mucinous tumours but cannot be used to predict the histological subtype. *J Clin Pathol*. 2010 Feb; 63(2):169-73.
78. Lugli A, Tzankov A, Zlobec I, Terracciano LM. Differential diagnostic and functional role of the multi-marker phenotype CDX2/CK20/CK7 in colorectal cancer stratified by mismatch repair status. *Mod Pathol*. 2008 Nov; 21(11):1403-12.

79. Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol*. 2000 Sep; 13(9):962-72.
80. Dionigi A, Facco C, Tibiletti MG, Bernasconi B, Riva C, Capella C. Ovarian metastases from colorectal carcinoma. Clinicopathologic profile, immunophenotype, and karyotype analysis. *Am J Clin Pathol*. 2000 Jul; 114(1):111-22.
81. Goldstein NS, Long A, Kuan SF, Hart J. Colon signet ring cell adenocarcinoma: immunohistochemical characterization and comparison with gastric and typical colon adenocarcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2000 Sep; 8(3):183-8
82. Ollayos CW, Riordan GP, Rushin JM. Estrogen receptor detection in paraffin sections of adenocarcinoma of the colon, pancreas, and lung. *Arch Pathol Lab Med*. 1994 Jun; 118 (6):630-2.
83. Slattery ML, Samowitz WS, Holden JA. Estrogen and progesterone receptors in colon tumors. *Am J Clin Pathol*. 2000 Mar; 113 (3):364-8.
84. Dabbs DJ, Landreneau RJ, Liu Y, Raab SS, Maley RH, Tung MY, et al. Detection of estrogen receptor by immunohistochemistry in pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2002 Feb; 73 (2):403-5.
85. Radzikowska E, Langfort R, Giedronowicz D. Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Apr; 8(2):69-73.
86. Qiu W, Mittal K. Comparison of morphologic and immunohistochemical features of cervical microglandular hyperplasia with low-grade mucinous adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol*. 2003 Jul; 22(3):261-5.
87. Saegusa M, Hamano M, Kuwata T, Yoshida T, Hashimura M, Akino F et al. Up-regulation and nuclear localization of beta-catenin in endometrial carcinoma in response to progesterone therapy. *Cancer Sci*. 2003 Jan; 94(1):103-11.

88. Schlosshauer PW, Ellenson LH, Soslow RA. Beta-catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol*. 2002 Oct; 15(10):1032-7.
89. Darvishian F, Hummer AJ, Thaler HT, Bhargava R, Linkov I, Asher M. Serous endometrial cancers that mimic endometrioid adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of a group of problematic cases. *Am J Surg Pathol*. 2004 Dec; 28(12):1568-78.
90. Miyoshi Y, Nagase H, Ando H, Horii A, Ichii S, Nakatsuru S et al. Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutation cluster region in the APC gene. *Hum Mol Genet*. 1992 Jul;1(4):229-33.
91. Behrens J, Von Kries JP, Kühl M, Bruhn L, Wedlich D, Grosschedl R et al. Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature*. 1996 Aug 15; 382(6592):638-42.
92. Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary. Gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003 Mar; 27(3): 281-92.
93. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol*. 2000 Nov; 24(11):1447-64.
94. Lash RH, Hart WR. Intestinal adenocarcinomas metastatic to the ovaries. A clinicopathologic evaluation of 22 cases. *Am J Surg Pathol*. 1987 Feb; 11(2):114-21.
95. Riopel MA, Ronnett BM, Kurman RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 1999 Jun; 23(6):617-35.
96. DeCostanzo DC, Elias JM, Chumas JC. Necrosis in 84 ovarian carcinomas: a morphologic study of primary versus metastatic colonic carcinoma with a selective immunohistochemical analysis of cytokeratin subtypes and carcinoembryonic antigen. *Int J Gynecol Pathol*. 1997 Jul; 16(3):245-9.

97. Hoerl HD, Hart WR. Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas: a clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 1998 Dec; 22(12):1449-62.
98. Rodríguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2002 Feb; 26(2):139-52.
99. Guerrieri C, Högberg T, Wingren S, Fristedt S, Simonsen E, Boeryd B. Mucinous borderline and malignant tumors of the ovary. A clinicopathologic and DNA ploidy study of 92 cases. *Cancer*. 1994 Oct 15; 74(8):2329-40.
100. Karabuk E, Kose MF, Hizli D, Taşkin S, Karadağ B, Turan T et al. Comparison of advanced stage mucinous epithelial ovarian cancer and serous epithelial ovarian cancer with regard to chemosensitivity and survival outcome: a matched case-control study. *J Gynecol Oncol*. 2013 Apr;24(2):160-6.
101. Harrison ML, Jameson C, Gore ME. Mucinous ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Mar-Apr;18(2):209-14.
102. Zaino RJ, Brady MF, Lele SM, Michael H, Greer B, Bookman MA. Advanced stage mucinous adenocarcinoma of the ovary is both rare and highly lethal: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2011 Feb 1; 117(3):554-62.

10 APÊNDICE 1 – Ficha de coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS

NOME (Iniciais)	
HC	PREENCHE CRITÉRIOS DE INCLUSÃO? 1 SIM 2 NÃO
NÚMERO DA PACIENTE NO ESTUDO:	

SEÇÃO 1: DADOS DE ANAMNESE

PRIMEIRA CONSULTA __ __ / __

1.1 IDADE __ __ ANOS COMPLETOS			
1.2 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL __ __		PESO __ __ __ KG	ALTURA __ __ __ cm
1.3 G __ __	P __ __	A __ __	C __ __
1.4 MENARCA __ __			
1.5 DUM __ __ / __ __ / __ __			

DESCREVA: _____

1.14 ANTECEDENTE FAMILIAR ONCOLÓGICO	1 SIM	2 NÃO
1 CA MAMA	2 CA TGI	3 OUTRO –

DESCREVA: _____

SEÇÃO 2: CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

2.1 MARCADORES SÉRICOS

1. CA 125 __ __ __ __ __ __	2. CEA __ __ __ __ __ __	
3. α FETO PROTEÍNA __ __ __	4. β HCG __ __ __ __ __ __	

2.1.2 PRINCIPAIS SINTOMAS INICIAIS

2.1.3 PRINCIPAIS EXAMES DE ESTADIAMENTO

SEÇÃO 3: TRATAMENTO

DATA DA CIRURGIA __ __ / __ __ / __ __

3.1 CIRURGIA REALIZADA

1. OOFORECTOMIA UNILATERAL	2. OOFORECTOMIA BILATERAL	3. HTA + SB/U	4. HTA + SO UNILATERAL
5. HTA + SO BILATERAL	6. APENDICECTOMIA	7. OMENTECTOMIA	8. LINFADENECTOMIA PÉLVICA Número de linfonodos _____
9. LINFADENECTOMIA PARAÓRTICA Número de linfonodos _____	10. LINFADENECTOMIA PÉLVICA E PARAÓRTICA	11. RESSECÇÃO INTESTINAL	OUTRO – Descreva

3.2 CONGELAÇÃO

SIM	NÃO
-----	-----

Número biópsia _____ de
congelamento:

3.3 PARAFINA

biópsia número: _____

3.3.1. TIPO HISTOLÓGICO

3.3.2. GRAU HISTOLÓGICO

1 GRAU I	2 GRAU II	3 GRAU III
----------	-----------	------------

3.4 1. ESTADIO CIRÚRGICO

1. IA	2. IB	3. IC	4. IIA	5. IIB
6. IIC	7. IIIA	8. IIIB	9. IIIC	10. IV

3.4.2 DOENÇA RESIDUAL?	1 SIM	2 NÃO
	1 < 1cm	2 > 1cm

DESCREVA: _____

DATA DA ALTA ____ / ____ / ____ INTERNAÇÃO ____ DIAS
3.5 IMUNOISTOQUÍMICA (caso já tenha sido realizado)

Número do exame:

Painel:

MARCADOR	RESULTADO	COMENTÁRIO
CK7		
CK20		
BETA CATENINA		
HAM 5.6		
WT1		
CDX2		
DPC4		
CA125		
RH		

Conclusão estudo imunoistoquímico:

3.6 QUIMIOTERAPIA:

3.6.1 Drogas utilizadas: MONODROGA ()
POLIQUIMIOTERAPIA ()
ESQUEMA BASEADO EM CISPLATINA () SIM () NÃO

DESCREVA

3.6.2 Tempo em semanas, entre a cirurgia e a primeira quimioterapia:

3.6.3 Número de ciclos realizados:

3.6.4 Intervalo médio entre os ciclos (em dias)

3.6.5 Toxicidades: náusea e vômito
(GRADUAR) Diarreia
 Neurotoxicidade
 Neutropenia febril
 Outras mielotoxicidades
 Mucosite

SEÇÃO 4: SEGUIMENTO

4.1 SITUAÇÃO APÓS TRATAMENTO:

RESPOSTA COMPLETA

REPOSTA PARCIAL

DOENÇA ESTÁVEL

PROGRESSÃO DE DOENÇA

4.2 RECIDIVA

SIM DATA __ __ / __ __ / __ __	NÃO
---	------------

4.2.1
ENTRE CIRURGIA E RECIDIVA __ __

TEMPO

4.2.2 LOCAL DA RECIDIVA:

4.2.3 TRATAMENTO DA RECIDIVA:

DESCREVA:

4.3 DATA DO ÚLTIMO RETORNO __ __ / __ __ / __ __

4.4 ÓBITO

SIM DATA __ __ / __ __ / __	NÃO
--------------------------------	-----

11 APÊNDICE 2 – Resumo e abstract do artigo científico da autora

[Int J Gynecol Pathol](#). 2012 Jul;31(4):313-8. doi: 10.1097/PGP.0b013e31823f844d.

Metastatic mucinous carcinomas in the ovary: a practical approach to diagnosis related to gross aspects and to immunohistochemical evaluation.

[Pinto PB](#), [Derchain SF](#), [Andrade LA](#).

Author information

- Departments of Pathology, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil.

Abstract

Ovarian mucinous carcinomas are uncommon, and the differential diagnosis is metastatic carcinoma mainly from the gastrointestinal tract. The aim was to verify the importance of immunohistochemical reactions and the algorithm described in literature on the basis of laterality and tumor size. Twenty-five cases identified as metastatic mucinous adenocarcinomas were reviewed, along with clinical records; a tissue microarray was created, and immunohistochemical reactions for CK7, CK20, Ca125, hormonal receptors, WT1, DPC4, β -catenin, and Cdx2 were determined. The median age was 51, and only 9 patients had a history of cancer. Sixteen patients (64%) had bilateral tumors, with sizes ranging from 5 to 36cm (average, 20.5cm); 9 (36%) had unilateral tumors varying from 5.5 to 38cm (average, 21.8cm). Algorithm agreement was 76%; most unilateral tumors were >13cm. Common positive markers were Dpc4 (88%), Cdx2 (68%), CK20 (60%), and CK7 (44%). The useful markers were CK7, CK20, and Cdx2, although there were cases with overlapping results. The most common primary tumor was of colorectal origin (14 cases). The mean survival age was 32.6 mo. Although the proposed algorithm and immunohistochemical reactions are useful tools for diagnosis, some mucinous tumors cannot be definitively classified as primary or metastatic without further clinical evaluation, emphasizing the limits of this challenging diagnosis.

PMID: 22653343

[PubMed - indexed for MEDLINE]