CAIO AUGUSTO HARTMAN

ULTRASSONOGRAFIA E CA-125 COMO PREDITORES DE MALIGNIDADE EM MULHERES COM TUMORES ANEXIAIS

Dissertação de Mestrado

ORIENTADORA: Profª. Drª. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN
CO-ORIENTADORA: Profª. Drª. CÁSSIA RAQUEL TEATIN JULIATO

UNICAMP
2012

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

ULTRASSONOGRAFIA E CA-125 COMO PREDITORES DE MALIGNIDADE EM MULHERES COM TUMORES ANEXIAIS

CAIO AUGUSTO HARTMAN

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração em Oncologia Ginecológica e Mamária, sob orientação da Profª. Drª. Sophie Françoise Mauricette Derchain e co-orientação da Profª. Drª. Cássia Raquel Teatin Juliato.

Campinas, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

H255u

Hartman, Caio Augusto, 1977 -
Ultrassonografia e CA-125 como preditores de malignidade em mulheres com tumores anexiais. / Caio Augusto Hartman. -- Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador: Sophie Françoise Mauricette Derchain
Co-orientador: Cássia Raquel Teatin Juliato
Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Câncer. 2. Ovários-tumores. 3. Ultrassonografia. I. Derchain, Sophie Françoise Mauricette. II. Juliato, Cássia Raquel Teatin. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês: Ultrasonography and CA-125 as predictors of malignancy in women with adnexal tumors

Palavra-chave em inglês:
Cancer
Ovary – tumors
Ultrasonography

Área de Concentração: Oncologia Ginecológica e Mamária

Titulação: Mestre em Ciências da Saúde

Banca examinadora:
Sophie Françoise Mauricette Derchain [Orientador]
Luciana Pardini Chamié
Luis Guillermo Bahamondes

Data da defesa: 27-02-2012

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Diagramação e arte-final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: CAIO AUGUSTO HARTMAN

Orientadora: Profª. Drª. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN

Co-Orientadora: Profª. Drª. CÁSSIA RAQUEL TEATIN JULIATO

Membros:

1.

2.

3.

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 27/02/2012

Dedico este trabalho...

Aos meus pais,
incentivadores e exemplos de vida.

À minha irmã Melissa
por sua amizade e apoio incondicional.

À minha esposa Ana Flávia,
pelo carinho, paciência e cumplicidade.

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain, pelos seus ensinamentos, apoio e competente orientação deste trabalho.

À Profa. Dra. Cássia Raquel Teatin Juliato pela colaboração como co-orientadora.

Ao Prof. Dr. Luis Otávio Sarian pela paciência e incentivo, contribuindo muito para a concretização desta dissertação.

Aos membros da banca de qualificação, Prof. Dr. Cleisson Fábio Andrioli Peralta e Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes que muito contribuíram para a elaboração final desta dissertação.

Aos Prof. Dr. Emílio Francisco Marussi e Dr. Rodrigo Menezes Jales, que contribuíram para a etapa da realização deste estudo supervisionando os exames ultrassonográficos.

Às biólogas: Denise da Rocha Pitta Lima de Moraes e Elisabete Aparecida Campos do laboratório de Marcadores Biológicos e Biologia Molecular (CAISM-Unicamp) pela execução dos exames de dosagem sérica do marcador tumoral CA-125.

Aos médicos: Amilcar Barreta, Maria Carolina Szymanski de Toledo, Cristina Beghelli Fonseca e Ana Maria Dias Fachini pela colaboração no atendimento ambulatorial inicial das mulheres.

A estatística Sirlei Siani Morais pela paciência e dedicação na análise estatística deste trabalho.

Aos funcionários do SAME do CAISM que, sempre solícitos, viabilizaram o levantamento dos dados clínicos.

À todas as mulheres que participaram deste estudo.

Agradecimentos Institucionais

Este estudo teve a participação dos:
Departamentos de Tocoginecologia e de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP,
Setor Técnico de Ecografia e Laboratório Clínico Especializado do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saude da Mulher (CAISM) – UNICAMP.

O importante é nunca parar de questionar.

Albert Einstein

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas ix

Resumo xi

Summary xiii

1. Introdução 15

2. Objetivos 29

   2.1. Objetivo geral 29

   2.2. Objetivos específicos 29

3. Publicação 30

4. Conclusões 55

5. Referências Bibliográficas 56

6. Anexos 63

   6.1. Anexo 1 – Parecer do CEP 63

   6.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 66

   6.3. Anexo 3 – Ficha de Coleta de Dados 69

   6.4. Anexo 4 – Estadiamento do Câncer de Ovário (FIGO) 84

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

B – Benigno

BRCA1 – Gene do câncer de mama 1

BRCA2 – Gene do câncer de mama 2

CAISM – Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

cm^3 – Centímetros cúbicos

cm/s – Centímetro por segundo

Curva ROC – *Receiver operating characteristic curve*

DP (SD) – Desvio padrão *(Standard deviation)*

Ecp – Estádio clínico patológico

E – Especificidade

et al. – e colaboradores

EUA – Estados Unidos da América

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

IC – Intervalo de confiança *(Confidence Interval)*

INCA – Instituto Nacional de Câncer

IOTA – International Ovarian Tumor Analysis

IP – Índice de pulsatilidade *(Pulsatility index)*

IR – Índice de resistência *(Resistance Index)*

IRM (MRI) – Índice de risco de malignidade *(Malignancy risk index)*

M – Maligno

ml – Mililitro

mm – Milímetro

M1 – Modelo matemático 1

M2 – Modelo matemático 2

n – Número de casos

OMS (WHO) – Organização Mundial da Saúde *(World Health Organization)*

p – Nivel de significância

PLCO – *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*

PS – Pico sistólico *(Systolic Peak)*

RP – Razão de prevalência

RR – Risco relativo *(Relative Risk)*

S – Sensibilidade

UKCTOCS – *United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

U/mL – Unidades por mililitro

US – Ultrassonografia *(Ultrasonography)*

VM (TAMX) – Velocidade média *(Time Averaged Maximum Velocity)*

VPN (NPV) – Valor preditivo negativo *(Negative predictive value)*

VPP (PPV) – Valor preditivo positivo *(Positive predictive value)*

% – Porcentagem

Resumo

Introdução: O câncer de ovário é a mais letal das neoplasias ginecológicas e representa a quinta causa mais comum de morte por câncer em mulheres. A sobrevida é baixa e não ultrapassa 40% após 5 anos e está diretamente relacionada ao estádio da doença ao diagnóstico. Não há até hoje, nenhum método de rastreamento que se mostrou efetivo na redução da mortalidade por esta neoplasia. Entretanto, a ultrassonografia (US) e o CA-125 são muito utilizados na diferenciação das tumorações anexiais. Apesar de todos os estudos realizados com US, não existe um consenso sobre os critérios a serem utilizados na diferenciação pré-operatória destes tumores. Frente ao achado de um tumor anexial, o ginecologista deve avaliar o risco de malignidade do mesmo, para instituir um preparo pré-operatório mais adequado, prever a extensão do procedimento e suas possíveis complicações. **Objetivo:** avaliar os critérios ultrassonográficos de Timmerman et al. e os valores do CA-125 como indicadores de risco para malignidade em mulheres com tumores anexiais. **Sujeitos e métodos:** este é um estudo de corte transversal no qual foram incluídas 105 mulheres, com 112 tumores anexais. Estas foram submetidas a coleta de sangue periférico para dosagem de CA-125 e exame de ultrassonografia (US). O exame de US foi realizado utilizando descrição padronizada. Informações sobre mais de 40 variáveis morfológicas e de Doppler foram coletadas. A seguir, os tumores anexiais foram classificados segundo 5 critérios de benignidade: (B1) cisto unilocular, (B2) presença de componentes sólidos

menores que 7mm, (B3) presença de sombra acústica, (B4) tumor multilocular com paredes lisas medindo menos que 100mm e (B5) ausência de fluxo ao Doppler (índice de cor 1). Os 5 critérios de malignidade foram: (M1) tumor sólido irregular, (M2) presença de ascite, (M3) presença de pelo menos 4 projeções papilíferas, (M4) tumor multilocular sólido irregular com maior medida ≥ 100mm e (M5) alto fluxo ao Doppler (índice de cor 4). O padrão-ouro foi considerado o resultado do exame anátomo patológico das peças cirúrgicas. **Resultados:** dos 112 tumores, 81 (72,3%) eram benignos e 31 (27,7%) malignos. Os critérios ultrassonográficos foram aplicáveis a 91 (81,2%) dos tumores e resultaram em sensibilidade de 90% e especificidade de 87%. Nos tumores não classificáveis segundo os critérios, utilizamos a avaliação subjetiva para classificá-los como benignos ou malignos e obtivemos sensibilidade de 66,7% e especificidade de 75%. O CA-125 apresentou sensibilidade de 69% e especifidade de 87,8%. Nos tumores ultrassograficamente classificados como benignos, tanto a idade como os valores do CA-125 não contribuíram adicionalmente para a detecção dos tumores histologicamente malignos. Já no grupo de tumores ultrassonograficamente classificados como malignos, a idade e os valores de CA-125 contribuíram significativamente para a detecção de tumores histologicamente malignos ($p = 0.025$). **Conclusões:** A maioria dos tumores pode ser corretamente classificada segundo os critérios ultrassonográficos, com sensibilidade e especificidade semelhantes a do estudo original de Timmerman. O CA-125 isoladamente apresentou menor desempenho que o US na discrimação de tumores anexiais. Quando associamos o CA-125 à idade e aos critérios ultrassonográficos em um modelo de regressão logística, obtivemos melhora no desempenho na discriminação dos tumores ultrassograficamente malignos.

Summary

Introduction: Ovarian cancer is the deadliest gynecologic neoplasm and it is the fifth leading cause of cancer-related deaths in women. The survival rate is low, not exceeding 40% after 5 years and is directly related to tumor stage at the time of diagnosis. To date there is still no screening method that is effective at reducing mortality from this neoplasm. However, ultrasonography and CA-125 are widely used in the differentiation of adnexal tumors. Despite all studies conducted with US, there is no consensus on the criteria to be used in the preoperative differentiation of these tumors. When an adnexal tumor is found, the gynecologist should assess the risk of tumor malignancy to institute a more appropriate preoperative preparation, predict the extension of the surgical procedure along with its potential complications. **Objective:** to evaluate ultrasound criteria of Timmerman et al. and CA-125 values as indicators of malignancy risk in women with adnexal tumors. **Subjects and methods:** a prospective study was conducted, including 105 women with 112 adnexal tumors. These women underwent peripheral blood collection for CA-125 measurement and ultrasound (US). US evaluation was performed by using standardized classification. Information on more than 40 morphologic and Doppler variables was obtained. Adnexal tumors were then classified according to 5 features of benign disorders: (B1)

unilocular ovarian cyst, (B2) presence of solid components in which the largest solid component is < 7mm, (B3) presence of acoustic shadows, (B4) multilocular tumor with smooth walls measuring less than 100mm and (B5) no detectable Doppler flow (color score 1). The 5 features of malignancy were: (M1) irregular solid tumor, (M2) presence of ascites, (M3) presence of at least 4 papillary projections, (M4) irregular solid multilocular tumor with largest measurement ≥ 100mm and (M5) high color content on Doppler exam (color score 4). Histopathological analysis of surgical specimens was considered the gold standard. **Results:** among the 112 tumors, 81 (72.3%) were benign and 31 (27.7%) were malignant. Ultrasound criteria were applicable to 91 (81.2%) of the tumors and resulted in a sensitivity of 90% and specificity of 87%. In tumors not classifiable according to criteria, we used subjective assessment to classify these tumors as benign or malignant, obtaining a sensitivity of 66.7% and specificity of 75%. CA-125 had a sensitivity of 69% and specificity of 87.8%. In tumors sonographically classified as benign, both age and CA-125 values did not contribute any further to the detection of histologically malignant tumors. In contrast, in the group of tumors classified as malignant on ultrasound, the age and the CA-125 values contributed significantly to the detection of histologically malignant tumors ($p = 0.025$). **Conclusions:** The majority of tumors may be correctly classified according to ultrasound criteria, with sensitivity and specificity similar to those of the original study by Timmerman. Measurement of CA-125 levels alone showed a worse performance than US evaluation in discriminating adnexal tumors. CA-125 measurement associated with age and ultrasound criteria in a logistic regression model, resulted in a better performance in discriminating the sonographically malignant tumors.

1. Introdução

O câncer de ovário representa a sexta neoplasia maligna mais comum no sexo feminino e a segunda ginecológica, com incidência mundial de 220.000 casos a cada ano e prevalência de 500.000 mulheres em 5 anos*(1)*. Os países industrializados apresentam incidência de mais de 10 casos para cada 100.000 mulheres por ano, ao passo que, a incidência anual em países em desenvolvimento é de 5 casos para 100.000 mulheres*(2)*. Nos Estados Unidos, entre 2001 e 2008, a incidência desta neoplasia foi de 13 casos para 100.000 mulheres por ano*(3)*. No Brasil, cifras semelhantes à dos países industrializados são encontradas em dois registros de câncer de base populacional: Porto Alegre (12:100.000 mulheres) e São Paulo (9,5:100.000)*(4)*.

Apesar de não ser o mais prevalente, o câncer de ovário é a mais letal entre as neoplasias ginecológicas e representa a quinta causa de morte por câncer em mulheres. No mundo, a cada 100.000 mulheres, 4 morrem devido ao câncer de ovário. No Brasil, a mortalidade é de aproximadamente 3 para cada

100.000. A sobrevida das mulheres após o diagnóstico também é baixa, sendo de 70% em 1 ano, 50% em 3 anos e apenas 40% após 5 anos*(2,5)*.

Os principais fatores de risco para câncer de ovário são antecedente familiar de câncer de mama e de ovário, idade avançada, nuliparidade, menarca precoce e menopausa tardia, sendo o primeiro, o mais importante. Entretanto, 90% dos casos de câncer de ovário são esporádicos, acometendo mulheres da população geral e apenas 10% a 15% dos casos desta neoplasia estão ligados às síndromes hereditárias, relacionadas às mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Nestas pacientes, o risco de neoplasia de ovário é substancialmente maior, sendo de 39-46% na presença de mutação BRCA1 e 12-20% na mutação do BRCA2*(6)*. Nestas mulheres, a salpingo-ooforectomia bilateral profilática após os 35 anos de idade ou após prole definida é considerada a opção mais apropriada, com redução de 80% do risco de câncer de ovário e trompas*(7,8)*.

Gravidez, lactação, laqueadura tubárea e uso de contraceptivos hormonais são considerados fatores protetores do câncer de ovário esporádico*(9)*. Diversos estudos apontaram redução do risco deste câncer associado ao uso de contraceptivos hormonais. Uma recente revisão de 45 estudos epidemiológicos não prospectivos, comparou 23.000 mulheres com câncer de ovário e 87.000 controles. Esta revisão mostrou que há uma redução de cerca de 20% no risco relativo de câncer de ovário, a cada 5 anos de uso de contraceptivos orais, mantendo-se o efeito protetor por até 30 anos após interrupção do medicamento*(10)*.

Para a prevenção do câncer de ovário esporádico, a salpingo-ooforectomia profilática é questionável: não existem evidências que justifiquem esta conduta na população em geral, pois os efeitos deletérios da queda abrupta da função ovariana, como doenças cardiovasculares, demência e osteoporose, superam os benefícios. Além disso, a remoção dos ovários, não elimina completamente o risco de câncer de ovário*(11)*.

Em pacientes com câncer de ovário, um dos fatores determinantes do prognóstico é o estádio da doença no momento do diagnóstico. Quando a doença está restrita ao órgão, a sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 80%. No entanto, o diagnóstico só é feito neste estádio em 27% dos casos. Mais de 60% dos diagnósticos são feitos em estádios avançados da doença, quando a sobrevida em 5 anos é de 25-30% e a sobrevida média livre de doença não ultrapassa 18 meses. Por esta razão, muitos esforços têm sido dispensados para a detecção da doença em estádios iniciais*(12)*.

Para um teste ser adequado para rastreamento de câncer de ovário, o mesmo precisa satisfazer alguns critérios, como alta sensibilidade e especificidade, para diagnóstico em estádios precoces. Porém, devido a baixa prevalência da doença, mesmo testes com alta sensibilidade e especificidade, apresentam baixo valor preditivo positivo (VPP). Baseado em uma situação hipotética: para cada 100.000 pacientes rastreadas em uma única ocasião, com prevalência da doença de 0,05%, assumindo sensibilidade de 99,99% e especificidade de 97,5%, teríamos 50 casos verdadeiramente positivos, 2.500 falsos positivos e um VPP de apenas 1,96%. Este problema é especialmente

importante no rastreamento do câncer de ovário, porque a consequência de um resultado para rastreamento positivo, significa uma intervenção cirúrgica (laparotomia ou laparoscopia), com consequente aumento de gastos e de morbidade para as mulheres*(13,14)*.

Diversos pesquisadores conduziram estudos de rastreamento de câncer de ovário em milhares de mulheres assintomáticas na população em geral. Estes estudos envolveram realização de ultrassonografia (US) seriada, dosagem do marcador tumoral CA-125 e a associação destes métodos. Em um ensaio clínico aleatorizado, Jacobs et al.*(15)* recrutaram 22.000 mulheres assintomáticas, de 45 anos ou mais, na pós-menopausa, utilizando dosagem sérica de CA-125 e US. Encontraram um VPP para neoplasia maligna de ovário de apenas 20,7% e um aumento da sobrevida no grupo rastreado em relação ao grupo controle de 73 vs 42 meses (p=0,011). Entretanto, não houve diferença estatística significativa entre os grupos quando considerado o risco relativo (RR) de óbitos por câncer de ovário (RR=2,0; IC95% 0,78 a 5,13). Van Nagell et al.*(16)* recrutaram cerca de 25.000 mulheres que foram submetidas a US anual, entre 1987 e 2005, com o objetivo de rastrear câncer de ovário. Destas, 364 mulheres (1,4%) foram operadas por tumoração anexial persistente, e apenas 35 (9,6%) apresentavam câncer de ovário.

O estudo de rastreamento de câncer de ovário denominado PLCO *(The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial),* conduzido nos Estados Unidos, recrutou 78.216 mulheres com idade entre 55 e 74 anos entre 1992 e 2001 e as dividiu aleatoriamente em 2 grupos: grupo controle com

39.105 mulheres e grupo das submetidas a exames de rastreamento (US e CA-125), com 39.111 mulheres. Todas permaneceram em seguimento até dezembro de 2010. No grupo controle, foram encontradas 176 mulheres com neoplasias malignas (4,7:10.000 mulheres/ano) e 100 óbitos (3,1:10.000 mulheres/ano). Já, no grupo das mulheres rastreadas, foram encontradas 212 casos de câncer de ovário (5,7:10.000 mulheres/ano) e 118 mortes (3,1:10.000 mulheres/ano). Não houve diferença significativa no risco relativo de mortalidade por câncer de ovário entre os 2 grupos. O rastreamento esteve associado com aumento de procedimentos médicos invasivos e danos associados*(17)*.

Um grande ensaio clínico de rastreamento de câncer de ovário está em andamento no Reino Unido *(UKCTOCS – United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening).* O recrutamento de mulheres já foi finalizado e estas deverão ser seguidas até 2015, quando os resultados finais estarão disponíveis. Entretanto resultados preliminares já foram divulgados*(18)*.

Neste estudo, foram avaliadas 202.000 mulheres, de 50 a 74 anos, entre 2001 e 2005, divididas aleatoriamente em 2 grupos: grupo controle e grupo de mulheres submetidas a exames de rastreamento. Das 101.000 mulheres rastreadas, 48.230 realizaram US transvaginal anual e 50.078 foram submetidas a dosagem sérica de CA-125 e, quando este exame apresentava níveis elevados, foram submetidas à US. Entre as mulheres rastreadas, foram realizadas 942 cirurgias – 97 nas mulheres que realizaram CA-125 e US e 845 nas mulheres que realizaram apenas US. Foram encontradas 87 neoplasias

malignas: 42 entre as mulheres que realizaram CA-125 e US e 45 naquelas que realizaram somente US. Assim, a sensibilidade da associação da dosagem do CA-125 e US foi de 89,4%, a especificidade de 99,8% e o VPP de 43,3%. Quando utilizado isoladamente, o US apresentou uma sensibilidade de 84,9%, especificidade de 98,2% e VPP de apenas 5,3%, todos estes parâmetros com valores inferiores quando comparados com a associação CA-125 e US*(18)*.

Associado ao desempenho insatisfatório dos métodos de rastreamento disponíveis, outro obstáculo ao diagnóstico precoce do câncer de ovário é a inespecificidade dos sintomas em estádios iniciais da doença. Apesar de estarem presentes em mais de 90% das mulheres, os sintomas são vagos, fazendo com que apenas 68% das mulheres sintomáticas procurem assistência médica*(19)*.

O marcador tumoral CA-125 é uma glicoproteína de alto peso molecular que é expressa pela maioria das neoplasias ovarianas epiteliais, e é reconhecida pelo anticorpo monoclonal OC 125*(20)*. Quando elevado sugere a presença de neoplasia maligna, porém isoladamente, apresenta acurácia inferior à US na discriminação entre tumores benignos e malignos tanto no menacme quanto na pós-menopausa*(21)*. Apesar de mais de 80% das mulheres com câncer de ovário avançado apresentarem CA-125 >30 ou 35U/mL, naquelas com doença inicial, ele está elevado em apenas 50 a 60%*(22)*. Além disso, o CA-125 é inespecífico, podendo estar elevado em condições benignas como endometriose, doença inflamatória pélvica, processos inflamatórios peritoneais e pleurais*(23)*.

A US é um método diagnóstico amplamente utilizado em ginecologia. Muitas mulheres se submetem ao exame de US rotineiramente, levando à descoberta ocasional de tumores ovarianos. Isto faz com que cerca de 10% dessas mulheres sejam submetidas a procedimento cirúrgico por patologia ovariana no decorrer de sua vida*(24)***.** A incidência estimada de cistos ovarianos em mulheres assintomáticas após a menopausa varia de 3% a 18%. Observa-se, no entanto, que a incidência de neoplasia maligna é muito baixa, principalmente em cistos uniloculares e com volume inferior a $10cm^3$, nos quais o risco de malignidade é menor que 1%. Estas lesões regridem espontaneamente em 50 a 70% dos casos. Para os que não são uniloculares é necessária avaliação cuidadosa para caracterização e diferenciação dos mesmos na tentativa de predição de malignidade *(25,26)*.

Sunden*(27)* foi o pioneiro na utilização de US para detecção de tumorações ovarianas, porém somente no final dos anos 80 e início da década de 90, mais pesquisas foram desenvolvidas para caracterizar melhor os aspectos morfológicos e funcionais dos tumores ovarianos. Vários autores tentaram, então, associar aspectos morfológicos destes tumores a malignidade dos mesmos. Granberg et al.*(28)*, descreveram as projeções papilíferas como achado US sugestivo de malignidade, após avaliarem aproximadamente 1000 mulheres com uso da sonda transvaginal. Sassone et al.*(29)* criaram um escore ultrassonográfico, baseado na morfologia dos tumores, na tentativa de estimar o risco de malignidade. Os tumores foram caracterizados segundo a regularidade e espessura das paredes, a presença e espessura de septos e a ecogenicidade.

Vários autores tentaram também caracterizar o fluxo sanguíneo intra tumoral na tentativa de melhorar a acurácia da US. Fleischer et al.*(30)*, utilizaram o efeito Doppler na localização e caracterização dos vasos sanguíneos intra-tumorais. Também avaliaram quantitativamente o fluxo sanguíneo intra-tumoral com o Doppler espectral, por meio do índice de pulsatilidade (IP). Kurjak et al.*(31)* utilizaram além de critérios morfológicos, o índice de resistência (IR) como preditor de malignidade. Tekay e Jouppila*(32)*, analisaram 72 pacientes em pré-operatório de tumor ovariano, classificando os tumores em malignos e benignos com base nos valores de IP e IR. Encontraram sensibilidade de 82% e especificidade de 72%, e concluíram que existe uma intersecção muito grande nos valores de IR e IP entre os tumores benignos e malignos.

Twickler et al.*(33)* associaram os critérios morfológicos aos achados dopplervelocimétricos e criaram um escore US baseado na classificação morfológica de Sassone, volume tumoral, presença de áreas ecogênicas e análise da vascularização tumoral com o uso do Doppler, estabelecendo uma somatória de valores compondo um índice preditor de malignidade. Porém, nem a associação de todos os achados morfológicos e doplervelocimétricos apresentaram acurácia suficiente.

Como nenhum método diagnóstico isolado (US ou CA-125) consegue ter sensibilidade, especificidade e VPP suficientes, tem-se utilizado os índices de risco de malignidade (IRM) para avaliação das mulheres com tumores ovarianos no pré-operatório. Este índice foi descrito inicialmente por Jacobs et al.*(34)* com a combinação de três parâmetros: CA-125, escore US, e estado

menopausal. Estes pesquisadores alcançaram alta sensibilidade (85%) e especifidade (97%) com o método, com desempenho superior quando comparado aos parâmetros isolados *(35,36)*. O IRM também foi avaliado em mulheres brasileiras submetidas a laparotomia por tumores de ovário e mostrou-se útil como preditor de malignidade, apresentando sensibilidade e especificidade superiores, quando comparado aos parâmetros isoladamente*(37)*. Entretanto, quando avaliado em estudos prospectivos, a acurácia dos IRM é muito variável. Destacam-se algumas críticas aos estudos: pequeno número de sujeitos, diferença na prevalência entre os diversos tipos de tumores malignos nas diferentes populações, neoplasias benignas raras e principalmente variação na interpretação de dados descritivos do US devido à falta de padronização*(38)*.

Com o intuito de melhorar a acurácia da US na diferenciação de tumores ovarianos em benignos e malignos, diminuir a variação entre diferentes examinadores e aumentar a reprodutibilidade em diferentes centros, pesquisadores de 9 centros europeus compuseram o *International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA). Este grupo de pesquisadores padronizou as características US dos tumores ovarianos com critérios morfológicos precisos e bem definidos. Utilizaram mais de 40 variáveis morfológicas e dopplervelocimétricas, que serviram de base para a criação de 2 modelos matemáticos para predizer risco de malignidade*(39)* (Quadro 1).

Quadro 1. Variáveis morfológicas e doplervelocimétricas do IOTA

Variáveis morfológicas
Número de tumores
Lateralidade (esquerdo, direito, bilateral)
Medidas (mm) e volume ovarianos (mL)
Medidas (mm) e volume do tumor (mL)
Característica dominante (anecóico, pouco ecogênico, vidro fosco, hemorrágico, misto)
Presença de septo (sim, não)
Característica do septo (completo, incompleto)
Espessura do septo (mm)
Medida do maior componente sólido (mm)
Parede do cisto (regular, irregular)
Número de projeções sólidas (0,1,2,3, $\geq$ 4)
Características da projeção sólida (regular e irregular)
Medida da maior projeção sólida (mm)
Presença de fluxo na projeção sólida (sim, não)
Presença de sombra acústica (sim, não)
Número de lóculos (0, 1, 2, 3, 4, 5-10, >10)
Classificação (sólido, unilocular, unilocular sólido, multilocular, multilocular sólido)
Presença de ascite (sim, não)
Líquido em fundo de saco de Douglas (mm)
Presença e localização de metástase (sim, não, locais)
Variáveis dopplervelocimétricas
Avaliação com Doppler de cores - Índice de cor (1, 2, 3, 4)
Avaliação com Doppler espectral – PS (cm/s), VM (cm/s), IP e IR

Este estudo, em sua primeira fase, recrutou 1066 mulheres, com 1233 tumores anexiais entre 1999 e 2002. Todas foram submetidas a US transvaginal e o exame foi complementado por via abdominal caso a tumoração não fosse completamente visível com a sonda transvaginal. O exame histopatológico das peças cirúrgicas foi considerado o padrão-ouro e em caso de doença maligna, considerou-se também o estádio clínico-patológico. Foram criados 2 modelos matemáticos, utilizando os dados descritivos do IOTA,

associando dados clínicos, demográficos e dosagem de CA-125. O objetivo foi criar modelos de predição de malignidade que fossem reprodutíveis em diferentes centros por examinadores com variados graus de experiência. Através destes dois modelos matemáticos, modelo 1 (M1) com 12 variáveis e modelo 2 (M2) com 6 variáveis, Timmerman et al.(38) alcançaram sensibilidade de 93% e especificidade de 76% utilizando o primeiro e 89% e 73%, com o segundo, ambos com melhor desempenho quando comparados aos IRM descritos anteriormente. Timmerman et al.*(40)* adicionaram o CA-125 aos modelos matemáticos e concluíram que não houve melhora na sensibilidade e especificidade dos modelos matemáticos.

Van Holsbeke et al.*(41)* avaliaram prospectivamente 507 mulheres com tumores anexiais. Compararam a sensibilidade e a especificidade de 11 modelos matemáticos criados com os dados do IOTA, incluindo os modelos M1 e M2, na predição de malignidade. Todos os modelos apresentaram resultados semelhantes, porém nenhum dos modelos superou a avaliação subjetiva realizada por um examinador experiente.

Timmerman et al.*(42)*, recrutaram 1938 mulheres entre 2005 e 2007 para a segunda fase do IOTA. O estudo foi realizado em 19 centros, sendo que 12 deles não pertenciam a primeira fase do estudo. O objetivo foi a validação externa e temporal dos modelos matemáticos. Concluíram que os modelos do IOTA são reprodutíveis em diferentes centros. Entretanto, o fato destes modelos terem sido desenvolvidos e testados apenas por examinadores experientes poderia fazer com que não fossem universalmente aplicáveis.

Para avaliar a reprodutibilidade do IOTA em um centro diferente e por examinadores com menor experiência, as imagens de US de 105 mulheres operadas por tumoração anexial foram reanalisadas por 3 médicos e descritas de acordo com o léxico do IOTA. Os examinadores eram médicos residentes, com 6 meses de treinamento em classificação do IOTA e com experiência mínima de 100 exames de US. A sensibilidade, especifidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), foram semelhantes ao do estudo original, concluindo que a classificação é confiável, simples e reprodutível, sendo ideal para examinadores com menor experiência*(43)*.

Com o intuito de melhorar a aplicabilidade em diferentes centros, Timmerman et al.*(44)* analisaram todos os dados morfológicos e de Doppler do IOTA. Escolheram as 5 combinações de variáveis US que apresentaram maior VPP para malignidade e as definiram como critérios M (maligno). As 5 variáveis que apresentaram menor valor preditivo para malignidade foram definidas como critérios B (benigno) (Quadro 2). Todos os casos da primeira fase do IOTA foram analisados, ou seja, 1066 pacientes com 1233 tumores anexiais. Os critérios foram aplicáveis a 76% dos tumores estudados, com sensibilidade de 93% e especificidade de 90%. Posteriormente estes critérios foram testados prospectivamente em 507 pacientes com aplicabilidade de 76%, sensibilidade de 95% e especificidade de 91%. As maiores dificuldades do estudo foram as hidrossalpinges, pseudo-cistos peritoneais, abscessos, fibromas, neoplasias malignas no estádio I e tumores *borderline* no estádio I. Durante a segunda fase do IOTA, estes critérios foram testados em diferentes centros em mais de 1900

mulheres. Foram aplicáveis em 77% dos tumores, com sensibilidade de 92% e especificidade de 96%. Naqueles em que os critérios não foram aplicáveis, a opinião de um ultrassonografista experiente foi o teste diagnóstico com maior acurácia*(45)*.

Quadro 2. Critérios US preditores de malignidade e benignidade

Critérios preditores de malignidade (M)

M1 – Tumor sólido irregular

M2 – Presença de ascite

M3 – Presença de pelo menos 4 projeções papilíferas

M4 – Tumor multilocular sólido irregular com maior medida igual ou maior que 100mm

M5 – Alto fluxo ao Doppler (índice de cor 4)

Critérios preditores de benignidade (B)

B1 – Cisto unilocular

B2 – Presença de componentes sólidos menores que 7mm

B3 – Presença de sombra acústica

B4 – Tumor multilocular com paredes lisas medindo menos que 100mm

B5 – Ausência de fluxo ao Doppler (índice de cor 1)

Apesar de todos os estudos realizados com US, não existe um consenso sobre os critérios a serem utilizados na diferenciação pré-operatória dos tumores de ovário, o que dificulta uma programação adequada do tratamento.

Nos tumores benignos de ovário, o tratamento pode ser executado com segurança através de cistectomia ou ooforectomia sem outras intervenções. Se o

tumor de ovário for maligno e aparentemente restrito ao ovário, o estadiamento cirúrgico é imperativo: laparotomia com incisão mediana, avaliação cuidadosa de todas as superfícies peritoneais, coleta de lavado peritoneal ou de ascite, histerectomia total com salpingooforectomia bilateral na cirurgia radical, omentectomia infracólica, linfadenectomia das cadeias pélvicas e para aórtica. Se houver doença maligna extra ovariana, deve-se ressecar qualquer massa, lesão ou aderência suspeita e realizar biópsias aleatórias das superfícies peritoneais. Nos tumores mucinosos a apendicectomia deve ser realizada*(46)***.**

Portanto, frente ao achado de um tumor anexial, o ginecologista deve avaliar o risco de malignidade do mesmo para instituir preparo pré-operatório adequado, já que os tratamentos são muito diferentes. Há necessidade de avaliar se há ressecabilidade, definir a via de abordagem cirúrgica, prever a extensão da cirurgia e suas possíveis complicações.

O Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) é um centro de referência no tratamento de oncologia ginecológica e há mais de duas décadas trabalha no diagnóstico e tratamento de tumores anexiais. A cada ano, aproximadamente cinquenta mulheres são tratadas por câncer de ovário nesta instituição. Os dados resultantes da avaliação prospectiva da dosagem do marcador tumoral CA-125 e da caracterização US das tumorações no pré-operatório, poderão contribuir para um melhor preparo pré-operatório e para uma melhor indicação do tipo e extensão da cirurgia a ser realizada nas pacientes com tumores anexiais.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar os critérios ultrassonográficos de Timmerman et al.*(18)* e a dosagem do CA-125, como indicadores de malignidade em tumores anexiais.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a reprodutibilidade, aplicabilidade, sensibilidade e especificidade da classificação ultrassonográfica de Timmerman et al.*(44)* para detecção de tumores anexiais malignos.
- Avaliar a sensibilidade e especificidade da classificação ultrassonográfica subjetiva para detecção de tumores anexiais malignos, nos tumores não classificáveis segundo os critérios de Timmerman et al*(44)*.
- Avaliar a proporção de tumores correta e incorretamente classificados segundo a classificação ultrassonográfica geral.
- Determinar o valor de CA-125 com melhor sensibilidade e especificidade na diferenciação de tumores benignos e malignos.
- Criar uma árvore de decisão baseada na classificação ultrassonográfica geral, valor de CA-125 e idade, para detecção de tumores malignos.

3. Publicação

ScholarOne Manuscripts 23/01/12 15:24

ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology

Edit Account | Instructions & Forms | Log Out | **Get Help Now**

SCHOLARONE™ Manuscripts

Main Menu → Author Dashboard → Submission Confirmation

You are logged in as Caio Hartman

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*.

Manuscript ID:	UOG-2012-0038
Title:	Ultrasound criteria and CA-125 as predictive variables of ovarian cancer in women with adnexal tumors
Authors:	Hartman, Caio Juliato, Cássia Sarian, Luis Toledo, Maria Carolina Jales, Rodrigo Morais, Sirlei Pitta, Denise Derchain, Sophie
Date Submitted:	23-Jan-2012

Print Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.8.0 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2011. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

Follow ScholarOne on Twitter

Terms and Conditions of Use - ScholarOne Privacy Policy - Get Help Now

Ultrasound criteria and CA-125 as predictive variables of ovarian cancer in women with adnexal tumors

Prediction of malignancy in adnexal tumors

Authors

Caio Augusto Hartman*, MD

Cássia Raquel Teatin Juliato*, MD, PhD.

Luis Otávio Sarian*, MD., PhD.

Maria Carolina Szymanski de Toledo*, MD.

Rodrigo Menezes Jales¶, MD.

Sirlei Siani Morais†, Master, Statistician

Denise da Rocha Pitta**, Master, BSc

Sophie Derchain*, MD, PhD.

* Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas – UNICAMP, Campinas, Brazil. ¶ Sector of Ultrassonography, Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti Women's Hospital, CAISM, State University of Campinas – UNICAMP, Campinas, Brazil. † Statistician, Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti Women's Hospital, CAISM, State University of Campinas – UNICAMP, Campinas, Brazil. ** Biologist, Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti Women's Hospital, CAISM, State University of Campinas – UNICAMP, Campinas, Brazil.

Address for correspondence:

Sophie Derchain

Department of Obstetrics and Gynecology Faculty of Medical Sciences, PO Box 6111 State University of Campinas – UNICAMP, Zip Code 13083-970, Campinas, SP, Brazil.

Email: derchain@fcm.unicamp.br

Tel.: +55 (19) 35219306

Abstract

Objectives: To evaluate the capacity to predict malignancy in women with adnexal tumors using CA-125 measurement and simple ultrasound basic rules. **Methods:** A cross-sectional study including 105 women in a total of 112 adnexal tumors was carried out. CA-125 values were measured in a sample of peripheral blood. Ultrasonography was performed using standardized classification and lesions were classified according to predetermined criteria of benign disorder (B) and malignant disorder (M). The result of the histopathologic exam of surgical specimens was the gold standard. **Results:** Of the 112 tumors, 81 (72.3%) were benign and 31 (27.7%) were malignant. Ultrasound criteria were applicable to 91 (81.2%) tumors, resulting in a sensitivity of 90%, specificity of 87%, positive predictive value (PPV) of 69% and a negative predictive value (NPV) of 97%. In tumors not classifiable according to criteria, we used subjective assessment and obtained a sensitivity of 67% and specificity of 75%, PPV of 66% and NPV of 75%. In the cutoff point of 37.4U/mL, CA-125 had a sensitivity of 69% and a specificity of 87.8%, a PPV of 69% and a NPV of 88%. When CA-125 was associated with age and ultrasound criteria in a logistic regression model, we obtained an increase in the sensitivity and specificity of sonographically malignant tumors. **Conclusion:** The majority of tumors were correctly classified according to ultrasound criteria. CA-125 alone showed worse performance than US for discriminating adnexal tumors. In sonographically malignant tumors, there was a better performance when CA-125 values were added for discrimination.

Keywords: adnexal, tumors, CA-125, ultrasonography, performance.

Introduction

Many women undergo routine ultrasound (US) evaluation of the pelvis, which occasionally leads to the discovery of ovarian tumors.[1] In ovarian lesions other than unilocular cysts, a thorough evaluation is required for the prediction of malignancy risk and optimal preoperative preparation.[2,3] There are ongoing efforts aimed at improving differentiation between benign and malignant tumors of the ovary. Recently, the association of US findings, menopausal status and serum CA-125, have proven to be useful in discriminating malignant ovarian tumors with a better performance than any parameter used alone.[4,5] However, due to the lack of standardization in US interpretation, this evaluation among different centers is variable.[6]

To decrease interobserver and intercenter variability, European researchers created the *International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA) Group. US characteristics of ovarian tumors were standardized, serving as a basis for the development of mathematical models, to predict malignancy risk.[7] These researchers developed 2 mathematical models involving IOTA ultrasound variables, as well as clinical and demographic variables, achieving a sensitivity of 93% and specificity of 75%.[6] Since then, new mathematical models were designed, although all had similar accuracy.[8] Even when serum CA-125 levels were added to the models, there was no improvement in the capacity to discriminate malignant from benign adnexal tumors.[9] Recently, Timmerman et al.[10] defined simple US based rules with 5 features of benign disorders and 5 features of malignant disorders for ovarian tumor characterization. In the evaluation of more than 1000 women, these authors were able to apply the US criteria to 75% of tumors, achieving a

sensitivity and specificity of >90%. The external and temporal validation of these criteria showed similar results.[11]

Variability in population-based characteristics, as well as the capacity of different centers to reproduce the ultrasound evaluation that was originally proposed, may prevent replication of the excellent results reported. In this study, we evaluated the performance of US criteria, used alone or associated with serum CA-125 in women with adnexal tumors. We could thus assess the reproducibility of applying US simple based rules to a group of women of non-European descent by a research group that was non-related to the IOTA group.

Methods

This was a cross-sectional study conducted in the State University of Campinas, Faculty of Medical Sciences, between January 2010 and March 2011. Two hundred and ten (210) women were invited to participate in the study. These women had been referred to the Ovarian Pelvic Oncology Outpatient Clinic due to the presence of adnexal tumor previously identified in clinical and/or imaging exam, with indication of surgery for diagnosis and/or treatment. After the initial interview and explanation about research methods and purpose, all women included in the study signed a free, written informed consent term. The study was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Campinas, Faculty of Medical Sciences.

Of the 210 women selected, 105 were excluded for the following reasons: 32 failed to appear for US evaluation based on research protocol; 28 did not show any detectable tumor on US evaluation; 22 had no surgical indication; 13

were lost to follow-up after the initial exam; 5 died before surgery; 2 had non-gynecologic tumors and 3 had a previous histopathologic diagnosis (surgery or biopsy performed in another institution). An interview about age, ethnic background, current or previous hormonal contraception, menopausal status, family history of breast cancer or ovarian cancer was carried out, measuring body mass index (BMI) in kg/m^2. An ultrasound evaluation was scheduled and peripheral blood was collected for serum measurements of the CA-125 tumor marker. These women then underwent surgical intervention and the pathologic specimens were sent for analysis.

Ultrasound

US evaluation was performed in the Ultrasound Technical Section of CAISM, using the US machines available in the sector: ACCUVIX V10 *(Medison Corporation Ltd, Seoul, South Korea)*, NEMIO XG *(Toshiba Corporation, Tokyo, Japan)* and VOLUSON EXPERT 730 *(GE Healthcare, Bucks, United Kingdom)*, all equipped with convex, endocavitary, broadband and high-resolution multifrequency transducers, in addition to amplitude spectral Doppler. US evaluation was performed by the researcher responsible (CAH) supervised by one of the researchers associated (RMJ), a physician in the US Sector, with a 10-year experience in US evaluation of ovarian tumors having performed at least 5000 exams. US evaluation was performed with the woman lying supine, initially using the abdominal route with a full bladder and supplementation by the transvaginal route, after emptying the bladder.

Ovarian tumors were described according to location; number; measurements (longitudinal, antero-posterior and cross-sectional); volume; echogenicity; number of loculations; presence and measurement of septations; presence, quantification and measurements of solid papillary projections; presence and measurement of the largest solid component; presence and measurement of fluid in the posterior cul-de-sac; and presence and location of images suggestive of metastases. The overall semiquantitative assessment of flow with color Doppler and quantitative assessment of flow with spectral Doppler in the tumors, systolic peak velocity (SP), mean velocity (MV), pulsatility index (PI) and resistance index (RI) measurements were performed. The nomenclature according to the IOTA Group was used.[7]

General US classification based on criteria by Timmerman et al.[10] was used to group adnexal masses into sonographically malignant or benign lesions. US features named M and B corresponded to malignant and benign ultrasound features, respectively: M1-Irregular solid tumor; M2-Presence of ascites; M3-Presence of at least four papillary projections; M4-Irregular multilocular solid tumor with a maximum diameter of 100mm or more; M5-High Doppler flow (color score 4); B1-Unilocular ovarian cyst; B2-Presence of solid components smaller than 7mm in diameter; B3-Presence of acoustic shadows; B4-Multilocular tumor with smooth walls and maximum diameter measuring less than 100mm; B5-No detectable Doppler flow (color score 1). If 1 or more M features were present in the absence of B features, the tumor was classified as *malignant*. If 1 or more B features were present in the absence of M features, the tumor was classified as *benign*. When both B features and M features were present or none of the features was present, the mass was considered non-classifiable. In these cases,

the tumor was classified as subjectively benign or subjectively malignant, according to the subjective assessment of US findings by examiners.

CA-125 measurement

Analysis of this marker was performed by solid phase chemiluminiscence in automated system, using the OM-MA test *(Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, EUA)* according to instructions, reagents and equipment provided by the manufacturer. Values were expressed in units per milliliter (U/mL). CA-125 values were later dichotomized into *positive* or *negative,* according to the cutoff point determined by the ROC curve of this population (see statistical analysis).

Surgery and pathology analysis

Surgeries for diagnosis and/or treatment were performed at CAISM, and the techniques and surgical procedures were chosen and performed according to medical indication. The gold standard was the histopathologic diagnosis of surgical specimens, all performed in the Department of Pathologic Anatomy of the UNICAMP School of Medicine, following the guidelines of the World Health Organization (WHO) International Classification of Ovarian Tumors.[12] For statistical analysis, borderline tumors were classified as malignant.

Statistical analysis

Data was typed into a Microsoft Excel spreadsheet and analyzed with the *R Environment for statistical computing software*.[13] All statistical calculations

were performed using the 95% confidence interval (CI), considering a p-value<0.05 as significant. Women were distributed into benign and malignant groups, according to tumor histologic diagnosis. To estimate sample size in this study, the major parameter was the difference in probability of malignancy between women (20%), grouped according to the general US classification based on criteria by Timmerman et al.[10], presuming a type alpha error of 10% and a type beta error of 80%. With these parameters, it was estimated that 32 women were required for each group (benign *versus* malignant, according to general US classification). We compared the clinical characteristics of groups histologically classified as benign or malignant using the chi-square test for categorical variables and Kruskal-Wallis test for continuous variables. To calculate the proportion of tumors correctly classified as benign and malignant by sonographic classification, we compared the histologic type of tumors with the general sonographic classification. We generated a *Receiver-Operating Characteristic* (ROC) curve to determine the point with best sensitivity and specificity of CA-125 used to distinguish histologically benign from malignant tumors. Finally, we used a recursive partitioning algorithm, based on a linear regression model, as described by Hothorn et al.[14] to confirm the contribution of general US classification (tumors with Timmerman features of malignancy and those subjectively classified as malignant were considered malignant), CA-125 levels (categorized as <37.4 U/mL and ≥37.4 U/mL) and patient age to the diagnosis of malignant tumors. A conditional inference tree was generated.

Results

The mean age of 75 women with benign tumors included in our study was 46.8 years (SD=15.0) and 54.2 years (SD=15.1) in 30 women with malignant tumors, showing a significant difference (p=0.02). The proportion of postmenopausal women was 48.6% in the benign tumor group and 63.3% in the malignant tumor group (p=0.33). BMI, race, use of hormone contraceptives, family history of cancer, parity, age at menarche and menopause were not significantly different between groups (Table1).

Of the 105 women included in the research, five women had more than one tumor (data not shown in the tables): one with two endometriomas, one with three endometriomas, two with two teratomas and one with two cystadenofibromas. One woman had bilateral endometrioid adenocarcinoma, totaling 112 tumors. Of these, 81 (72.3%) were benign and 31 were malignant (27.7%).

Table 2 showed the distribution of tumors according to histologic diagnosis and preoperative general ultrasound classification. We observed that US criteria established by Timmerman et al.[10] were applicable to 91 (81.2%) tumors. Of these 91 tumors, US simple based rules were applicable to 69 (85.1%) of benign tumors and in 22 (71%) of malignant tumors. US criteria had a sensitivity of 90.0% (95%CI 78 to 100%) and specificity of 87% (95%CI 78 to 95%), predictive positive value (PPV) of 69% and negative predictive value (NPV) of 97%. Of the 21 non-classifiable tumors, 12 (57.1%) were benign and 9 (42.9%) were malignant. These ovarian masses were classified according to the subjective assessment of US findings by the examiners, with a sensitivity de

67% (95%CI 36 to 97%) and specificity of 75.0% (95%CI 50 to 99%), with a PPV of 66% and NPV of 75% (Table 2).

For the evaluation of ultrasound adequacy according to histologic type, we chose to group tumors classified as sonographically benign and subjectively benign tumors together. In a similar manner, sonographically malignant tumors were grouped with the subjectively malignant tumors. Thus, we observed that 92 (82.1%) tumors were correctly classified and 20 (17.9%) were incorrectly classified. Of the incorrectly classified, 15 (75%) were benign and 5 (25%) were malignant tumors. Among the 81 benign tumors, 66 (81%) were appropriately classified as benign by ultrasound. Of the 31 malignant tumors, ultrasound correctly classified 26 (84%) as malignant (Table 3). The most common benign tumor was teratoma (21 cases), appropriately classified as benign in 20 cases (95.2%). All fibromas (15 cases) were correctly classified as benign. We found 2/8 (25%) mucinous cystadenomas, 1/2(50%) Brenner tumors, 7/13 (54%) endometriomas, 1/2 (50%) massive ovarian edema, 1/2 (50%) functional cyst, 1/2 (50%) tubal pregnancy and 1/4 (25%) other non-ovarian masses among benign tumors associated with malignant sonographic classification. Of the 31 malignant tumors, 26 (84%) were appropriately classified as malignant by ultrasound. The following tumors were incorrectly classified: 1/9(11%) serous adenocarcinomas, 2/5 (40%) granulosa cell tumors, 1/2 (50%) serous borderline tumors and 1/2 (50%) mucinous borderline tumors (Table 3).

Among the malignant tumors, the most prevalent histologic lineage was epithelial, observed in 21 (67.7%) cases. Regarding pathological clinical stage,

17 (54.8%) were in stage I, 3 (9.7%) in stage II, 7 (22.6%) in stage III and 4 (12.9%) in stage IV (data not shown in the tables).

Concerning CA-125, at a cutoff value of 37.4 U/mL, determined by the ROC curve (area under the curve of 0.794), we observed that 20 women (69.0%) with malignant tumors had CA-125 levels ≥37, with a sensitivity of 69.0% and a specificity of 87.8% (Figure 1). We also observed that 9 women with benign tumors had CA-125 ≥ 37 U/mL. Of these 9 cases, 5 were endometriomas, 3 fibromas and 1 mucinous cystadenoma. Of the women with malignant tumors, 9 had CA-125 levels <37 U/mL and one-third had borderline tumors (2 mucinous borderline tumors and 1 serous borderline tumor), 2 patients had serous adenocarcinomas, 2 had mucinous adenocarcinomas and 2 had granulosa cell tumors (Data not shown in the tables).

Figure 2 is a graphical representation of the results of a conditional inference model, in which the general ultrasound classification, CA-125 measurement and patient age were included. General ultrasound classification was the factor that had the greatest capacity to discriminate histologically benign from histologically malignant tumors ($p<0.001$). In tumors sonographically classified as benign, both age and CA-125 values did not contribute any further to the detection of histologically malignant tumors. In contrast, in the group of tumors sonographically classified as malignant, CA-125 values contributed significantly to the detection of histologically malignant tumors ($p = 0.025$).

Discussion

In this study with 105 women and 112 adnexal tumors, the performance of general sonographic classification was excellent for differentiating between benign and malignant tumors. It is important to highlight that in tumors previously classified as malignant by US, women with high CA-125 values (i.e. ≥37.4U/mL) had a higher probability of actually having a histologically malignant tumor. When used alone, CA-125 measurement showed a worse performance than the general ultrasound classification.

To the best of our knowledge, this is the first study performed outside a European center using the IOTA sonographic description to evaluate ovarian tumors.[7] It was also the first study that attempted to reproduce the criteria established by Timmerman et al.[10] for the differentiation between benign and malignant tumors. The IOTA descriptive classification, although extensive and highly detailed, proved to be accurate and reproducible in our study. Simple US rules were applied with relative ease to the majority of tumors. In our study, when analyzing the application of simple US rules alone, these criteria were reproducible and applicable to the majority of tumors, with the percentage of classifiable tumors similar to those found in the original research by Timmerman et al.[10]: 81% vs 76%. The performance obtained was very similar to that of the original study, with a sensitivity of 90.9% *vs* 93% in the original study, as well as a specificity of 87% vs 90% in the original. General ultrasound classification, as stated above, had an excellent performance.

Nevertheless, in tumors in which its application was more difficult, the presence of an experienced sonographer (i.e. > 5000 exams performed and 10

years of practice) was sufficient to solve the problem, maintaining a good US performance. In tumors where it was not possible to apply the Timmerman criteria[10], despite analysis by an experienced sonographer, US subjective assessment allowed us to make a correct diagnosis in 15/21 tumors. However, it should be emphasized that among the 19% of tumors that could not be classified according to criteria and were thus submitted to subjective assessment, our results were inferior to those of Timmerman et al.[10,11], with a sensitivity of 66.7% *vs* 89% in the original study and specificity of 75% *vs* 80% in the original study.

In our sample, the most correctly classified benign tumors were teratomas and ovarian fibromas. In contrast, endometriomas represented our greatest difficulty among benign tumors and were incorrectly classified in more than half of the cases. Incorrect classification of endometriomas was due especially to the presence of the following US characteristics: mixed echotexture and irregular walls. This finding is in disagreement with a study by Timmerman et al.[10], who correctly classified endometriomas in about 80% of the cases. Among the malignant tumors, we had greater difficulty with granulosa cell tumors, serous and mucinous borderline tumors, although few of these tumors were found in our sample. In cases of granulosa cell tumors, the US criteria leading to incorrect classification were the presence of smooth walls and the presence of anechoid echotexture, leading to incorrect classification in 3 out of 5 cases. In four borderline tumors, we encountered difficulty in classifying of two tumors: one, had features of a benign disorder (B5 = absence of Doppler flow), and another case was not classifiable according to criteria and was subjectively assessed as benign.

Serum CA-125 levels used alone, at the cutoff point of 37.4U/mL, had a sensitivity of 69.0% and specificity of 87.8% for the prediction of malignancy in women with adnexal masses. Our findings were consistent with the results of similar previous studies.[4,15,16,17] In our sample, 11.1% of benign tumors had CA-125 ≥ 37.4U/mL, although this fact may be related to the presence of 5 ovarian endometriomas with high marker levels among them. This fact accentuates how difficult it is to make the correct diagnosis of malignancy in this type of tumor. As mentioned above, endometriomas may also present US criteria of malignancy in a reasonable proportion of cases. There is a well-established association between endometriosis and increases in CA-125 levels.[18] It should also be considered that other clinical conditions are associated with an increase in this marker, e.g. menstruation, puerperium, pelvic inflammatory disease and other types of neoplasm.[19,20] In contrast, in 9 women with malignant tumors, we found serum levels of the CA-125 tumor marker < 37.4U/mL probably related to the presence of these tumors (2 mucinous borderline tumors, 2 mucinous adenocarcinomas and 2 granulosa cell tumors), which in the majority of cases are not associated with an increase in this tumor marker.[21] However, it is noteworthy that the main contribution of CA-125 measurement occurred in cases sonographically classified as malignant: the likelihood of malignancy on histologic examination of tumors with CA-125 ≥ 37.4U/mL is practically twice the result found in women with CA-125 below this value. In tumors classified as benign, it is worth mentioning that CA-125 measurements did not add any further information.

The mean age of women with malignant tumors and the proportion of postmenopausal women were greater than those of women with benign tumors. This data was corroborated in the literature.[22,23] However, when analyzing the contribution of age to ovarian tumor discrimination, along with the general ultrasound classification and CA-125 measurement, we noted that this clinical data did not contribute to diagnostic definition.

In our sample, 55% of malignant tumors were categorized as stage I, which is unusual when dealing with ovarian case studies. Despite this fact, the general ultrasound classification had a performance similar to that obtained in populations in which the proportion of stage I tumors did not exceed 20%.[10]

Taken together, our results corroborated the concept that assessment of well-defined imaging criteria permits the correct classification of ovarian tumors, regardless of patient age and an epidemiologic background that is distinct from European populations in which applicability of criteria was initially tested. Our findings also allowed us to conclude that serum CA-125 measurement may be more useful to women with sonographically malignant tumors. This information may be of relevance to physicians faced with a diagnosis of adnexal tumor and for healthcare providers concerned with resources for preliminary testing.

REFERENCES

1. Hilger WS, Magrina JF, Magtibay PM. Laparoscopic management of the adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 535-48.

2. McDonald JM, Modesitt SC. The incidental postmenopausal adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 506-16.

3. Greenlee RT, Kessel B, Williams CR, Riley TL, Ragard LR, Hartge P, Buys SS, Partridge EE, Reding DJ. Prevalence, incidence, and natural history os simple ovarian cysts among women >55 years old in a large cancer screening trial. *Am J Obst Gynecol* 2010; 373: 1-9.

4. Torres JC, Derchain SF, Faundes A, Gontijo RC, Martinez EZ, Andrade LA. Risk-of-malignancy index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. *Sao Paulo Med J* 2002; 120: 72-6.

5. Akker PAJ, Aalders AL, Snijders MPLM, Luivers KS, Samlal RAK, Vollebergh JHA, Massuger LFAG. Evaluation of the risk of malignancy index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecologic Oncology* 2010; 116: 384-88.

6. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, Van Calster B, Collins WP, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: A multicenter study by the international ovarian tumor analysis group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8794-801.

7. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe to sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the international ovarian tumor analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500-5.

8. Van Holsbeke C, Van Calster B, Testa AC, Domali E, Lu C, Huffel SV, Valentin L, Timmerman D. Prospective internal validation of mathematical models to predict malignancy in adnexal masses: results from the international ovarian tumor analysis study. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 684-91.

9. Timmerman D, Van Calster B, Jurkovic D, Valentin L, Testa AC, Bernard JP, Van Holsbeke C, Huffel SV, Vergote I, Bourne T. Inclusion of CA-125 does not improve mathematical models developed to distinguish between benign and malignant adnexal tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4194-200.

10. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, Paladini D, Van Calster B, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian câncer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 681-90.

11. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni AA, Van Holsbeke C, Fruscio R, Czekierdowski A, Jurkovic D, Savelli L, Vergote I, Bourne T, Van Huffel S, Velentin L. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 226-34.

12. Scully R, Sobin L. Histological typing of ovarian tumours. New York: Springer Berlin; 1999. v.9

13. R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL http://www.R-project.org/ [17 November 2011].

14. Hothorn T, Hornik K, Zeileis A (2006). Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework." *Journal of Computational and GraphicalStatistics*.http://statmath.wuwien.ac.at/~zeileis/papers/Hothorn+Hornik+Zeileis-2006.pdf [17 November 2011].

15. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, Jurkovic D, Neven P, Van Huffel S, Valentin L. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1706-14.

16. McDonald JM, Doran S, DeSImone CP, Ueland FR, DePriest PD, Ware RA, Saunders BA, Pavlik EJ, Goodrich S, Kryscio RJ, van Nagell Jr JR. Predicting risk of malignancy in adnexal masses. *Obstetrics and Gynecology* 2010: 115: 687-94.

17. Aktürk E, Karaca RE, Alanbay I, Dede M, Karasahin E, Yenen MC, Baser I. Comparison of four malignancy risk índices in the detection of malignant ovarian masses. *J Gynecol Oncol* 2011; 22: 177-82.

18. Patrelli TS, Beretta R, Gizzo S, Pezzuto A, Franchi L, Lukanovic A, Nardelli GB, Modena AB. CA 125 serum values in surgically treated endometriosis patients and its relationships with anatomic sites of endometriosis and pregnancy rate. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 393-6.

19. He RH, Yao WM, Wu LY, Mao YY. Highly elevated sérum CA-125 levels in patients with non-malignant gynecological diseases. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283: S107-10.

20. McLemore MR, Aouizerat BE, Lee KA, Chen L, Cooper B, Tozzi M, Miaskowski C. A comparison of the cyclic variation in sérum levels of CA 125 across the menstrual cycle using two commercial assays. *Biological Research for Nursing* 2011; 0: 1-7.

21. Nosov Vladimir, Su F, Amneus M, Birrer M, Robins T, Kotlerman J, Reddy S, Farias-Eisner R. Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 639e1-639e5.

22. Henessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009; 374: 1371-82.

23. Permuth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 413-3.

Table1. Distribution of 105 women according to clinical characteristics and histologic diagnosis

	Histologic diagnosis				
	Benign		Malignant		
Clinical characteristics	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**p***
Age					
Mean (SD)	46.8 (±15)		54.2 (±15.1)		0.02
Body Mass Index (BMI) – kg/m²					
<18.5	2	(2.70)	0	(0.00)	0.92
Between 18.5 and 24.9	25	(33.3)	11	(36.7)	
Between 25 and 29.9	24	(32.0)	8	(26.7)	
Between 30 and 34.9	19	(25.3)	8	(26.7)	
≥35	5	(6.70)	3	(10.0)	
Race					
White	54	(78.3)	22	(81.5)	1.00
Black / Brown	14	(20.3)	5	(18.5)	
Indeterminate	7		3		
Current or Previous Hormone Contraception					
Yes	18	(31.0)	7	(30.4)	0.95
No	40	(69.0)	16	(69.6)	
Indeterminate	17		7		
Menopausal Status					
Premenopausal	38	(51.4)	11	(36.7)	0.33
Postmenopausal	28	(37.8)	16	(53.3)	
Hysterectomy	8	(10.8)	3	(10.0)	
Indeterminate	1		0		
Family history of breast and ovarian cancer					
Yes	40	(58.0)	12	(42.9)	0.17
No	29	(42.0)	16	(57.1)	
Indeterminate	6		2		
Degree of relatives					
First-degree	18	(45.0)	9	(75.0)	0.06
Others	22	(55.0)	3	(25.0)	
Indeterminate	35		18		
TOTAL	75	(100)	30	(100)	

*p = level of significance

Table2. Distribution of 112 tumors according to histologic diagnosis and preoperative general ultrasound classification

	Histologic Diagnosis									
	Benign		Malignant		Performance					
General Ultrasound Classification	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**S**	**(95%CI)**	**E**	**(95%CI)**	**PPV**	**NPV**
Timmerman Criteria	69	(84.2)	22	(71.0)						
Benign	60	(74.0)	2	(6.5)	90%	(78 to 100%)	87%	(78 to 95%)	69%	97%
Malignant	9	(11.2)	20	(64.5)						
*Non-classifiable**	12	(14.8)	9	(29.0)						
Subjectively Benign	9	(11.1)	3	(9.6)	67%	(36 to 97%)	75%	(50 to 99%)	66%	75%
Subjectively Malignant	3	(3.7)	6	(19.4)						
TOTAL	81	100	31	100						

S= sensitivity; E = specificity; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; 95%CI = 95% confidence interval. * Non-classifiable tumors, using benign and malignant criteria according to Timmerman et al.[10]

Table 3. Distribution of 112 tumors according to histologic diagnosis and adequacy of preoperative general ultrasound classification

			General Ultrasound Classification	
	n	**(%)**	**Correctly classified n(%)**	**Incorrectly classified n(%)**
Histologic Type				
Benign disease				
Teratoma	21	(25.9)	20 (95.2)	1 (4.8)
Fibroma	15	(19.7)	15 (100)	0 (0)
Mucinous Cystadenoma	8	(9.8)	6 (75)	2 (25)
Serous Cystadenoma	5	(6.1)	5 (100)	0 (0)
Brenner tumor	2	(2.4)	1 (50)	1 (50)
Cystadenofibroma	2	(2.4)	2 (100)	0 (0)
Fibrothecoma	1	(1.2)	1 (100)	0 (0)
Endometrioma	13	(16.0)	6 (46.2)	7 (53.8)
Massive ovarian edema	2	(2.4)	1 (50)	1 (50)
Functional Cysts	2	(2.4)	1 (50)	1 (50)
Ovarian Abscess	1	(1.2)	1 (100)	0 (0)
Non ovarian tumors				
Tubal Pregnancy	2	(2.4)	1 (50)	1 (50)
Hydrosalpinx	2	(2.4)	2 (100)	0 (0)
Peritoneal pseudocyst	1	(1.2)	1 (100)	0 (0)
Others	4	(4.9)	3 (75)	1 (25)
Subtotal	81	(100.0)	66 (81.4)	15 (18.6)
Malignant Disease				
Serous adenocarcinoma	9	(28.1)	8 (88.8)	1 (11.2)
Endometrioid adenocarcinoma	6	(19.3)	6 (100)	0 (0)
Mucinous adenocarcinoma	2	(6.5)	2 (100)	0 (0)
Granulosa cell tumor	5	(16.1)	3 (60)	2 (40)
Yolk sac tumor	1	(3.4)	1 (100)	0 (0)
Carcinosarcoma	1	(3.4)	1 (100)	0 (0)
Mixed Ovarian Tumors	1	(3.4)	1 (100)	0 (0)
Serous Borderline Tumor	2	(6.4)	1 (50)	1 (50)
Mucinous Borderline	2	(6.4)	1 (50)	1 (50)
Metastases	2	(6.4)	2 (100)	0 (0)
Subtotal	31	(100.0)	26 (83.8)	5 (16.2)
TOTAL	112	(100.0)	92 (82.1)	20 (17.9)

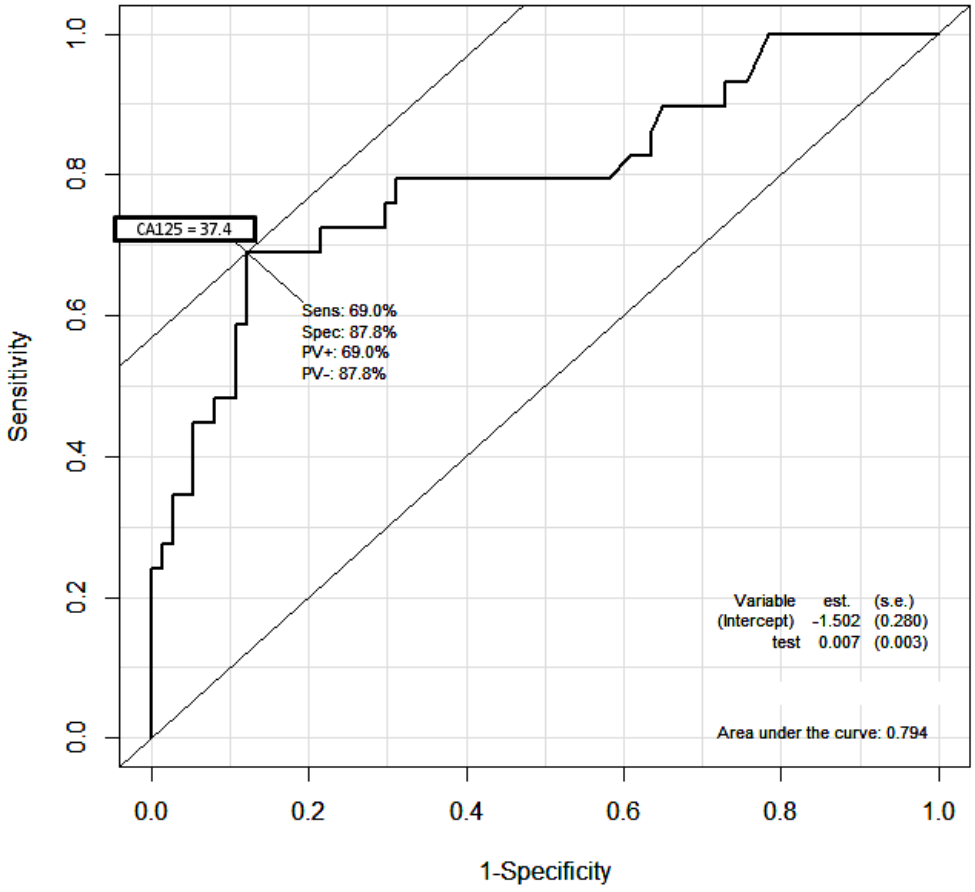

Figure 1 – Receiver Operating Characteristics curve analysis of CA-125 performance in discerning malignant from benign ovarian tumors.

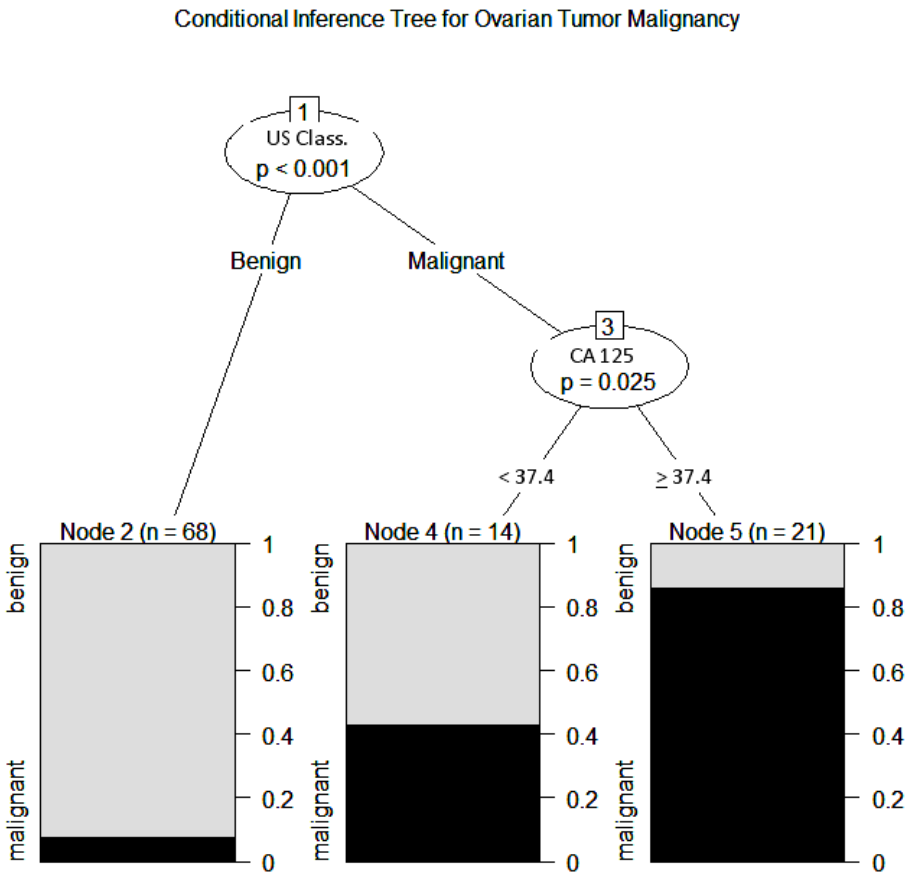

Figure 2 – Conditional Inference Tree for pathologically confirmed tumor malignancy based on recursive partitioning regression model. Variables included in the model: age, CA-125 levels and ultrasound classification.

4. Conclusões

– Os critérios ultrassonográficos de Timmerman et al.*(44)* são reprodutíveis e aplicáveis a maioria dos tumores anexiais, com sensibilidade e especificidade semelhantes às relatadas no estudo original.

– Nos tumores não classificáveis segundo os critérios de Timmerman et al.*(44)*, nos quais utilizamos a avaliação subjetiva para discriminá-los em malignos e benignos, obtivemos desempenho inferior ao descrito por Timmerman.

– Ao utilizarmos a classificação ultrassonográfica geral, classificamos corretamente mais de 80% dos tumores analisados.

– Em nossa amostra o valor de corte do marcador tumoral CA-125, determinado por curva ROC, que apresentou melhor sensibilidade e especificidade, foi de 37,4U/mL.

– Nos tumores ultrassograficamente classificados como benignos, tanto a idade como os valores do CA-125 não contribuíram adicionalmente para a detecção dos tumores histologicamente malignos. Já no grupo de tumores ultrassonograficamente classificados como malignos, os valores de CA-125 elevaram significativamente a probabilidade de malignidade.

5. Referências Bibliográficas

1. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006;20:207-25.

2. IARC - International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2008. Cancer incidence and mortality worldwide in 2008. http://globocan.iarc.fr/summary_table_site.asp?selection=22172&title=Ovary&age_from=1&age_to=10&sex=2&type=0&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%A0Execute%A0, Acessado em 20 de outubro de 2011.

3. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2008/results_merged/sect_21_ovary.pdf, acessado em 08 de outubro de 2011.

4. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Coordenação nacional de prevenção e vigilância do câncer. Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Base Populacional. Disponível em: http://www.inca.gov.br/regpop/2003/index.asp?link=incididade.asp&sexo=F&ID=4 . Acessado em 08 de outubro de 2011.

5. Mironov S, Akin O, Pandit-Taskar N, Hann LE. Ovarian cancer. Radiol Clin N Am. 2007;45:149-66.

6. Henessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. Lancet. 2009;374:1371-82.

7. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2009; 21;101:80-7.

8. Russo A, Calò V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Fede GD. Hereditary ovarian cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2009;69:28-44.

9. Permuth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. Methods Mol Biol. 2009;472:413-3.

10. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. Lancet, 2008;371:303-14.

11. Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Prophylactic ooforectomy in premenopausal women and long-term health. Menopause Int. 2008;14:111-6.

12. Chu CS, Rubin SC. Screening for ovarian cancer in the general population. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006;20:307-20.

13. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. Mol Cell Proteomics. 2004;3:355-66.

14. Nelson AE, Francis JE, Zorbas H. Population screening and early detection of ovarian cancer in asymptomatic women. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2009;49:448-50.

15. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, Woolas R, Jeyarajah AR, Sibley K, Lowe DG, Oram DH. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. Lancet. 1999; 10;353:1207-10.

16. Van Nagell JR Jr, DePriest PD, Ueland FR, DeSimone CP, Cooper AL, McDonald JM, Pavlik EJ, Kryscio RJ. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. Cancer. 2007;109:1887-96.

17. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, Greenlee RT, Yokoshi LA, Kessel B, Crawford ED, Church TR, Andrioli GL, Weissfeld JL, Fouad MN, Chia D, O'Brien B, Ragard RL, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hartge P, Pinsky PF, Zhu CS, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Xu JL, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Effect of screening on ovarian cancer mortality. The prostate, lung, colorectal an ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. JAMA. 2011;305:2295-303.

18. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallet R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, Lewis S, Davies S, Philpott S, Lopez A, Godfrey K, Oram D, Herod J, Williamson K, Seif MW, Scott I, Mould T, Woolas R, Murdoch J, Dobbs S, Amso N, Leeson S, Cruickshank D, McGuire A, Campbell S, Fallowfield L, Singh N, Dawnay A, Skates S, Parmar M, Jacobs I. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol. 2009;10:327-40.

19. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2001;98:212-7.

20. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, ZUraswi VR Jr, Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of ephitelial ovarian cancer. N Engl J Med. 1983;309:883-7.

21. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, Jurkovic D, Neven P, Van Huffel S, Valentin L. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. J Natl Cancer Inst. 2007;99:1706-14.

22. Nossov V, Amneus M, Su F, Lang J, Janco JM, Reddy ST et al. The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125? Am J Obstet Gynecol. 2008;199:215-23.

23. Lutz AM, Willmann JK, Drescher CW, Ray P, Cochran FV, Urban N, Gambhir SS. Early diagnosis of ovarian carcinoma: is a solution in sight?. Radiology. 2011;259:329-45.

24. Hilger WS, Magrina JF, Magtibay PM. Laparoscopic management of the adnexal mass. Clin Obstet Gynecol. 2006;49:535-48.

25. McDonald JM, Modesitt SC. The incidental postmenopausal adnexal mass. Clin Obstet Gynecol. 2006;49:506-16.

26. Greenlee RT, Kessel B, Williams CR, Riley TL, Ragard LR, Hartge P, Buys SS, Partridge EE, Reding DJ. Prevalence, incidence, and natural history os simple ovarian cysts among women >55 years old in a large cancer screening trial. Am J Obst Gynecol. 2010;373:1-9.

27. Sunden B. Diagnostic application of ultrasound in obstetrics and gynecology. Gynaekol Rundsch. 1965;2:296-309.

28. Granberg S, Wikland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. Gynecologic Oncology. 1989;35:139-44.

29. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. Obstet Gynecol. 1991;78:70-6.

30. Fleischer AC, Rodgers WH, Rao BK, Kepple DM, Worrell JA, Williams L, Jones HW. Assessment of ovarian tumor vascularity with transvaginal color doppler sonography. J Ultrasound Med. 1991;10:563-8.

31. Kurjak A, Predanic M. New scoring system for prediction of ovarian malignancy based on transvaginal color doppler sonography. J Ultrasound Med. 1992;11:631-8.

32. Tekay A, Jouppila P. Validity of pulsatility and resistance indices in classification of adnexal tumors with transvaginal color doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 1992;2:338-44.

33. Twickler DM, Forte TB, Santos-Ramos R, McIntire D, Harris P, Miller DS. The ovarian tumor index predicts risk for malignancy. Cancer 1999;86:2280-90.

34. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian câncer. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97:922-9.

35. Van Holsbeke C, Van Calster B, Valentin Lil, Testa AC, Ferrazzi E, Dimou I, Lu C, Moerman P, Van Huffel S, Vergote I, Timmerman D. External validation of mathematical models to distinguish between benign and malignant adnexal tumors: A multicenter study by the international ovarian tumor analysis group. Clin Cancer Res. 2007;13:4440-47.

36. Akker PAJ, Aalders AL, Snijders MPLM, Luivers KS, Samlal RAK, Vollebergh JHA, Massuger LFAG. Evaluation of the risk of malignancy index in daily clinical management of adnexal masses. Gynecologic Oncology. 2010;116:384-88.

37. Torres JC, Derchain SF, Faundes A, Gontijo RC, Martinez EZ, Andrade LA. Risk-of-malignancy index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. Sao Paulo Med J. 2002;120:72-6.

38. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, Van Calster B, Collins WP, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: A multicenter study by the international ovarian tumor analysis group. J Clin Oncol. 2005;23:8794-801.

39. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe to sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the international ovarian tumor analysis (IOTA) group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16:500-5.

40. Timmerman D, Van Calster B, Jurkovic D, Valentin L, Testa AC, Bernard JP, Holsbeke CV, Huffel SV, Vergote I, Bourne T. Inclusion of CA-125 does not improve mathematical models to distinguish between benign and malignant adnexal tumors. J Clin Oncol. 2007;25:4194-200.

41. Van Holsbeke, Van Calster B, Testa AC, Domali E, Lu C, Huffel SV, Valentin L, Timmerman D. Prospective internal validation of mathematical models to predict malignancy in adnexal masses: results from the international ovarian tumor analysis study. Clin Cancer Res. 2009;15:684-91.

42. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni AA, Van Holsbeke C, Fruscio R, Czekierdowski A, Jurkovic D, Savelli L, Vergote I, Bourne T, Van Huffel S, Velentin L. Ovarian câncer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation by the IOTA group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36:226-34.

43. Gramellini D, Fieni S, Sanapo L, Casilla G, Verrotti C, Nardelli GB. Diagnostic accuracy of IOTA ultrasound morphology in the hands of less experienced sonographers. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2008;48:195-201.

44. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, Paladini D, Van Calster B, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian câncer. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31:681-90.

45. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, Van Holsbeke C, Savelli L, Lissoni AA, Testa AC, Veldman J, Vergote I, Van Huffel S, Bourne T, Valentin L. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. BMJ. 2010;341:1-8.

46. Benedet JL, Pecorelli S, editors. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynecologic cancers by FIGO committee on gynecologic oncology (chairman Hextan YS Ngan). Elsevier; 2003.

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Parecer do CEP

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 19/01/10
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 008/2010 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0004.0.146.000-09

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: **"ACHADOS CLÍNICOS, ULTRASSONOGRÁFICOS E BIOQUÍMICOS COMO PREDITORES DE MALIGNIDADE EM MULHERES COM TUMORES ANEXIAIS".**
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Caio Augusto Hartman
INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 07/01/2010
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 19/01/11 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Objetivo geral:
Avaliar os achados clínicos, ultrassonográficos e de marcadores tumorais como indicadores de risco pré-operatório para malignidade e definir a operabilidade e a extensão da doença em mulheres com tumores ovarianos.

Objetivos específicos:
- Identificar os sintomas capazes de predizer a malignidade e extensão da doença.
- Identificar as características ultrassonográficas e da dopplervelocimetria capazes de predizer malignidade e extensão da doença.
- Identificar o valor sérico do marcador tumoral CA-125, capaz de predizer malignidade.
- Avaliar a acurácia de cada item isoladamente e em associação.

III - SUMÁRIO

RESUMO INFORMATIVO: O câncer de ovário é doença prevalente em mulheres após a menopausa, sendo a mais letal das neoplasias ginecológicas. Não há até hoje, nenhum método de rastreamento efetivo, levando a diagnósticos em estádios avançados com conseqüente prognóstico desfavorável. A inespecificidade dos sintomas, o baixo valor preditivo positivo dos métodos diagnósticos disponíveis e a baixa prevalência da doença, fazem com que muitas mulheres com tumores anexiais sejam submetidas a procedimentos cirúrgicos desnecessários. Objetivo: Avaliar os achados clínicos, ultrassonográficos e de marcadores tumorais como indicadores de risco pré-operatório para malignidade e definir a operabilidade e a extensão da doença em mulheres com tumores ovarianos. Sujeitos e métodos: será realizado um estudo prospectivo, tipo teste diagnóstico, em mulheres encaminhadas ao ambulatório de oncologia pélvica – ovário do CAISM/UNICAMP por tumoração anexial previamente diagnosticada por exame clínico ou de imagem e que necessitem de cirurgia para diagnóstico definitivo e/ou tratamento. O tamanho amostral calculado será de 242 sujeitos de pesquisa. Serão avaliadas características clínicas, ultrassonográficas e bioquímicas, através de entrevista para avaliação de

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

sintomas, realização de ultrassonografia avaliando-se critérios de benignidade e malignidade pré-definidos e análise dos níveis séricos de CA-125. O padrão ouro para o diagnóstico será o resultado histológico pós-operatório. Análise estatística: os desempenhos das diferentes variáveis serão analisados em conjunto através do cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia dos métodos com seus respectivos intervalos de confiança 95%. O nível de significância será de 5%.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trata-se de um estudo prospectivo do tipo validação de testes e diagnóstico que irá incluir 242 mulheres com tumor de ovário. O objetivo do estudo está bem definido, assim como os métodos para a análise estatística, apresenta cronograma detalhado em 18 meses, orçamento compatível e financiamento por agência de fomento. Os aspectos éticos estão bem descritos com Termo de Consentimento Livre Esclarecido bem redigido. Considero o projeto adequado a esse tipo de estudo.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na I Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 19 de janeiro de 2010.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

6.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Avaliação de biomarcadores para detecção de tumores malignos em pacientes com tumor anexial. Pesquisadora Responsável: Denise da Rocha Pitta Lima de Moraes - número telefone (19) 3521-9423

Achados clínicos, ultrassonográficos e bioquímicos como preditores de malignidade em mulheres com tumores anexiais. Pesquisador Responsável: Caio Augusto Hartman - número telefone (19) 92042896

Laparoscopia na abordagem inicial de tumores ovarianos. Pesquisador Responsável: Amílcar Barreta - Tel: (19) 97711110

Eu, Sra_____, atendida no ambulatório de oncologia pélvica – ovário do Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher (CAISM)-UNICAMP fui convidada a participar destas pesquisas por apresentar tumor na pelve, dentro da barriga e tendo necessidade de cirurgia para saber se o tumor é maligno ou benigno e para realizar o tratamento da minha doença. Essas pesquisas têm como objetivo verificar se há melhora na capacidade de classificar tumores de ovário em benignos e malignos (câncer) antes da cirurgia. Para isso avaliaremos: 1) a dosagem no sangue das substâncias chamadas de marcadores tumorais, CA 125, mesotelina, HE4; 2) o exame de ultrassonografia; 3) a avaliação de vários sintomas e; 4) o índice de risco de malignidade; separados e em conjunto.

Os critérios clínicos encontrados durante a consulta associados aos resultados dos exames de ultrassonografia e CA 125 serão utilizados para definição e indicação médica do tipo de tratamento cirúrgico a ser realizado que poderá consistir em: videolaparoscopia (técnica cirúrgica pouco invasiva, que consiste na realização de 3 ou 4 pequenos cortes) ou laparotomia (técnica cirúrgica, que consiste na realização de um corte maior na barriga). A pesquisa não mudara em nada o tratamento que seria feito com você se você não participasse da pesquisa.

A senhora responderá a um questionário, com duração prevista de 20 a 30 minutos, com perguntas sobre informações pessoais. Essas perguntas serão feitas pelos responsáveis pela pesquisa, em uma única entrevista, antes da consulta médica, em

uma sala do ambulatório de oncologia pélvica, não atrapalhando o seu atendimento. As fichas ficarão em posse do responsável pela pesquisa, que manterá o sigilo da fonte destas informações, mantendo o seu anonimato.

Para este estudo será realizada a coleta de uma amostra de sangue por punção venosa, semelhante a uma injeção na veia sendo aspirada pequena quantidade de sangue que ficará armazenada no Laboratório Clinico Especializado para quantificação das substâncias chamadas de marcadores tumorais: CA125, mesotelina e HE4. O exame de ultrassonografia será agendado após a consulta no ambulatório de ovário e será feito no setor de ultrassonografia do CAISM que fica no andar térreo. Esse exame não dói nem faz mal à saúde e é realizado passando-se gel e aplicando-se um aparelho sobre a pele do abdome, ou utilizando-se um aparelho que é colocado no canal vaginal (ultrassom transvaginal), protegido por um condom (camisinha), a critério do médico que realizará o exame. Para realizar este exame a Sra permanecerá deitada por cerca de 20 minutos.

A cirurgia para diagnóstico definitivo, tratamento e/ou estadiamento do meu tumor poderá ser realizada de uma das seguintes formas: 1) videolaparoscopia ou; 2) laparotomia. Estas técnicas de cirurgia não são novas nem tampouco experimentais, existem há vários anos e suas técnicas e usos estão consolidadas. Sua indicação será baseada em critérios clínicos bem estabelecidos. A cirurgia por videolaparoscopia consiste em 3 ou 4 pequenos cortes na barriga de tamanho necessário à introdução de instrumental cirúrgico dentro da barriga o qual é usado para o tratamento do tumor tratando-se de técnica considerada pouco invasiva com vantagens bem estabelecidas na recuperação das pacientes após a cirurgia e na redução do tempo de retorno às atividades habituais, porém é técnica mais complexa, dependente de material especializado, e de realização dificultada por fatores como tumores de grande tamanho, aderências e outros. A laparotomia consiste em cirurgia com corte extenso em pé, no meio da barriga para permitir o acesso ao tumor localizado dentro da barriga, possui vantagens ao permitir manipulação mais fácil do tumor e não ser dependente de material especializado, porém está associada a mais dor no pós-operatório e recuperação mais lenta e maior demora no retorno às atividades habituais. Sempre que se propõe cirurgia por videolaparoscopia pode haver a necessidade de conversão para laparotomia a depender de necessidade e avaliação do cirurgião no momento da realização da cirurgia.

A Sra só participará da pesquisa intitulada “Laparoscopia na Avaliação Inicial de Tumores Ovarianos” caso o médico que a atender, baseando-se em critérios clínicos e no resultado de seus exames, indique a realização de cirurgia por videolaparoscopia.

Fui esclarecida que a participação nestas pesquisas é totalmente voluntária. Sei que não serei paga para participar destes estudos. A não aceitação na participação nas pesquisas não implicará na perda dos direitos iniciais rotineiramente oferecidos pelo hospital. Aceitando participar, não terei privilégios adicionais no atendimento.

Os possíveis benefícios que essas pesquisas possam trazer ao tratamento de pacientes com tumores ovarianos, só poderão ser utilizados após o término das mesmas, portanto, estas pesquisas não trarão nenhum privilégio ou benefício imediato. Também não acarretarão prejuízos. Autorizo os responsáveis pelas pesquisas a examinarem meus registros médicos a fim de verificar informações relacionadas aos objetivos das pesquisas, para que sejam anexados às fichas de pesquisa. No entanto, os registros médicos serão tratados confidencial e sigilosamente. Tenho o direito de fazer perguntas para esclarecer minhas dúvidas sobre minha participação em qualquer momento da entrevista, podendo desistir de participar desta pesquisa a qualquer momento, mesmo após a realização dos exames, sem nenhum prejuízo ou alteração no meu tratamento.

Em caso de dúvidas ou esclarecimento, tenho o direito de telefonar para os pesquisadores responsáveis, para a Dra Sophie Derchain, Profa Dra Pesquisadora orientadora dos projetos no número (19) 3521-9305 ou para o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP no número (19) 3521-8936.

Paciente_____

RG _____

Pesquisadores_____

Campinas,_____de_____de 2009

6.3. Anexo 3 – Ficha de Coleta de Dados

I. Identificação

HC: |__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Iniciais:_____

II. Questionário de sintomas

1. Qual a data do seu nascimento ? I__I__I / I__I__I /I__I__I

2. Peso? I__I__I__I Kg

3. Altura? I__I__I__I m

4.As perguntas a seguir pedem sua opinião sobre sua saúde com um todo. Se você teve algum dos seguintes sintomas no ano passado. Se eles estavam presentes em que freqüência (número de dias no mês) e qual a duração (há quanto tempo).

a. Sente dor pelvica (dor na parte abaixo da barriga)? I__ Isim I__Inão **passe para b**

a.1. Qual a intensidade da dor?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

a.2. Quantos dias por mês dura essa dor?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

a.3. Há quanto tempo essa dor persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

b. Sente dor abdominal? I__I sim I__I não – **passe para c**

b.1. Qual a intensidade da dor?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

b.2. Quantos dias por mês dura essa dor?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

b.3. Há quanto tempo essa dor persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

c. Sente dor nas costas? I__I sim I__I não – **passe para d**

c.1. Qual a intensidade da dor?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

c.2. Quantos dias por mês dura essa dor?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

c.3. Há quanto tempo essa dor persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

d. Tem dificuldade para comer normalmente? I__I sim I__I não – **passe para e**

d.1. Qual a intensidade da dificuldade?
I__I mínima I__I pouca I__I bastante I__I grande

d.2. Quantos dias por mês dura essa dificuldade?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

d.3. Há quanto tempo essa dificuldade persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

e. Sente-se empachada? I__I sim I__I não – **passe para f**

e.1. Qual a intensidade desse sintoma?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

e.2. Quantos dias por mês dura esse sintoma?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

e.3. Há quanto tempo esse sintoma persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

f. Sente o estomago cheio rapidamente ? I__I sim I__I não – **passe para g**

f.1. Qual a intensidade da sensação?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

f.2. Quantos dias por mês dura essa sensação?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

f.3. Há quanto tempo essa sensação persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

g.Tem sentido náusea ou vomitado? I__I sim I__I não – **passe para h**

g.1. Qual a intensidade desse sintoma?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

g.2. Quantos dias por mês dura esse sintoma?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

g.3. Há quanto tempo esse sintoma persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

h. Perdeu peso? I__I sim I__I não – **passe para i**

h.1. Qual a intensidade dessa perda?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

h.2. Há quanto tempo essa perda de peso persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

i. Sente o abdome inchado? I__I sim I__I não – **passe para j**

i.1. Qual a intensidade desse sintoma?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

i.2. Quantos dias por mês dura esse sintoma?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

i.3. Há quanto tempo esse sintoma persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

j. Aumento do volume abdominal? I__I sim I__I não – **passe para k**

j.1. Qual a intensidade desse sintoma?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

j.2. Quantos dias por mês dura esse sintoma?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

j.3. Há quanto tempo esse sintoma persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

k. Sente alguma massa abdominal? I__I sim I__I não – **passe para l**

k.1. Qual a intensidade desse sintoma?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

k.2. Quantos dias por mês dura essa massa?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

k.3. Há quanto tempo essa massa persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

l. Tem urgência de urinar? I__I sim I__I não – **passe para m**

l.1. Qual a intensidade desse sintoma?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

l.2. Quantos dias por mês dura esse sintoma?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

l.3. Há quanto tempo esse sintoma persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

m. Tem necessidade de urinar frequentemente? I__I sim I__I não – **passe para n**

m.1. Qual a intensidade desse sintoma?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

m.2. Quantos dias por mês dura esse sintoma?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

m.3. Há quanto tempo essa dor persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

n. Tem prisão de ventre? I__I sim I__I não – **passe para o**

n.1. Qual a intensidade desse sintoma?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

n.2. Quantos dias por mês dura esse sintoma?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

n.3. Há quanto tempo esse sintoma persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

o. Tem diarréia? I__I sim I__I não – **passe para p**

o.1. Qual a intensidade desse sintoma?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

o.2. Quantos dias por mês dura esse sintoma?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

o.3. Há quanto tempo esse sintoma persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

p. Qual foi a data da sua última menstruação? Data: I__I__/__I__/__I__I
menacme I__I menopausada I__I passe para q

p.1. O ciclo menstrual é regular? I__ Isim **passe para r** I__Inão

p.2. Qual a freqüência da irregularidade?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

p.3. Quanto tempo (meses) dura essa irreguladade ?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

p.4. Há quanto tempo essa irregularidade persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

q. Tem sangramento após a menopausa? I__I sim I__I não – **passe para r**

q.1. Qual a intensidade do sangramento?
I__I mínima I__I fraca I__I forte I__I fortíssima

q.2. Quantos dias por mês dura esse sangramento?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-6 I__I 7-12 I__I 13-19 I__I >20

q.3. Há quanto tempo esse sangramento persiste (meses)?
I__I < 1 I__I 1-2 I__I 3-4 I__I 5-6 I__I 7-9 I__I 10-12 I__I >12

r. Tem dor durante a relação sexual? I__I sim I__I não – **passe para s**

r.1. Qual a intensidade da dor?
|__| mínima |__| fraca |__| forte |__| fortíssima

r.2. Quantos dias por mês dura essa dor?
|__| < 1 |__| 1-2 |__| 3-6 |__| 7-12 |__| 13-19 |__| >20

r.3. Há quanto tempo essa dor persiste (meses)?
|__| < 1 |__| 1-2 |__| 3-4 |__| 5-6 |__| 7-9 |__| 10-12 |__| >12

s. Tem sangramento com a relação sexual? |__| sim |__| não – **passe para t**

s.1. Qual a intensidade desse sangramento?
|__| mínima |__| fraca |__| forte |__| fortíssima

s.2. Quantos dias por mês dura esse sangramento?
|__| < 1 |__| 1-2 |__| 3-6 |__| 7-12 |__| 13-19 |__| >20

s.3. Há quanto tempo esse sangramento persiste (meses)?
|__| < 1 |__| 1-2 |__| 3-4 |__| 5-6 |__| 7-9 |__| 10-12 |__| >12

t. Sente cansaço(fadiga)? |__| sim |__| não – **passe para u**

t.1. Qual a intensidade desse cansaço?
|__| mínima |__| fraca |__| forte |__| fortíssima

t.2. Quantos dias por mês dura esse cansaço?
|__| < 1 |__| 1-2 |__| 3-6 |__| 7-12 |__| 13-19 |__| >20

t.3. Há quanto tempo esse cansaço persiste (meses)?
|__| < 1 |__| 1-2 |__| 3-4 |__| 5-6 |__| 7-9 |__| 10-12 |__| >12

u. Sente as pernas inchadas? |__| sim |__| não – **passe para v**

u.1. Qual a intensidade desse sintoma?
|__| mínima |__| fraca |__| forte |__| fortíssima

u.2. Quantos dias por mês dura esse sintoma?
|__| < 1 |__| 1-2 |__| 3-6 |__| 7-12 |__| 13-19 |__| >20

u.3. Há quanto tempo esse sintoma persiste (meses)?
|__| < 1 |__| 1-2 |__| 3-4 |__| 5-6 |__| 7-9 |__| 10-12 |__| >12

v. Tem dificuldade para respirar? |__| sim |__| não – **passe para x**

v.1. Qual a intensidade desse sintoma?
|__| mínima |__| fraca |__| forte |__| fortíssima

v.2. Quantos dias por mês dura esse sintoma?
|__| < 1 |__| 1-2 |__| 3-6 |__| 7-12 |__| 13-19 |__| >20

v.3. Há quanto tempo esse sintoma persiste (meses)?
|__| < 1 |__| 1-2 |__| 3-4 |__| 5-6 |__| 7-9 |__| 10-12 |__| >12

x. outro sintoma? |__| sim **Qual**: _____

|__| não **passe para y**

x.1. Qual a intensidade desse sintoma?
|__| mínima |__| fraca |__| forte |__| fortíssima

x.2. Quantos dias por mês dura esse sintoma?
|__| < 1 |__| 1-2 |__| 3-6 |__| 7-12 |__| 13-19 |__| >20

x.3. Há quanto tempo esse sintoma persiste (meses)?
|__| < 1 |__| 1-2 |__| 3-4 |__| 5-6 |__| 7-9 |__| 10-12 |__| >12

y. Nenhum sintoma |__ |

III. Dados do Atendimento

DATA DO 1º ATENDIMENTO: ___/___/___

Data de nascimento: ___/___/___

peso: ____ Kg altura: ____cm IMC: _____

Raça: ☐ Branca ☐ Parda ☐ Negra ☐ Amarela

Paridade: G ___ PV ___ PC ___ A ___

Menarca aos : ____ anos

Usou Anticoncepção Hormonal: ☐ sim ☐ não

Menopausa: ☐ sim ☐ não - idade ____

Cirurgias abdominais prévias:
Não: ☐
Sim: ☐ Número: ____
TIPO:

Antecedente familiar de câncer:
Não: ☐
Sim: ☐ Familiar / tipo:

<u>Exame Físico de entrada:</u>

<u>Exame ginecológico:</u>

IV. Biomarcadores

Amostra N° I__I__I__I

1. CA 125: I__I__I__I__IU/ml Data: I__I__/__I__/__I__I

2. Mesotelina: I__I__I__I__InM Data: I__I__/__I__/__I__I

3. HE4: I__I__I__I__IpM Data: I__I__/__I__/__I__I

V. DADOS ULTRASSONOGRÁFICOS

Tumor ☐ único ☐ múltiplo	**Ovário** ☐ direito ☐ esquerdo ☐ bilateral
Medidas ovarianas: **Ovário direito:** L____ x A_____x T____ mm – V=_____cc ☐ - não visibilizado **Ovário esquerdo:** L____ x A_____x T____ mm – V=_____cc ☐ - não visibilizado	**Medidas do tumor:** L____ x A_____x T____ mm – V=_____cc **Evidência de metástases:** ☐ não ☐sim- Local_____

Descrição da tumoração segundo
International Ovarian Tumor Analysis – IOTA

☐ Sólido	☐ Cisto unilocular	☐ Unilocular sólido	☐ Multilocular nº = ___	☐ Multilocular sólido nº=___ Componente sólido =___mm

Parede Interna do Cisto: ☐ Lisa ☐ Irregular

Ecotextura	☐ Anecóide	☐ Pouco ecogênica	☐ Vidro fosco	☐ Hemorrágico	☐ Mista

Presença de septo	☐ Não ☐ Sim ☐ Completo - _____mm ☐ Incompleto - ____mm
Projeção sólida papilífera maior ou igual a 3mm	☐ Sim ☐ Lisa ☐ Irregular Número_____ ☐ Não Medidas da maior base _____mm / altura_____mm Fluxo na projeção – ☐ Sim ☐ Não

Presença de sombra acústica	☐ Não	☐ Sim
Presença de ascite	☐ Não	☐ Sim Volume de liquido em fundo de saco posterior _____ ml

Doppler	TAMXV - _____	PS - _____	IP - _____	IR - _____
Índice do cor (IC)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4

Classificação da Tumoração
Critérios preditores de benignidade ☐ **Cisto Unilocular. (B1)** ☐ **Presença de componentes sólidos menores que 7 mm. (B2)** ☐ **Presença de sombra acústica. (B3)** ☐ **Tumor multilocular com paredes lisas medindo menos de 100mm. (B4)** ☐ **Ausência de fluxo ao Doppler – IC = 1 (B5)**
Critérios preditores de malignidade ☐ **Tumor sólido irregular. (M1)** ☐ **Presença de ascite. (M2)** ☐ **Presença de quatro ou mais projeções papilíferas. (M3)** ☐ **Tumor multilocular sólido irregular medindo mais que 100mm. (M4)** ☐ **Presença de alto fluxo ao Doppler – IC = 4 (M5)**
☐ **Tumoração não classificável nos critérios acima** **Impressão dos Examinadores** ☐ **Benigno** ☐ **Maligno**
Aspecto subjetivo do tumor: Benigno: ☐ **Maligno:** ☐

TABELA DE US PARA CÁLCULO DO IRM			
Tumor ❑único ❑múltiplo		**Ovário** ❑Direito ❑esquerdo ❑bilateral	
Característica	**Escore**	**Característica**	**Escore**
☐ **Único ou múltiplos cistos somples uniloculares com parede fina e regular**	**0**	☐ **Cisto uni ou multilocular com parede fina e presença de irregularidade na parede ou septo maior que 3mm**	**2**
☐ **Lesão sugestiva de cisto dermóid**	**0**	☐ **Cisto multilocular com parede espessa e irregular (irregularidade menor que 3mm) e/ou septo irregular**	**4**
☐ **Cisto multilocular com parede menor que 3mm lisa e regular**	**1**	☐ **Cisto com irregularidade papilar maior que 3mm**	**4**
☐ **Cisto simples com parede espessa (maior que 3mm)**	**1**	☐ **Lesão complexa com predominância cística ou sólida sem irregularidade na superfície**	**5**
☐ **Tumor sólido com parede hiperecogênica e bem definida**	**1**	☐ **Lesão complexa com irregularidade na superfície menor que 3mm ou parede irregular e mal definida**	**10**
☐ **Presença de ascite associada**	**1**	☐ **Lesão sólida heterogênea**	**10**
☐ **Presença de processo expansivo associado em parede abdominal maior que 3mm**	**2**		
Evidência de metástases: ☐ **não** ☐ **sim: Presença de processo expansivo em parede abdominal maior que 3mm** ☐ **sim: Presença de lesão em outros órgãos sugestiva de lesão metastática (ex: nódulo hepático)** ☐ **sim: Imagem sugestiva de linfonodomegalia intra-abdominal**			

Cálculo do Índice de Risco de Malignidade
Escore ultrassonográfico: _____
Dosagem sérica de CA-125= _____Ui/ml
MENOPAUSADA: □ não □ sim (há _____ anos) **□ histerectomizada**
ÍNDICE DE RISCO DE MALIGNIDADE *IRM= _____US x _____M x _____CA-125* _____(total)

VI. Procedimento Cirúrgico

AMOSTRA OBTIDA POR:

☐ laparoscopia ☐ laparotomia data__/__/____

Duração:_____

Inventário da cavidade:

Cirurgia realizada:

Conversão imediata para laparotomia:

Não: ☐ Sim: ☐ Motivo:

SE HOUVE INSUCESSO NA EXÉRESE DO TUMOR POR LAPAROSCOPIA:

MOTIVO:

☐ complicação do ato anestésico (qual: _____)

☐ aderências

☐ tumor muito volumoso para abordagem intra-cavitária

☐ ausência de tumor

☐ presença de tumor extra-ovariano

☐ outro; qual:

VII. Avaliação Pós-operatória
COMPLICAÇÕES PRECOCES: ☐ **Não** ☐ **Sim** ☐ **Quais:** **COMPLICAÇÕES TARDIAS:** ☐ **Não** ☐ **Sim** ☐ **Quais:**

VIII. Análise Histopatológica	
CONGELAÇÃO: **Nº**_____ **RESULTADO:**	
PARAFINA: **Nº**_____	
TAMANHO DA PEÇA (AP):_____X_____X_____ **cm** **TAMANHO DO TUMOR (AP):**_____X_____X_____ **cm**	
☐ **BENIGNO**	☐ **MALIGNO**
TIPO HISTOLÓGICO:	
Diferenciação histológica (se maligno): ☐ **bem diferenciado** ☐ **moderadamente diferenciado** ☐ **pouco diferenciado**	
Estádio Clínico-patológico (se maligno): **Ecp:**	

6.4. Anexo 4 – Estadiamento do Câncer de Ovário (FIGO)

I - Limitado aos ovários		
IA - Tumor limitado a 1 ovário, cápsula íntegra, ausência de lesões na superfície da cápsula. Ausência de células malignas na ascite ou no lavado peritoneal.	**IB -** Tumor limitado a ambos os ovários, cápsula íntegra, ausência de lesões na superfície da cápsula. Ausência de células malignas na ascite ou no lavado peritoneal.*	**IC -** Tumor limitado a 1 ou ambos os ovários e/ou cápsula rota e/ou lesões na superfície da cápsula e/ou células malignas na ascite ou no lavado peritoneal.
II - Tumor envolvendo 1 ou ambos os ovários com extensão pélvica e/ou implantes.		
IIA - Extensão e/ou implantes no útero e/ou trompas. Ausência de células malignas na ascite ou no lavado peritoneal.	**IIB -** Extensão e/ou implantes em outros tecidos pélvicos. Ausência de células malignas na ascite ou no lavado peritoneal.	**IIC -** Extensão pélvica e/ou implantes (IIA ou IIB) com células malignas na ascite ou no lavado peritoneal.
III - Tumor envolvendo 1 ou ambos os ovários, com implantes microscópicos fora da pelve. Metástase hepática superficial (cápsula). Tumor limitado à pelve verdadeira, mas com extensão de doença histologicamente confirmada para intestino delgado ou omento.		
IIIA - Doença metastática peritoneal microscópica fora da pelve (ausência de doença macroscópica).	**IIIB -** Doença metastática peritoneal macroscópica fora da pelve com 2cm ou menos.	**IIIC -** Doença metastática peritoneal macroscópica fora da pelve com mais de 2cm e/ou metástase linfonodal regional.
IV - Tumor envolvendo 1 ou ambos os ovários com metástase a distância. Derrame pleural com células malignas. Metástase hepática parenquimatosa.		

Fonte: FIGO. Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers. 2006.