

SÉRGIO BRUNO BARBOSA

**FATORES ASSOCIADOS COM A INVASÃO DOS
NÓDULOS LINFÁTICOS RETROPERITONIAIS
EM PACIENTES COM CÂNCER DO OVÁRIO**

**TESE APRESENTADA À FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS PARA OBTENÇÃO
DO TÍTULO DE MESTRE: ÁREA DE
TOCGINECOLOGIA**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira
CO-ORIENTADOR: Profª Drª Sophie Françoise M. Derchain

UNICAMP

1996

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

92055882

UNIDADE	OC
N.º CHAMADA	
T/UNICAMP	
B234f	
V.	
TOMBO	30320
PROC.	281197
C	☐
D	☐
PREÇO	RB 11,00
DATA	22/05/97
N.º CPD	

CM-00099100-5

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

B234f **Barbosa, Sérgio Bruno**
**Fatores associados com a invasão dos nódulos linfáticos
retroperitoneais em pacientes com câncer do ovário / Sérgio
Bruno Barbosa. Campinas, SP: [s.n.], 1996.**

**Orientadores: Luiz Carlos Teixeira, Sophie Françoise
Mauricette Derchain.**

**Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas.**

**1. Ovário - câncer. 2. Cirurgia. I. Luiz Carlos Teixeira.
II. Sophie Françoise Mauricette Derchain. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
IV. Título.**

Banca Examinadora da Tese de Mestrado

Aluno: Sérgio Bruno Barbosa

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 19/12/96

DEDICO ESTE TRABALHO

À minha querida mãe ALICE, meu querido pai HÉLIO BRUNO, que me deram tudo que necessitei para aqui chegar, principalmente muito amor e carinho; à minha querida irmã DENISE, para incentivar sua vida profissional.

À minha querida esposa RENATA pelo amor, dedicação e apoio na realização deste trabalho, e pelo significado em minha vida.

À minha querida filha BÁRBARA, luz que ilumina o meu caminho e enche de felicidade os meus dias.

Ao meu querido filho VÍTOR BRUNO "in memoriam", de quem tão pouco tempo pude desfrutar, mas que vive em meu coração.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. LUIZ CARLOS TEIXEIRA, pelo exemplo de dedicação aos pacientes, alunos, residentes; pela confiança e orientação deste trabalho.

À Profa. Dra. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN, pelo seu empenho na co-orientação deste trabalho, incentivadora de minha vida profissional; exemplo de competência e dedicação à Universidade e aos pacientes, e pela sensibilidade demonstrada nos momentos mais difíceis por que passei.

À Profa. Dra. KAZUE PANETTA, exemplo de profissional e de grandeza de ser humano, pela amizade e confiança a mim sempre depositada, pelo apoio e carinho nas minhas horas mais difíceis.

Ao Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO, pela amizade desde o tempo da graduação e pelo inestimável apoio à esse trabalho.

Ao Prof. Dr. HENRIQUE BENEDITO BRENELLI, pela amizade e confiança sempre a mim depositada, desde os tempos da residência médica.

Aos Drs. LUIZ ANTONIO VERDIANI e ANTONIO CRUZ GARCIA, principais componentes da equipe responsável pela cirurgia pélvica oncológica no CAISM, pelo apoio pessoal nesta obra e pela amizade.

Ao Prof. Dr. JOSÉ CARLOS GAMA DA SILVA, pela amizade, incentivo e apoio à realização deste trabalho.

À Profa. Dra. LILIANA A. L. A. ANDRADE, pelo apoio e material fornecido para o melhoramento deste trabalho.

À Profa. Dra. MARIZA ZANATTA SARIAN, pelas orientações neste trabalho e, principalmente, em minha vida profissional e pessoal; pela amizade, apoio e incentivo.

Aos colegas e amigos da Área de Oncologia do CAISM.

À NILVANA GOMES FELIPE CARMO, RICARDO DE OLIVEIRA PELICER e JOSÉ APARECIDO GUEDES TAVARES, pela amizade e apoio na realização deste trabalho e na rotina diária no CAISM.

Aos amigos e grandes colaboradores da ASTEC, SUELI CHAVES, ISABEL GARDENAL, MARIA DO ROSÁRIO G. R. ZULLO, SUELI REGINA SILVEIRA, NEDER PIAGENTINI DO PRADO e WILLIAM ALEXANDRE DE OLIVEIRA, pela competente e prestativa assessoria técnica na elaboração deste trabalho.

Às amigas e colegas de trabalho diário, ANGELA MARIA MORELATO, SÔNIA APARECIDA PLANCA VARANI, NEUSA MARIA M. DOS SANTOS, pela competência e assistência aos médicos e pacientes.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

	<i>Pág.</i>
RESUMO	
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	8
2.1. OBJETIVO GERAL	8
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	10
3.1. CASUÍSTICA.....	10
3.2. VARIÁVEIS E CONCEITOS.....	10
3.3. COLETA, PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	19
3.4. ASPECTOS ÉTICOS	20
4. RESULTADOS	21
4.1. PREVALÊNCIA DE INVASÃO LINFONODAL NA AMOSTRA GLOBAL	21
4.2. FATORES ASSOCIADOS À INVASÃO LINFONODAL EM PACIENTES COM TUMORES EPITELIAIS DO OVÁRIO.....	26
4.3. FATORES ASSOCIADOS À INVASÃO LINFONODAL EM PACIENTES COM NEOPLASIA EPITELIAL DO OVÁRIO SEGUNDO A REGRESSÃO LOGÍSTICA.....	35
5. DISCUSSÃO	39
6. CONCLUSÕES	50
7. ANEXOS	52
8. SUMMARY	56
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

RESUMO

RESUMO

Os objetivos deste estudo clínico retrospectivo foram avaliar a importância diagnóstica da linfadenectomia retroperitoneal nas pacientes portadoras de câncer do ovário submetidas a cirurgia de estadiamento e, nos tumores epiteliais, correlacionar a invasão linfonodal com algumas características da paciente e da doença. Foram avaliados os prontuários de 92 pacientes com diagnóstico de câncer do ovário, confirmado histologicamente e submetidas à laparotomia com linfadenectomia retroperitoneal no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) no período de janeiro de 1990 a maio de 1996. O comprometimento linfonodal foi significativamente maior nas pacientes com tumores de células germinativas (53%) quando comparadas com aquelas portadoras de neoplasias epiteliais (22%). A frequência das metástases paraórticas foi maior que das pélvicas nos tumores germinativos não havendo diferença nos epiteliais. A invasão linfonodal, nas pacientes com doença macroscopicamente restrita aos ovários, foi de 13% considerando-se os tumores de células epiteliais e 42% para os tumores de células germinativas, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Nas pacientes com neoplasias epiteliais, o tipo e grau histológico, tamanho do tumor primário e presença de ascite não estiveram relacionados com a invasão linfonodal. A menor idade, bilateralidade e presença de células malignas na citologia peritoneal apresentaram uma tendência a maior frequência de metástases linfonodais. A extensão macroscópica abdominal da doença esteve significativamente associada com a invasão linfonodal retroperitoneal em todos os modelos estatísticos. Concluimos que a linfadenectomia retroperitoneal para estadiamento, deva ser realizada em todas as pacientes operáveis, independente da linhagem epitelial ou germinativa.

INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

A cirurgia de estadiamento e tratamento realizada em pacientes com câncer do ovário, além de permitir eventuais ressecções curativas, define o estágio patológico da doença, seu prognóstico e as futuras condutas terapêuticas. A importância deste procedimento foi definida a partir de 1978, ocasião em que se estabeleceu a necessidade da combinação do exame clínico, da exploração cirúrgica e dos achados cito e histológicos pós-cirurgia (ULFELDER, 1978).

As etapas da cirurgia de estadiamento e tratamento levam em conta a maneira de disseminação dos tumores ovarianos, que predominantemente propagam-se para a implantação no peritônio e disseminação linfática. Os vasos linfáticos da cavidade abdominal formam um extenso e difuso plexo no peritônio diafragmático, principalmente na porção muscular do diafragma direito (FELDMAN & KNAPP, 1974).

Quando o câncer do ovário ultrapassa a gônada, freqüentemente libera células, por exfoliação, para a cavidade peritoneal. O período de

crescimento intra-ovariano do tumor é indefinido, mas ao perfurar a cápsula, compromete os órgãos subjacentes por extensão direta e exfoliação. Estas células malignas viáveis, oriundas da superfície ovariana, são transportadas para toda a cavidade peritoneal, circulando de acordo com a movimentação intestinal, flutuação da pressão intrabdominal e associados aos movimentos respiratórios, o que faz estas células caminharem em sentido cefálico e horário (BAGLEY et al., 1973; DERCHAIN et al., 1992).

A disseminação linfática, embora menos freqüente, constitui-se numa importante via de propagação da doença, e temos que levar em conta que certos procedimentos diagnósticos e terapêuticos podem ser justificados por este conhecimento. Os ovários contêm uma extensa rede linfática na teca externa e no corpo lúteo. Os vasos linfáticos eferentes acompanham os vasos sangüíneos do ligamento infundíbulopélvico, cruzando o ureter e a artéria ilíaca externa, seguindo até o pólo inferior do rim, terminando nos linfonodos paraórticos.

A incidência de metástases nos linfonodos pélvicos e paraórticos, em carcinomas aparentemente em estágio I e II é de aproximadamente 10% (PIVER, BARLOW, LELE, 1978). A invasão dos linfonodos

retroperitoneais pode estar presente mesmo em casos onde o envolvimento intraperitoneal é discreto ou não aparente, podendo ocorrer para os linfonodos paraórticos, ilíacos externos, internos e, mais raramente, inguinais (CREASMAN, ABU-GHAZALEH, SCHMIDT, 1978). Até a década de 80, os estudos realizados descreviam casos isolados de disseminação linfática do câncer do ovário, geralmente com amostra linfonodal seletiva dos nódulos palpáveis (FELDMAN & KNAPP, 1974; KNAPP & FRIEDMAN, 1974).

A proporção de envolvimento linfonodal neoplásico não está ainda bem definido, com taxas variando entre 9,6 a 57% quando se considera as cadeias pélvicas, paraórticas ou ambas (CREASMAN et al., 1978; CHEN & LEE, 1983; WU et al., 1986; TSURUCHI et al., 1993). Em material de necropsia de pacientes que morreram pela doença, demonstrou-se que a invasão linfonodal retroperitoneal ocorria em até 78% dos casos (BERGMAN, 1966).

A maioria dos trabalhos avaliados é referente a tumores epiteliais e os principais fatores correlacionados à invasão linfonodal são o grau histológico e a extensão macroscópica da doença (TSURUCHI et al., 1993). Poucos são os relatos referentes à taxa de invasão linfonodal em

tumores não epiteliais, tais como tumor do estroma ou de células germinativas. Um deles, RUSSELL & BANNATYNE, 1989, ressalta a necessidade de avaliação do retroperitônio nos disgerminomas, coriocarcinomas e tumores do saco vitelino.

O problema passou então a ser a pesquisa da invasão dos linfonodos, quer por linfadenectomia seletiva, quanto radical. Em 1986 a FIGO modificou o estadiamento de 1971, preconizando o estadiamento cirúrgico completo incluindo a avaliação linfonodal (FIGO, 1971, 1986, 1987). Atualmente a avaliação dos linfonodos retroperitoneais é essencial em pacientes com doença estágio I e II e para os casos mais avançados, o objetivo é a remoção do maior volume tumoral passível de ressecção (HACKER et al., 1983; AVERETTE et al., 1987; SOUEN, FILLASSI, MISUMOTO, 1991; ALLEN & GRANT, 1992; HUNTER, DIPMATHSTAT, SOUTTER, 1992; SCHILDER & YOUNG, 1992).

Como o prognóstico do câncer do ovário está na dependência da cirurgia adequadamente realizada, a paciente deve ser tratada preferentemente por um cirurgião onco-ginecologista, principalmente nos casos de doença avançada mas também para cirurgia de estadiamento (EISENKOP et al., 1992; MAYER et al., 1992).

Entretanto, a realização da linfadenectomia ainda é muito controversa. Alguns centros preconizam a realização da chamada linfadenectomia retroperitoneal seletiva, onde apenas os linfonodos macroscopicamente aumentados de volume são retirados (GOLDBERG et al., 1992). Outros são defensores da linfadenectomia retroperitoneal radical, iniciando-se na emergência dos vasos renais e incluindo as cadeias paraórticas e pélvicas até a fossa obturadora (SPIRTOS et al., 1995).

Os partidários da linfadenectomia seletiva se apoiam na alta morbidade da cirurgia, tendo em vista a íntima relação dos linfonodos com a aorta, cava, vasos renais e ureteres (KOLBENSTVEDT & KOLSTAD, 1976; SKINNER, MELAMUD, LIESKOVSKY, 1983; BENEDETTI-PANICI et al., 1994). O risco de hemorragias intra e pós-operatória e a formação de fistulas urinárias poderiam não justificar a linfadenectomia retroperitoneal radical.

Já os defensores da linfadenectomia radical ressaltam a importância desse procedimento para o correto estadiamento da neoplasia (PIVER & BARLOW, 1973; BURGHARDT et al., 1986; WU et al., 1986; SPIRTOS et al., 1995). Em recente estudo realizado no CAISM, avaliando-se a cirurgia

completa com linfadenectomia retroperitoneal radical, realizada por cirurgião onco-ginecológico, a morbidade foi mínima com tempo médio de internação de apenas cinco dias (DERCHAIN et al., 1994).

O principal valor da linfadenectomia é a correta avaliação da extensão da doença pois em muitos casos, quando ela aparentava estar restrita aos ovários, sem implantes em outras localizações da pelve, omento, apêndice ou peritônio, após a abertura do retroperitônio e retirada de amostras significativas dos linfonodos, constatava-se metástases linfonodais, definindo assim o atual estágio IIIC . Caso a exploração retroperitoneal não tivesse sido realizada, pacientes com doença avançada e de mau prognóstico, seriam sub-estadiadas e, dependendo do grau de diferenciação tumoral, poderiam ficar sem tratamento complementar adequado (LANG, 1994).

Outra questão discutível é a via de acesso ao retroperitônio, se por laparotomia ou laparoscopia. Recentemente, a laparoscopia tem sido utilizada para pacientes com doença em estágio inicial e que se recusam a submeter-se a laparotomia tradicional. O tratamento e estadiamento laparoscópico têm sido assim preconizados por vários autores, com bons resultados, para tumores de baixo potencial de malignidade ou bem

diferenciados (REICH, McGLYNN, WILKIE, 1990; QUERLEU et al., 1993; 1994; QUERLEU & LeBLANC, 1994).

A invasão linfonodal aumenta com a extensão da doença, mas não está bem definida a relação com fatores tais como: Idade da paciente, tipo e grau histológico do tumor e presença de ascite ou lavado peritoneal com citologia positiva. A pergunta que se faz é se seria possível diferenciar as pacientes que se beneficiariam com a realização da linfadenectomia retroperitoneal daquelas em que o possível benefício do procedimento não é justificado pelo maior risco de complicações.

Para tentar responder a essa pergunta, propusemo-nos a analisar os resultados referentes às linfadenectomias retroperitoneais realizadas em pacientes com câncer do ovário no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - CAISM-UNICAMP.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a importância diagnóstica da linfadenectomia retroperitoneal nas pacientes com câncer do ovário submetidas a cirurgia de estadiamento e correlacionar a ocorrência das metástases com algumas características da paciente, do tumor e da doença.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Avaliar a frequência de invasão dos linfonodos retroperitoneais pélvicos e paraórticos nas neoplasias epiteliais e nas de células germinativas.

2.2.2. Avaliar a proporção de pacientes com doença macroscopicamente restrita aos ovários e a ocorrência da metástase linfonodal nas neoplasias epiteliais e de células germinativas.

2.2.3. Correlacionar a idade com a invasão linfonodal nas pacientes portadoras de neoplasia epitelial.

2.2.4. Correlacionar o tipo e grau histológico das neoplasias epiteliais com a invasão linfonodal retroperitoneal.

2.2.5 Correlacionar o tamanho do tumor primário, lateralidade, citologia peritoneal, presença de ascite e extensão abdominal macroscópica da doença com a invasão linfonodal retroperitoneal nas pacientes com neoplasia epitelial.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. CASUÍSTICA

Trata-se de um estudo clínico retrospectivo onde foram estudados os prontuários de 169 mulheres com diagnóstico de câncer do ovário, confirmado histologicamente, sendo incluídas neste trabalho 92 pacientes com neoplasia maligna - 77 da linhagem epitelial e 15 de células germinativas - submetidas à laparotomia com linfadenectomia no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) no período de janeiro de 1990 a maio de 1996 (Anexo 1). Foram excluídas do estudo as pacientes que haviam recebido tratamento actínico ou antitumoral prévio à cirurgia, ou cujo prontuário estava incompleto.

3.2. VARIÁVEIS E CONCEITOS

3.2.1 VARIÁVEIS

Variáveis Independentes.

Idade: em anos completos, no dia da cirurgia de estadiamento.

Tipo Histológico: classificado segundo a Organização Mundial de Saúde (SEROV & SCULLY, 1973).

- 1) Epiteliais: seroso, mucoso, endometrióide, células claras, indiferenciados e mistos
- 2) Células germinativas: disgerminomas, tumor do seio endodérmico, carcinoma embrionário, coriocarcinomas e teratomas malignos.

Grau histológico: A classificação utilizada para os tumores epiteliais baseou-se nos dados morfológicos de: Formação predominante de glândulas ou papilas; áreas sólidas; atipia nuclear e diferenciação celular (BICHEL & JAKOBSEN, 1989).

- Tumores "Borderline": tumores de baixo potencial de malignidade, com proliferação epitelial atípica sem invasão do estroma.
- Grau I: padrão sólido presente em menos de 5% da neoplasia
- Grau II: presença de 6 a 50% de padrão sólido
- Grau III: mais de 50% de áreas sólidas

Observação: além do padrão arquitetural predominante acima descrito, a atipia celular intensa, inadequada ao grau arquitetural, aumenta o grau em mais um - grau I para II e de grau II para III (SORBE, FRANKENDAL,

VERESS, 1982; BICHEL & JAKOBSEN, 1989; HAAPASALO et al., 1990; BRINKHUIS & MEIJER, 1995).

Tamanho do maior tumor ovariano, medido em centímetros no ato operatório

Lateralidade: unilateral ou bilateral

Citologia do lavado peritoneal: positiva ou negativa para células neoplásicas

Ascite: presença ou ausência de líquido na cavidade peritoneal

Implantes peritoneais macroscópicos: avaliados na pelve e no abdome.

Variável dependente

Invasão linfonodal: presença de células neoplásicas nos linfonodos pélvicos e paraórticos, comprovadas histologicamente através do resultado anatomopatológico.

3.2.2. CONCEITOS

Estadiamento da doença: extensão patológica da doença, classificada segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, 1986, 1987).

Estádio I - tumor limitado aos ovários.

Ia - tumor unilateral, sem ascite, cápsula íntegra e sem comprometimento da superfície externa.

Ib - tumor bilateral com as mesmas características do Ia.

Ic- quaisquer das situações anteriores com: cápsula rôtá ou comprometimento externo, ascite ou lavado peritoneal com células malignas.

Estádio II - tumor em um ou ambos os ovários com envolvimento dos órgãos pélvicos.

Ila - extensão ou implantes no útero e ou trompas, sem células malignas no líquido ascítico ou lavado peritoneal.

Ilb - extensão a outros órgãos pélvicos.

Ilc - tumor do estadio Ila ou Ilb com cápsula rôtá ou lavado peritoneal com células malignas.

Estádio III - envolvimento macro ou microscópico de órgãos abdominais extrapélvicos.

IIIa - tumor clinicamente restrito à pelve, com linfonodos negativos, mas com metástases microscópicas no peritônio.

IIIb - presença de tumor em um ou ambos os ovários, com metástases histologicamente confirmadas em implantes peritoneais menores que 2cm, com linfonodos negativos.

IIIc - implantes abdominais maiores que 2cm e/ou linfonodos inguinais ou paraórticos comprometidos.

Estadio IV - metástase à distância. Derrame pleural com citologia positiva ou metástases intra-hepáticas.

Técnica cirúrgica para linfadenectomia

Paciente sob anestesia geral em posição semi-ginecológica; incisão mediana xifo-púbica; inventário da cavidade com retirada do tumor para avaliação por biópsia de congelação, quando necessário. Linfadenectomia: incisão do peritônio posterior, iniciando-se na região do infundíbulo pélvico direito, abrangendo a base de implantação do mesentério e ceco até o espaço compreendido entre a veia mesentérica

inferior e o duodeno; identificação do ureter direito, infundíbulo pélvico direito, veia cava inferior, aorta, vasos ilíacos direitos, músculo psoas e nervo genito-crural direito; dissecação do infundíbulo pélvico direito com todo o tecido frouxo areolar que o envolve até a sua implantação na veia cava inferior, procedendo à ligadura acerca de 1cm da mesma; dissecação da face anterior lateral direita da veia cava inferior; abertura do peritônio na região da goteira parieto-cólica esquerda próximo ao sigmóide, isolando-se o infundíbulo e dissecando-o até sua implantação na veia renal esquerda, ligando-o acerca de 1cm da mesma e observando a situação do ureter esquerdo; a partir da veia renal esquerda, dissecação de todo o tecido situado anteriormente e lateralmente à esquerda da aorta, até sua bifurcação, sendo que, nesse tempo, deverá ser identificada, dissecada e isolada a mesentérica inferior; dissecação dos vasos ilíacos externos, ilíacos internos e fossa obturadora. Durante todo o procedimento é realizada a hemostasia rigorosa através da cauterização ou ligadura e secção com tesoura de todos os vasos, após a qual é colocado um dreno de sucção portátil e é suturado o peritônio visceral (Figura 1).

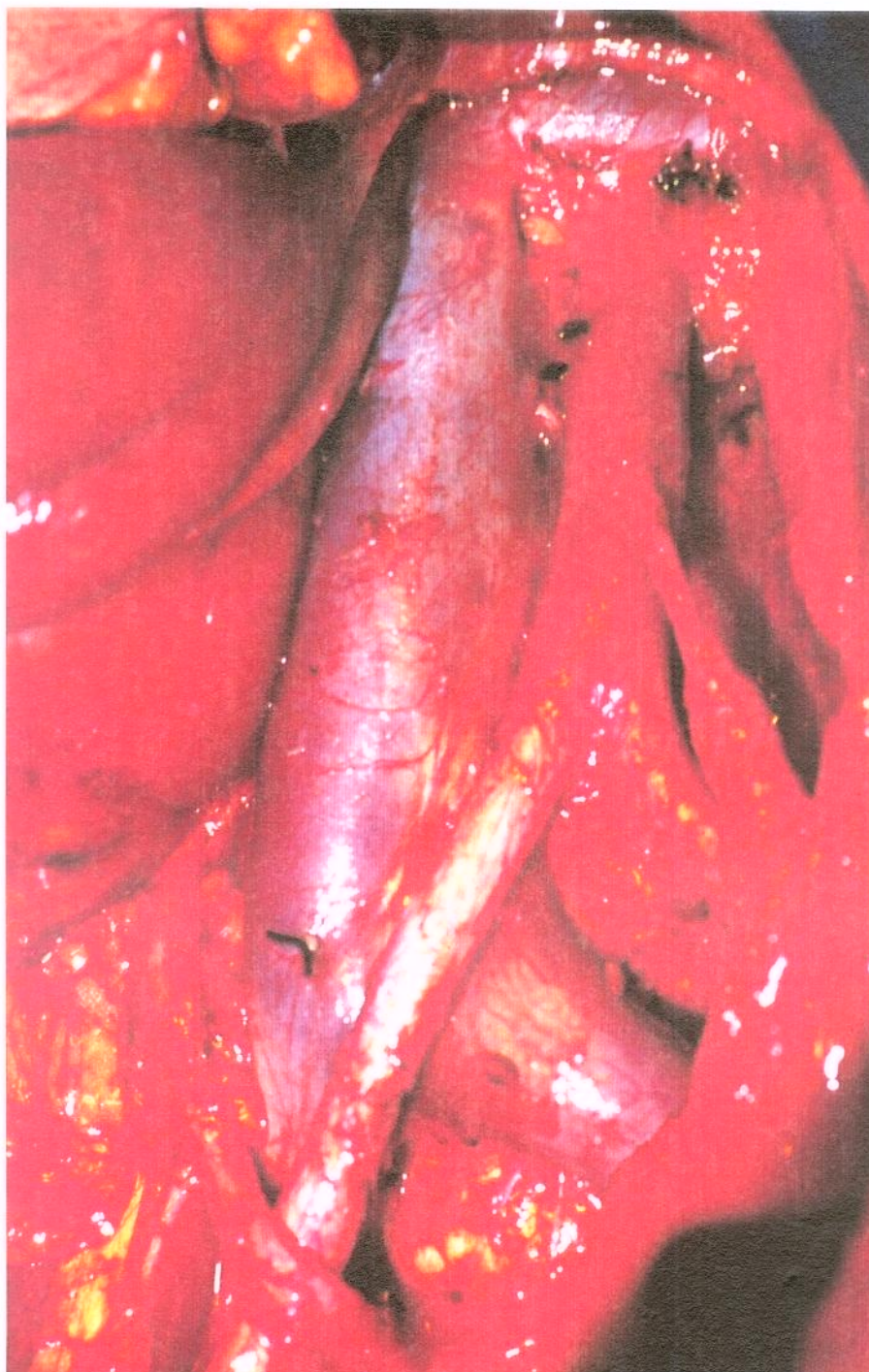
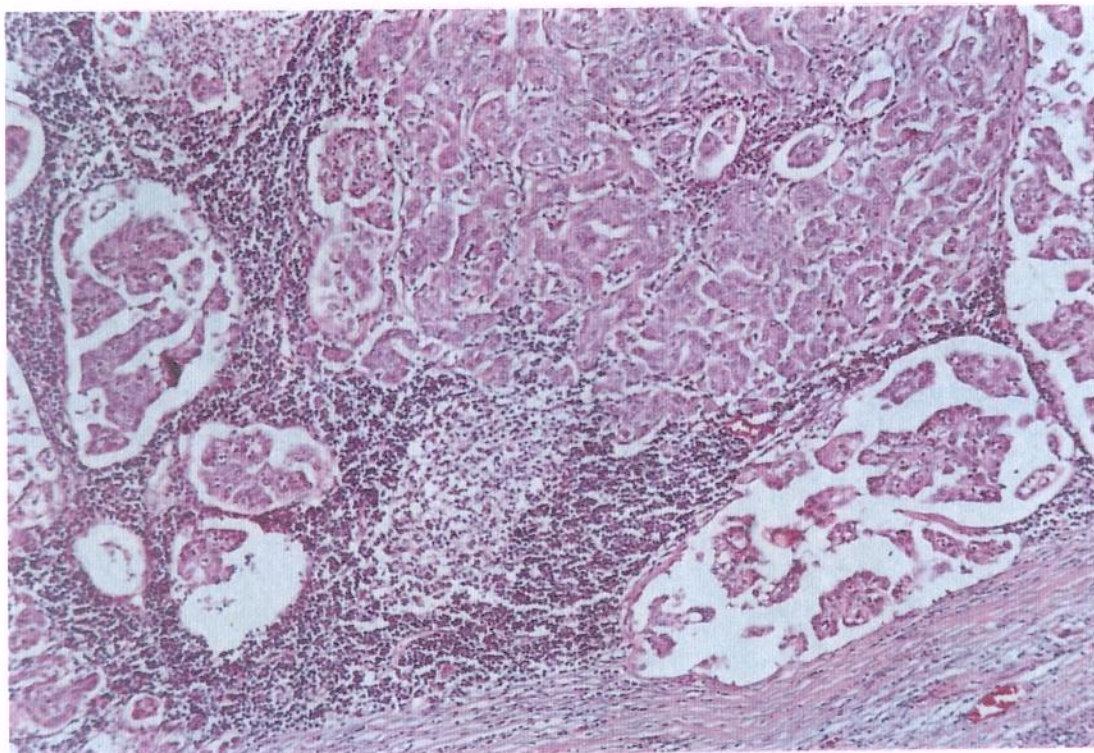


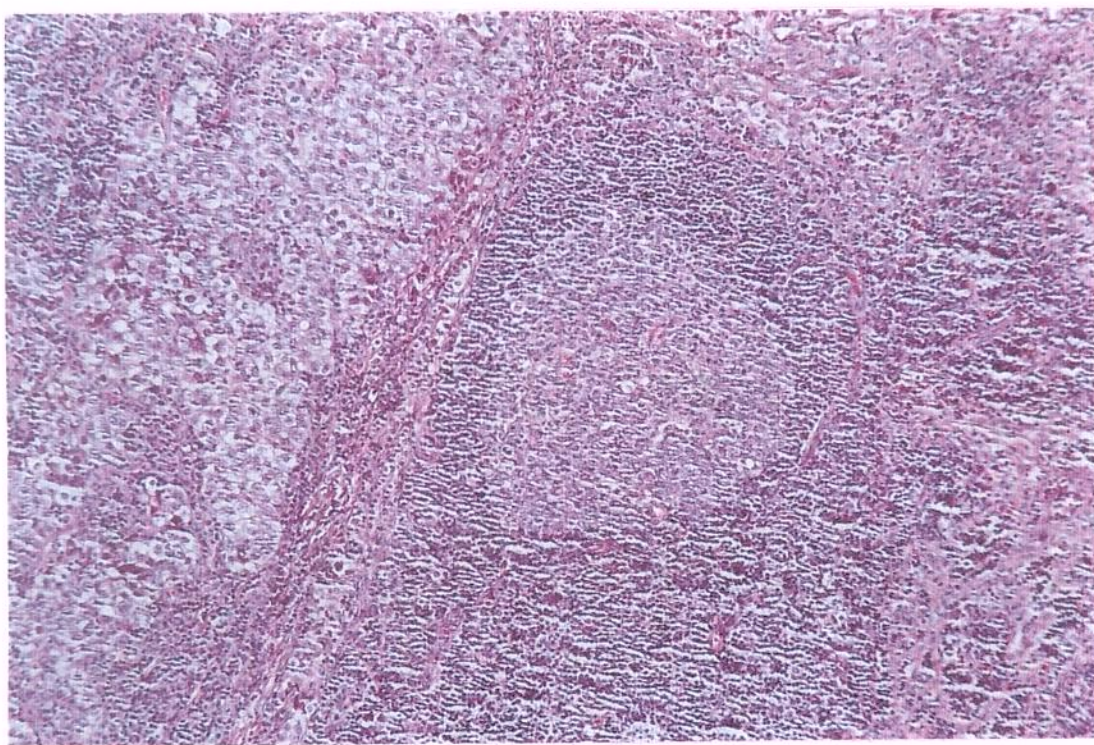
Figura 1 - Aspecto do retroperitônio após a linfadenectomia, com enfoque na veia cava e veia renal esquerda, aorta abdominal e íliaca comum, com destaque para a artéria mesentérica inferior e ureter direito (caso 69).

O material foi analisado histologicamente pelos patologistas do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP.

A dissecação cuidadosa dos linfonodos é um dos principais e mais importantes componentes na avaliação macroscópica de uma cirurgia radical por câncer. A avaliação e individualização dos gânglios pode ser feita no tecido fresco ou após fixação. Nesta casuística, o patologista recebia o material fixado em formalina - solução de formol a 10% em água. Procedia inicialmente à palpação do tecido, com isolamentos dos gânglios maiores e depois, com o auxílio da tesoura e do bisturi, recortava o tecido para melhor identificar as estruturas ganglionares menores. Eram isolados e agrupados conforme as cadeias identificadas; contavam-se os nódulos de cada grupo, eram medidos o linfonodo maior e o menor e procedia-se ao corte de cada nódulo no maior eixo, sendo avaliado o aspecto macroscópico da superfície de corte. O aspecto macroscópico já podia sugerir presença de tecido neoplásico metastático, devido às alterações na cor e na consistência do gânglio. Todos os linfonodos encontrados eram submetidos ao exame histológico, sendo representado de cada um, o fragmento correspondente à maior superfície de corte (ROSAI, 1995) (Figura 2).



A



B

Figura 2. Microfotografia de metástase em nódulo linfático de (A) carcinoma seroso papilífero, coloração Hematoxilina-Eosina, aumento 100x, caso 6 ; (B) disgerminoma, coloração HE, aumento 100x, caso 88.

3.3. COLETA, PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.

A coleta de dados foi realizada a partir dos prontuários das pacientes portadoras de câncer de ovário confirmado histologicamente, atendidas e tratadas no Ambulatório de Oncologia Genital do CAISM. As informações pertinentes ao estudo foram transferidas para uma ficha pré-estabelecida (Anexo 2).

Depois de preenchidas e terminado o processo de coleta de dados, as fichas foram rigorosamente revisadas para detectar erros de seleção e preenchimento. Os dados foram, então, introduzidos no arquivo de dados de um microcomputador pelo programa EPI-INFO. Após a digitação de todos os dados procedeu-se a uma verificação de consistência e correção dos erros de digitação.

Foi realizada inicialmente uma análise univariada, para tentar correlacionar a invasão linfonodal com as variáveis independentes, utilizando-se o teste do Qui-Quadrado (χ^2) com correção de Yates, quando válido e Teste Exato de Fisher com limite de significância estatística de 5%. Posteriormente, foi realizada uma análise multivariada

de regressão logística, pelo método “Stepwise” de escolha de variáveis (SOARES & BARTMANN, 1985).

3.4. ASPECTOS ÉTICOS.

O estudo foi realizado utilizando-se prontuários das pacientes atendidas e tratadas de acordo com protocolo assistencial vigente no CAISM-UNICAMP. Foi mantido o sigilo da fonte das informações e o protocolo de pesquisa foi anteriormente submetido à aprovação da Comissão de Pesquisa e Ética Médica do CAISM-UNICAMP.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. PREVALÊNCIA DE INVASÃO LINFONODAL NA AMOSTRA GLOBAL

Os linfonodos retroperitoneais estavam invadidos em 22% das pacientes com tumores epiteliais e 53% daquelas com tumores de células germinativas (TABELA 1).

TABELA 1

**DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES COM CÂNCER DO OVÁRIO
SEGUNDO O TIPO HISTOLÓGICO E A INVASÃO LINFONODAL**

Tipo histológico	Número	Porcentagem
Epitelial (N=77)		
Linfonodos invadidos	17	22
Linfonodos livres	60	78
Células germinativas (N=15)		
Linfonodos invadidos	8	53
Linfonodos livres	7	47

A frequência de positividade da invasão linfonodal foi significativamente maior nos tumores de células germinativas (TABELA 2).

TABELA 2
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM TUMORES
EPITELIAIS E DE CÉLULAS GERMINATIVAS SEGUNDO A
INVASÃO LINFONODAL

Invasão linfonodal	Epitelial	Germinativas
Presente	22	53
Ausente	78	47
TOTAL(N)	(77)	(15)

p=0,0233 * (Fisher)

Houve um predomínio de invasão linfonodal retroperitoneal paraórtica sobre a pélvica nos casos de tumores germinativos enquanto nas neoplasias epiteliais a distribuição se manteve igual nas duas localizações (TABELA 3).

TABELA 3

**DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM INVASÃO
LINFONODAL NOS TUMORES EPITELIAIS E NÃO EPITELIAIS
DO OVÁRIO SEGUNDO O LOCAL DA INVASÃO**

Invasão linfonodal	Epitelial	Germinativo
Paraórtica	41	63
Pélvico	41	25
Ambos	18	12
TOTAL(N)	(17)	(8)

A freqüência de invasão linfonodal retroperitoneal em pacientes com doença macroscopicamente restrita aos ovários foi de 13% nos tumores epiteliais e de 42% nos de células germinativas sendo esta diferença estatisticamente significativa (TABELA 4).

TABELA 4

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM CÂNCER DO OVÁRIO MACROSCOPICAMENTE RESTRITOS AO OVÁRIO SEGUNDO A INVASÃO LINFONODAL E O TIPO HISTOLÓGICO

Invasão linfonodal	Tipo histológico	
	Epitelial	Germinativo
Presente	13	42
Ausente	87	58
TOTAL (N)	(54)	(12)

p=0,0339 * (Fisher)

Dentre os tumores ovarianos da linhagem germinativa 75% dos disgerminomas apresentaram invasão linfonodal enquanto nos outros tipos germinativos a invasão encontrada foi de 29% (TABELA 5).

TABELA 5

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS SEGUNDO A INVASÃO LINFONODAL E O TIPO HISTOLÓGICO

Invasão linfonodal	Disgerminomas	Outros tumores de células germinativas
Positiva	75	29
Negativa	25	71
TOTAL(N)	(8)	(7)

p=0,1319 (Fisher)

4.2. FATORES ASSOCIADOS À INVASÃO LINFONODAL EM PACIENTES COM TUMORES EPITELIAIS DO OVÁRIO

Não houve diferença significativa entre a frequência de invasão linfonodal retroperitoneal nas pacientes com menos de 45 anos quando comparadas com as de idade 45 anos ou mais (TABELA 6).

TABELA 6
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM NEOPLASIA EPITELIAL DO OVÁRIO SEGUNDO A INVASÃO LINFONODAL E A IDADE

Invasão linfonodal	Idade (anos)	
	<45	45 ou mais
Presente	25	21
Ausente	75	79
TOTAL (N)	(24)	(53)

$\chi^2=0,01$ $p = 0,9049$

A invasão linfonodal esteve presente em 33% das pacientes com tumores do tipo histológico endometrióide e em apenas 9% dos tipo mucoso, mas essa diferença não demonstrou-se significativa (TABELA 7).

TABELA 7

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM NEOPLASIA EPITELIAL DO OVÁRIO SEGUNDO A INVASÃO LINFONODAL E O TIPO HISTOLÓGICO DO TUMOR

Invasão linfonodal	Tipo Histológico			
	Seroso	Mucoso	Endometrióide	Outros
Presente	29	9	33	22
Ausente	71	91	67	78
TOTAL (N)	(31)	(22)	(6)	(18)
$\chi^2=3,47$ $p=0,3246$				

Não houve nenhum caso de invasão linfonodal retroperitoneal nos tumores de baixo potencial de malignidade - "borderline". A distribuição da frequência da invasão linfonodal foi praticamente a mesma entre os

tumores bem e moderadamente diferenciados - GI, 21% e GII, 22%. Entre os tumores indiferenciados GIII, 37% apresentavam invasão linfonodal, porém sem uma significância estatística (TABELA 8).

TABELA 8
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM NEOPLASIA
EPITELIAL DO OVÁRIO SEGUNDO A INVASÃO LINFONODAL E O
GRAU HISTOLÓGICO DO TUMOR

Invasão linfonodal	Grau Histológico			
	Borderline	G I	G II	G III
Presente	0	22	21	37
Ausente	100	78	79	63
TOTAL (N)	(12)	(18)	(28)	(19)
$\chi^2=5,81$	$p=0,1210$			

Quando agrupamos os tumores “borderlines” com os bem diferenciados e comparamos com os moderadamente diferenciados e indiferenciados também não observamos diferença estatisticamente significativa (TABELA 9).

TABELA 9
COMPARAÇÃO DA TAXA DE INVASÃO LINFONODAL AGRUPANDO
OS TUMORES “BORDERLINE” E BEM DIFERENCIADOS E OS
MODERADAMENTE E INDIFERENCIADOS

Invasão linfonodal	Grau Histológico	
	Borderline + I	II + III
Presente	13	28
Ausente	87	72
TOTAL (N)	(30)	(47)
$\chi^2=1,43$ $p=0,2315$		

O tamanho do tumor não se correlacionou significativamente com a ocorrência de metástase linfonodal (TABELA 10).

TABELA 10

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM NEOPLASIA EPITELIAL DO OVÁRIO SEGUNDO A INVASÃO LINFONODAL E O TAMANHO DO TUMOR PRIMÁRIO

Invasão linfonodal	Tamanho	
	≤ 10 cm	> 10 cm
Presente	20	12
Ausente	80	77
TOTAL (N)	(25)	(51)

$\chi^2=0,00$

$p=0,9569$

A invasão linfonodal não se correlacionou com a lateralidade do tumor, mas foi mais freqüente quando se tratava de tumores bilaterais, apesar desta diferença não ser significativa (TABELAS 11 e 12).

TABELA 11

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM NEOPLASIA EPITELIAL DO OVÁRIO SEGUNDO A INVASÃO LINFONODAL E A LATERALIDADE DO TUMOR

Invasão linfonodal	Lado		
	Direito	Esquerdo	Bilateral
Presente	19	18	30
Ausente	81	82	70
TOTAL (N)	(21)	(33)	(23)

$\chi^2=1,34$ $p=0,5125$

TABELA 12

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM NEOPLASIA EPITELIAL DO OVÁRIO SEGUNDO A INVASÃO LINFONODAL E A LATERALIDADE DO TUMOR

Invasão linfonodal	Bilateralidade	
	Não	Sim
Presente	19	30
Ausente	81	70
TOTAL (N)	(54)	(23)

$\chi^2=0,73$ $p=0,3933$

Dos 47 casos avaliados quanto ao resultado da citologia peritoneal, a invasão linfonodal estava presente numa frequência maior quando a citologia era positiva, embora esta diferença não seja significativa (TABELA 13).

TABELA 13
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM NEOPLASIA
EPITELIAL DO OVÁRIO SEGUNDO A INVASÃO LINFONODAL E A
CITOLOGIA PERITONEAL

Invasão linfonodal	Citologia peritoneal	
	Positiva	Negativa
Presente	45	17
Ausente	55	83
TOTAL (N*)	(11)	(36)

p=0,0973 (Fisher)

* O resultado da citologia peritoneal foi avaliado em 47 casos

Por outro lado, a presença ou não de ascite não interferiu na frequência de invasão linfonodal (TABELA 14).

TABELA 14

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM NEOPLASIA EPITELIAL DO OVÁRIO SEGUNDO A INVASÃO LINFONODAL E A ASCITE

Invasão linfonodal	Ascite	
	Presente	Ausente
Presente	27	20
Ausente	73	80
TOTAL (N)	(22)	(55)

p=0,5481 (Fisher)

Observamos que das 54 pacientes com doença aparentemente restrita aos ovários, 13% apresentavam invasão linfonodal enquanto naquelas com doença macroscópica extra-ovariana a invasão linfonodal foi de 43%, resultados estes estatisticamente significantes ($p=0,0079$) (TABELA 15).

TABELA 15

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PACIENTES COM NEOPLASIA EPITELIAL DO OVÁRIO SEGUNDO A INVASÃO LINFONODAL E A EXTENSÃO MACROSCÓPICA ABDOMINAL DA DOENÇA

Invasão linfonodal	Doença Macroscópica extra ovariana	
	Ausente	Presente
Presente	13	43
Ausente	87	57
TOTAL (N)	(54)	(23)
$\chi^2=7,05$	$p=0,0079 *$	

4.3. FATORES ASSOCIADOS À INVASÃO LINFONODAL EM PACIENTES COM NEOPLASIA EPITELIAL DO OVÁRIO SEGUNDO A REGRESSÃO LOGÍSTICA

Excluindo-se 31 pacientes das quais não tínhamos informações sobre o tamanho do tumor ou o resultado da citologia peritoneal, realizamos uma análise multivariada para as 46 pacientes restantes. Destas, somente 11 apresentaram invasão linfonodal. A doença macroscópica extraovariana foi a variável de maior correlação e sua presença aumentou cerca de 9 vezes a chance de invasão linfonodal. A idade foi a segunda variável a entrar no modelo e teve uma correlação negativa com a invasão, isto é, a invasão linfonodal foi menos frequente nas pacientes com 45 anos ou mais. A terceira e última variável a entrar no modelo foi a lateralidade sendo que a bilateralidade aumentava em 4 vezes a probabilidade de invasão linfonodal (TABELAS 16 e 17).

TABELA 16

**FATORES CORRELACIONADOS COM A PRESENÇA DE INVASÃO
LINFONODAL NOS TUMORES EPITELIAIS (46 PACIENTES)**

Fatores	F de entrada	P
Idade	2,52	0,1198
Grau histológico	1,25	0,3032
Tamanho do tumor	0,00	0,9638
Bilateralidade	4,16	0,0475 *
Citologia peritoneal	5,10	0,0289 *
Ascite	1,06	0,3081
Doença extraovariana	8,61	0,0053 *

TABELA 17

**EQUAÇÃO FINAL DOS FATORES ASSOCIADOS À INVASÃO LINFONODAL
NAS PACIENTES COM TUMORES EPITELIAIS (46 PACIENTES)**

Fatores	coeficiente	EP	OR
Doença extraovariana	2,221	0,926	9,220
Idade	-2,001	0,970	0,135
Bilateralidade	1,424	0,876	4,150
Constante	-1,500	0,692	0,223

Diante de um número tão grande de perdas devido a não realização da citologia, analisamos a amostra excluindo esta variável, o que nos deixou um total de 76 pacientes, sendo que em 17 a invasão linfonodal estava presente.

A variável de maior correlação foi doença macroscópica extra-ovariana, que foi a única a entrar no modelo, e que aumenta a chance de presença de invasão linfonodal em torno de cinco vezes (TABELAS 18 e 19).

TABELA 18

MODELO 2 DA REGRESSÃO LOGÍSTICA: FATORES CORRELACIONADOS COM A PRESENÇA DE INVASÃO LINFONODAL EM 76 PACIENTES

Fatores	F de entrada	p
Idade	0,14	0,7129
Grau histológico	2,54	0,0629
Tamanho do tumor	0,22	0,6413
Bilateralidade	1,58	0,2122
Ascite	0,42	0,5190
Doença extra-ovariana	10,58	0,0017 *

TABELA 19
EQUAÇÃO FINAL DOS FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA
DE INVASÃO LINFONODAL EM 76 PACIENTES

Fatores	coeficiente	EP	OR
Doença extraovariana	1,722	0,589	5,600
Constante	-1,904	0,405	0,149

EP=erro padrão OR= odds ratio

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi o de definir a importância da linfadenectomia retroperitoneal e avaliar alguns fatores relacionados com a invasão linfonodal em pacientes portadoras de câncer de ovário. A incidência de invasão linfonodal, em nosso trabalho, foi alta, fato este que justifica a realização da linfadenectomia.

O comprometimento linfonodal ocorreu mais freqüentemente na cadeia paraórtica do que na pélvica, provavelmente porque a drenagem linfática ovariana segue pelo infundíbulo pélvico até a veia cava, à direita e até a veia renal, à esquerda. Outra explicação aceitável é o fato do acesso cirúrgico à cadeia paraórtica ser tecnicamente mais fácil do que a pélvica, possibilitando a retirada e estudo de um número maior de linfonodos paraórticos do que pélvicos.

Este comprometimento linfonodal paraórtico foi maior nas pacientes com tumores da linhagem germinativa, que são aqueles cuja característica é ter a via linfática como disseminação preferencial, o que é considerado relevante para o planejamento terapêutico (BEREK &

HACKER, 1992). Já os tumores epiteliais, tem um comportamento agressivo e de disseminação predominantemente intracavitária por exfoliação e apresentaram taxas semelhantes em relação ao comprometimento linfonodal paraórtico e pélvico.

Quando consideramos a doença aparentemente restrita aos ovários, observamos que a taxa de invasão linfonodal ocorreu em 13% dos tumores epiteliais e praticamente metade dos tumores de células germinativas.

Em relação às pacientes com carcinoma inicial dos ovários, a presença de invasão linfonodal nos relatos da literatura variou de 10% a 19% (KNAPP & FRIEDMAN, 1974; PIVER et al., 1978; LANG, 1994).

Entretanto, alguns autores consideram que o estadiamento cirúrgico sistemático não altera o prognóstico e assim poderia não se justificar (FINN et al., 1992).

Pelo pequeno número de casos com doença restrita aos ovários e linfonodos positivos deste nosso estudo, não podemos avaliar os fatores tumorais relacionados à esta invasão. Outros autores como PIVER et al. (1978) e LANG (1994) também não o fizeram. Concordamos que a

linfadenectomia retroperitoneal deva ser realizada de rotina nas pacientes com tumores epiteliais macroscopicamente restritos aos ovários, mesmo considerando a morbidade cirúrgica e uma eventual segunda laparotomia (RUBIN et al., 1992; SCHILDER & YOUNG, 1992; TROPE & MAKAR, 1992; LANG, 1994).

As pacientes com tumores germinativos apresentavam um alto percentual de metástases nos linfonodos retroperitoneais, mesmo quando macroscopicamente insuspeitos. Atualmente, a quimioterapia é o tratamento de eleição para as pacientes com doença extra-ovariana e esta conduta reforça que a linfadenectomia é imprescindível nestes casos, principalmente, nos disgerminomas que, em nosso estudo, apresentaram 75% de invasão, embora o número de casos seja pequeno e não permita uma conclusão definitiva. Assim como é justificável preservar o útero, com o anexo contralateral, em pacientes com prole incompleta e tumor restrito a um ovário, a linfadenectomia é indispensável para o correto estadiamento (DISAIA & CREASMAN, 1989; RUSSELL & BANNATYNE, 1989; WILLIAMS, 1992).

Em relação à neoplasia maligna epitelial, particularizando algumas características da paciente, como idade e características da doença,

como bilateralidade e extensão macroscópica extra-ovariana, observamos que estas situações correlacionaram-se com a presença de metástase linfonodal.

As pacientes jovens mantiveram uma tendência em apresentar uma maior frequência de invasão linfonodal, que aparece significativa apenas no primeiro modelo da análise múltipla. Acreditamos que a idade por si não seja um fator indicativo independente da invasão linfonodal. Entretanto os procedimentos cirúrgicos radicais, principalmente para estadiamento, são mais facilmente aceitos e realizados em paciente com boas condições clínicas, que favorecem tanto a cirurgia como o suporte anestésico e de pré e pós-operatório

Quando avaliamos apenas os tumores epiteliais, o tipo histológico não interferiu na invasão linfonodal. Apesar de haver um pior prognóstico para certos tipos de carcinoma, como os de células claras quando apresentam a doença em estádios iniciais, há um consenso atual que o subtipo histológico não é um fator prognóstico independente (PULS et al., 1992; WATKIN, SILVA, GERSHENSON, 1992).

Quanto ao grau histológico do tumor, é discutível sua relação com a disseminação linfonodal (SORBE et al., 1982). Não encontramos metástases linfonodais nos tumores de baixo grau de malignidade ou "borderline". A disseminação deste tipo de tumor pode ocorrer simplesmente através da eliminação de células a partir do tumor primário, que crescem sem invadir o estroma, embora em alguns casos a evolução da doença poderá levar ao acometimento de órgãos abdominais e metástases à distância (SEGAL & HART, 1992; ANDRADE et al., 1996). Apesar dos resultados que encontramos, poderíamos sugerir linfadenectomia rotineira se considerarmos que, em alguns casos, estes tipos de tumores podem apresentar-se com alto grau de invasividade histológica (SEGAL & HART, 1992).

Por outro lado foi surpreendente, em nossa casuística a alta frequência de invasão linfonodal nos tumores bem diferenciados (GI), que são geralmente descritos como de bom prognóstico e associados a estádios iniciais da doença. Se a indicação da linfadenectomia fosse baseada exclusivamente neste critério teríamos cerca de 25% dos casos sub-estadiados e inadequadamente tratados (LANG, 1994).

Esperávamos também, que os tumores indiferenciados (GIII), apresentassem uma invasão linfonodal significativamente maior devido à sua agressividade biológica, o que não ocorreu, talvez por encontrarem-se freqüentemente relacionados com doença irresssecável ou com cirurgia “sub-ótima”, onde a linfadenectomia normalmente não é realizada.

A invasão linfonodal retroperitoneal foi igual nos tumores do anexo direito e esquerdo e embora tenha sido mais freqüente nos tumores bilaterais, essa diferença não foi significativa. A maior drenagem linfática do ovário ascende bilateralmente ao longo dos vasos sangüíneos ovarianos indo terminar nos linfonodos da região paraórtica, entre a bifurcação da aorta e os pedículos dos vasos renais. A segunda rota de drenagem linfática, menos comum, terminam nos linfonodos da íliaca externa e hipogástricos. Essa rede linfática de drenagem permite anastomoses de um lado a outro, formando um fino plexo linfático. Assim, é necessário avaliar toda a cadeia linfonodal retroperitoneal independente do lado do tumor (FELDMAN & KNAPP, 1974; FISHER & YOUNG, 1977; BURGHARDT et al., 1991; SPIRTOS et al., 1995).

Na nossa casuística, a invasão linfonodal foi maior nas pacientes que apresentavam células neoplásicas no líquido peritoneal, embora esta

diferença não atingisse significância de 5%. Este resultado é semelhante ao trabalho de TSURUCHI et al. (1993) que encontraram 37% de invasão linfonodal paraórtica nas pacientes com células malignas na citologia peritoneal e de apenas 8% naquelas com citologia negativa.

Já a ascite não se mostrou associada com a presença de metástases nos linfonodos. Sabe-se que a presença de ascite na paciente portadora de neoplasia ovariana pode ser devida a várias causas. Há um aumento da permeabilidade capilar devido a lesões do endotélio vascular e aumento da pressão intravenosa devido a processos obstrutivos locais que resultam na elevação da pressão da microcirculação ou diminuição da reabsorção dos fluidos abdominais; Também a hipoalbuminemia, leva a uma diminuição da pressão oncótica e a obstrução dos vasos linfáticos diafragmáticos, principalmente nas neoplasias malignas. Assim, a presença de ascite não está necessariamente associada com presença de doença extra-ovariana intra ou retroperitoneal (FELDMAN & KNAPP, 1974; MAUCH & ULTMANN, 1982; MATTOS, 1994).

A extensão da doença extra-ovariana macroscópica foi o único fator que se manteve correlacionado com a invasão linfonodal retroperitoneal em todos os modelos estatísticos utilizados nesta análise. Este resultado

é concordante com a literatura que mostra uma associação direta entre a disseminação intraperitoneal e a invasão linfática, ocorrendo uma maior frequência de metastase linfonodal retroperitoneal nos estádios mais avançados (TSURUCHI, et al., 1993; SPIRTOS et al., 1995). Nos casos de doença irressecável, em que os linfonodos não foram avaliados, podemos supor que a taxa de invasão neoplásica seja ainda maior.

Uma questão importante a ser discutida é a necessidade em se realizar a linfadenectomia retroperitoneal nas pacientes com doença macroscopicamente avançada. Quando a ressecção dos linfonodos objetiva citorredução para melhor atuação da terapia antitumoral, os autores são concordantes em realizar o procedimento (ALLEN & GRANT, 1992; RUBIN, 1992). Entretanto, naquelas pacientes com doença intraperitoneal avançada - IIIc - porém ressecável, com linfonodos normais à palpação, a linfadenectomia não acrescenta informações substanciais para o estadiamento e é questionável o papel terapêutico da ressecção cirúrgica de metástases linfonodais microscópicas (SPIRTOS, 1994). Por outro lado, sabemos que a invasão linfonodal é um fator independente de prognóstico nas pacientes com doença macroscopicamente avançada, sendo a evolução pior quando há invasão

linfonodal (CHEN, 1987). Assim, o conhecimento do estado linfonodal passa a ser importante na avaliação das pacientes após a quimioterapia, pois a permanência da doença ou a recidiva podem ocorrer no retroperitônio, que deve ser também avaliado na cirurgia de revisão (CHEN, 1987).

Poder-se-ia criticar que por ser um estudo retrospectivo, não haveria uniformidade cirúrgica em todos os casos. À medida em que a linfadenectomia paraórtica foi sendo introduzida na rotina de nosso serviço, cada vez mais a técnica foi sendo aprimorada. O número de linfonodos retirados para análise histológica, varia entre as pacientes e cirurgiões. Há um consenso na literatura de que cirurgia de estadiamento para o câncer de ovário deve ser realizada por um cirurgião onco-ginecológico treinado, principalmente nos casos de doença avançada (KOLBENSTVEDT & KOLSTAD, 1976; SKINNER et al., 1983; MAYER et al., 1992; EISENKOP et al., 1992; BENEDETTI-PANICI et al., 1994).

Convém lembrar porém, que como estamos incluindo casos iniciais com ressecção linfonodal incompleta, sua correção estatística elevaria os números de invasão linfonodal, justificando ainda mais a necessidade do procedimento.

É importante ressaltar que o estadiamento correto do câncer do ovário pode influenciar diretamente a terapêutica. No nosso serviço, pacientes com doença em estádios I e II são submetidas à quimioterapia antitumoral e após o término desta, são consideradas tratadas. Algumas com tumores bem diferenciados ou de baixo potencial maligno e restrita a um ovário são tratadas apenas cirurgicamente. Já as pacientes com invasão linfonodal recebem quimioterapia e, se clinicamente livre de doença, são submetidas à cirurgia de revisão com avaliação da cavidade abdominal e do retroperitônio. Caso seja verificada a presença de doença residual o paciente receberá um tratamento de segunda linha e se a cirurgia for negativa faz-se um reforço terapêutico com as drogas previamente utilizadas.

Concluimos com estes resultados que, a invasão linfonodal é extremamente elevada nos tumores de células germinativas e que para os tumores epiteliais, excluindo-se a extensão macroscópica extra-ovariana da doença, nenhuma das variáveis estudadas esteve significativamente correlacionada com a disseminação da neoplasia para as cadeias linfáticas de drenagem. Mesmo quando a doença estava aparentemente restrita aos ovários, a invasão linfonodal foi encontrada em 13% dos

casos de tumores epiteliais e 43% dos tumores de células germinativas, fato indicativo de necessidade da linfadenectomia retroperitoneal, procedimento que exige uma equipe habilitada e somente possível de ser realizada em serviços de atenção terciária, onde deve ser preconizada como procedimento de rotina.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- 6. 1.** Os linfonodos retroperitoneais estavam invadidos pela neoplasia em 22% dos tumores epiteliais e 53% dos tumores de células germinativas.
- 6. 2.** A proporção de pacientes com doença macroscópica restrita aos ovários que apresentavam linfonodos comprometidos, foi significativamente maior nos tumores de células germinativas (43%) quando comparadas com aquelas com neoplasia epiteliais (13%).
- 6.3.** As pacientes com idade inferior a 45 anos apresentaram uma maior frequência de invasão linfonodal, embora não significativa em todos os modelos estatísticos.
- 6.4.** O tipo e grau histológico não correlacionaram-se com a invasão linfonodal, nas pacientes com neoplasia epitelial. Nos tumores de baixo potencial de malignidade -"borderline"- não observamos invasão linfonodal.
- 6.5.** Nas pacientes com neoplasias epiteliais, o tamanho do tumor primário e ascite não se correlacionaram com a invasão linfonodal. A

bilateralidade e a presença de células malignas na citologia peritoneal estiveram associadas com uma maior frequência de invasão linfonodal, embora não significativa, em todos os modelos estatísticos utilizados. Já a extensão macroscópica abdominal da doença esteve sempre significativamente associada com a invasão linfonodal.

ANEXOS



7. ANEXOS

1. ANEXO 1.

Lista das pacientes estudadas

P a c.	I d a d e	Es ta di a m.	Pa to ló gi co	Tipo His to ló gi co	Grau His to ló gi co	L a d o	Ta ma nho do tumor	Ci to lo gi a	Pe ri to ne al	A s c i t e	Doença Macrosc. Extra Ovariana	Doença Ma cros c.	Lin fo no dos Pélvicos	Lin fo no dos Para Aórticos
1	57	1b	end	3	d/e	< 10	-	-	-	-	-	-	0/6	nr
2	66	1a	end	2	d	18	-	+	-	-	-	-	0/3	nr
3	56	1a	end	1	e	9	nr	-	-	-	-	-	0/?	0/?
4	34	3c	ser	bor	d/e	15	nr	+	-	+	+adb	+	0/?	nr
5	28	3c	muc	1	d/e	7	+	-	-	-	-	-	1/1	nr
6	24	3c	ser	1	d/e	< 10	-	-	-	+	+abd	+	7/16	5/7
7	37	1a	muc	1	e	30	nr	-	-	-	-	-	0/2	0/2
8	28	1a	mis	1	e	< 10	-	-	-	-	-	-	0/?	0/?
9	69	3c	ser	1	d/e	?	+	-	-	+	+abd	+	0/6	0/3
10	60	1a	muc	2	e	< 10	-	+	-	-	-	-	0/14	nr
11	49	1a	ind	3	e	5	nr	-	-	-	-	-	0/?	0/?
12	73	3c	ind	3	d/e	25	nr	+	-	+	+	-	0/?	0/?
13	74	1a	mis	1	e	21	-	-	-	-	-	-	0/3	0/2
14	51	1c	ser	1	d	9	-	-	-	-	-	-	0/19	0/4
15	42	1a	muc	bord	e	13	-	+	-	-	-	-	0/11	0/1
16	69	3b	ser	2	d/e	12	-	+	-	+	+ (< 2cm)abd	+	0/19	0/6
17	59	1a	cla	2	d	17	-	+	-	-	-	-	0/9	0/9
18	50	1a	ser	2	e	15	nr	-	-	-	-	-	0/5	0/3
19	60	3c	muc	1	d	15	-	-	-	+	+abd	+	0/?	0/?
20	50	1c	cla	2	d	< 10	-	-	-	-	-	-	0/?	0/?
21	52	3c	ind	3	d	> 10	nr	-	-	-	+pelv	+	0/7	6/10
22	52	1a	muc	bor	d	6	nr	-	-	-	-	-	0/?	0/?
23	53	1a	muc	1	e	30	-	-	-	-	-	-	0/8	0/4
24	46	3b	ser	2	d/e	15	+	-	-	+	+abd	+	0/10	0/7
25	48	3c	ind	3	e	25	-	+	-	+	+	+	nr	2/2
26	51	1a	ser	bor	d	7	-	-	-	-	-	-	0/15	0/10
27	41	1a	muc	3	d	19	-	-	-	-	-	-	0/?	0/?
28	53	1c	muc	bord	d/e	8	nr	-	-	-	-	-	0/5	nr
29	52	1c	ser	2	e	30	+	+	-	-	-	-	0/3	nr
30	62	1a	muc	2	d	15	nr	-	-	-	-	-	0/4	0/1
31	63	1a	ser	2	d	12	-	-	-	-	-	-	0/12	0/12
32	56	1a	ind	2	d	6	-	-	-	-	-	-	0/6	0/?
33	62	1a	cla	2	e	21	nr	-	-	-	-	-	0/4	nr
34	54	1c	ind	3	e	14	+	-	-	-	-	-	0/6	0/1
35	52	1a	mis	2	e	8	nr	-	-	-	-	-	0/?	0/?
36	52	3c	ser	2	d/e	12	+	-	-	-	+abd	+	+/?	+/?
37	46	3c	ser	2	d	30	nr	-	-	-	+abd	+	nr	+/?
38	49	1a	muc	bord	e	12	nr	-	-	-	-	-	0/?	0/?
39	73	3c	end	2	d/e	18	-	-	-	-	-	-	0/?	+/?
40	47	1a	ser	bord	e	12	-	-	-	-	-	-	0/?	0/?
41	39	1a	ser	2	d	8	nr	-	-	-	-	-	0/7	0/2
42	40	1a	ser	2	e	17	nr	-	-	-	-	-	0/?	0/?
43	59	2a	ser	2	d/e	8	-	-	-	-	-	+ pe	0/4	0/12
44	53	1a	cla	2	e	17	nr	-	-	-	-	-	0/4	nr
45	45	2b	ser	3	d/e	12	-	-	-	-	+ sigm	+	0/?	0/?
46	33	3c	ser	1	e	19	-	-	-	-	-	-	2/16	3/7

P a c.	I d a d e	Es ta di a m.	Pa to ló gi co	Tipo His to ló gi co	Grau His to ló gi co	L a d o	Ta ma nho do tumor	Ci to lo gi a	Pe ri to ne al	A s c i t e	Doença Macrosc. Extra Ovariana	Doença Ma crosc. c.	Lin fo no dos Pélvicos	Lin fo no dos Para Aórticos
47	56	1a	muc	bord	e	20	-	+	-	-	-	-	0/?	0/?
48	41	1c	end	3	e	10	-	-	-	-	-	-	0/8	nr
49	32	2c	ser	2	d/e	< 10	+	-	-	-	+ tro	-	0/?	0/?
50	59	3c	ser	2	d/e	20	nr	-	-	-	+abd	+	0/?	0/?
51	73	1b	ser	3	d/e	12	nr	-	-	-	-	-	0/2	nr
52	51	3c	muc	2	d/e	10	+	+	+	+	+	+	0/5	2/6
53	68	2b	muc	bord	d/e	< 10	nr	+	-	+	-	+ par	0/?	0/?
54	32	1b	ser	2	d/e	8	nr	+	-	-	-	-	0/17	0/22
55	22	1a	muc	bord	e	< 10	-	-	-	-	-	-	0/8	0/5
56	64	3c	ind	3	d	12	nr	+	-	-	-	-	0/6	3/9
57	48	1a	ser	2	e	< 10	-	-	-	-	-	-	0/13	0/3
58	50	3c	end	2	d	9	nr	-	-	-	-	-	1/7	0/16
59	58	1c	muc	1	e	20	nr	-	-	-	-	-	0/11	0/3
60	25	1c	muc	1	d	> 10	nr	-	-	-	-	-	0/13	0/2
61	61	3c	ser	3	d/e	> 10	nr	+	-	-	+abd	+	0/15	nr
62	41	1c	mist	1	d/e	> 10	+	-	-	-	-	-	0/8	0/3
63	41	3c	ind	3	e	> 10	nr	-	-	-	+abd	+	0/14	0/1
64	43	3c	ser	3	e	15	+	+	+	+	+abd	+	2/14	0/3
65	54	3c	mist	3	d/e	14	-	+	+	+	+abd	+	2/22	0/32
66	20	1a	muc	bord	e	> 10	-	-	-	-	-	-	0/8	0/18
67	30	3c	ser	3	e	8	+	+	+	+	+abd	+	4/4	nr
68	46	4pl	ser	2	d	11	-	+	+	+	+	+	0/6	0/2
69	47	3c	ind	3	e	15	-	+	+	+	+abd	+	0/18	0/2
70	70	3c	ser	1	e	> 10	nr	+	+	+	+abd	+	0/17	0/7
71	68	1a	ser	3	d	20	-	-	-	-	-	-	0/27	0/5
72	59	1a	muc	1	d/e	20	-	-	-	-	-	-	0/6	0/3
73	57	3c	ser	3	e	24	nr	-	-	-	-	-	1/15	0/9
74	40	3c	muc	1	d	8	-	+	+	+	+abd	+	0/20	0/16
75	42	1a	muc	2	d	> 10	-	-	-	-	-	-	0/7	0/1
76	44	1a	muc	bord	e	15	nr	-	-	-	-	-	0/2	0/17
77	23	3c	ser	1	e	> 10	-	-	-	-	-	-	1/8	0/5
78	16	1a	saco vit	-	d	15	nr	-	-	-	-	-	0/11	0/5
79	15	3c	saco vit	-	d/e	20	nr	+	+	+	+	+	+/?	0/?
80	16	1a	emb mis	-	d	20	nr	-	-	-	-	-	0/?	0/?
81	29	3a	ter	3	d/e	> 10	-	-	-	-	-	+ab	nr	0/4
82	34	4 pul	seio end	-	d/e	20	nr	+	+	+	-	-	0/?	0/?
83	16	1a	emb mis	-	d	?	-	-	-	-	-	-	0/8	0/4
84	19	3c	emb mis	-	d	11	-	-	-	-	-	-	0/8	2/2
85	22	3c	disg	-	d	12	-	-	-	-	-	-	nr	1/1
86	17	3c	disg	-	d	15	-	-	-	-	-	-	0/11	1/4
87	26	3c	disg	-	e	9	nr	-	-	-	-	-	0/9	1/7
88	25	3c	disg	-	d	10	-	?	-	-	-	-	nr	2/2
89	18	1a	disg	-	d	< 10	nr	-	-	-	-	-	0/4	nr
90	16	3c	disg	-	d/e	13	nr	+	+	+	+	+	1/9	1/1
91	21	1b	disg	-	d/e	21	-	-	-	-	-	-	0/?	0/?
92	26	3c	disg	-	d	?	+	-	-	-	+abd	+	7/7	0/2

2. ANEXO 2.

Ficha para o estudo da invasão linfonodal em câncer ovariano.

1.Caso: ☐ ☐ ☐

2.Nome da paciente: _____ HC:

3.Idade: ☐ ☐

4.1.Cirurgia realizada: _____

4.2.Data: ☐ ☐ - ☐ ☐ - ☐ ☐

5.Estádio patológico: _____

6.Tipo histológico do tumor: _____

7.Grau histológico do tumor: _____

8.Lateralidade: ☐ direito ☐ esquerdo ☐ bilateral

9.Tamanho do tumor: _____ cm

10.Citologia peritoneal: ☐ positiva ☐ negativa ☐ não realizadas

11.Ascite: ☐ presente ☐ ausente

12.Implantes: Macroscópicos ☐ s ☐ n

Microscópicos ☐ s ☐ n

13.Invasão linfonodal: paraórtica ☐ pélvica ☐ ambas ☐

SUMMARY

8. SUMMARY

The purpose of this clinical retrospective study was to analyse the diagnostic importance of retroperitoneal lymphadenectomy in patients with ovarian cancer submitted to surgical staging, and in epithelial neoplasia, correlated the invasion with some characteristics of the patients, the tumor and the disease. The data of Ninety-two patients with ovarian cancer was submitted to laparotomy with retroperitoneal lymphadenectomy in the Center of Integral Attention to Women's Health between January 1990 to May 1996 was analised. Lymph nodes were invaded by neoplasia in 17 (22%) of patients with epithelial cancer - 7 paraortic, 7 pelvic and 3 both - and in 8 (53%) of germinative tumor - 5 paraortic, 2 pelvic and 1 both. The lymphonodes metastases was significantly higher in germinative tumor compared with epithelial tumor. The prevalence of lymph node invasion in patients with macroscopic disease limited to one or both ovary was 13% in epithelial cancer and 42% in patients with germinative tumor, and this difference was estatistically significant. In patients with epithelial neoplasia, age, hystologic type and grade, size of primary tumor, bilaterality and malignant cells in peritoneal cytology was not associated with lymph node metastases. The abdominal macroscopic extension of disease was significantly associated with lymph node invasion. We concluded that the retroperitoneal lymphadenectomy need to be done in all patients with epithelial and germinative cell tumor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

- ALLEN, D.G. & GRANT, P.T. - Maximum effort in the management of ovarian cancer, including pelvic and para-aortic lymphadenectomy. **Aust.NZ J. Obstet. Gynaecol.**, 32:1-50, 1992.
- ANDRADE, J.M.; LLORACH-VELLUDO, M.A.; COSISKI MARANA, H.R.; MURTA, E.F.C.; COUTO, A.L.F.; BIGHETTI, S. - Tumores de ovário de malignidade limítrofe. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, 18:665, 1996.
- AVERETTE, H.E.; DONATO, D.M.; LOVECCHIO, J.L.; SEVIN, B.U. - Surgical staging of gynecologic malignancies. **Cancer**, 60:2010-20, 1987.
- BAGLEY, C.M.; YOUNG, R.C.; SCHEIN, P.S.; CHABNER, B.A.; DeVITA, V.T. - Ovarian carcinoma metastatic to the diaphragm - frequently undiagnosed at laparotomy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 116:397-400, 1973.

* Herani, M.LG. - Normas para apresentação de dissertações e teses. São Paulo, Bireme, 1991. 45p.

BENEDETTI-PANICI, P.; MANESCHI, F.; SCAMBIA, G.; GREGGI, S.;
MANCUSO, S. - Anatomic abnormalities of the retroperitoneum
encountered during aortic and pelvic lymphadenectomy. **Am. J.**
Obstet. Gynecol., 170:111-6, 1994.

BERGMAN, F.: Carcinoma of the ovary: clinicopathological study of 86
autopsied cases with special reference to mode of spread. **Acta**
Obstet Gynecol Scand., 45:211-231, 1966.

BEREK, J.S. & HACKER, N.G. - Practical Gynecologic Oncology.
Williams & Wilkins, Ed. Revinter, 1992.

BICHEL, P. & JAKOBSEN, A. - A new histologic grading index in
ovarian carcinoma. **Int. J. Gynecol. Pathol.**, 8:147-55, 1989.

BRINKHUIS, M.; MEIJER, G.A.; BAAK, P.A. - An evaluation of prognostic
factors in advanced ovarian cancer. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Repr.**
Biol., 63:115-24, 1995.

BURGHARDT, E.; PICHEL, H.; LAHOUSEN, M.; STETTNER, H. - Pelvic
lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. **Am. J.**
Obstet. Gynecol., 155:315-9, 1986.

- BURGHARDT, E.; GIRARDI, F.; LAHOUSEN, M.; TAMUSSINO, K.; STETTNER, H. Patterns of pelvic and para-aortic lymph node involvement in ovarian cancer. **Gynecol. Oncol.**; **40**:103-6, 1991.
- CHEN, S.S. & LEE, L. - Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. **Gynecol. Oncol.**, **16**:95-100, 1983.
- CHEN, S.S. - Survival of ovarian carcinoma with or without lymph node metastasis. **Gynecol. Oncol.**, **27**:368-72, 1987.
- CRAMER, D.W. & CUTLER, S.J. - Incidence and histopathology of malignancies of the female genital organs in the United States. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **118**:443-6, 1974.
- CREASMAN, W.T.; ABU-GHAZALEH, S.; SCHIMIDT, H.J. - Retroperitoneal metastatic spread of ovarian cancer. **Gynecol. Oncol.**, **6**:447-51, 1978.
- DERCHAIN, S.F.M.; TREVISAN, M.A.S.; OLIVEIRA, R.L.C.; MAMPRIM, C.C. - Citologia peritoneal em pacientes com neoplasias ginecológicas. **J. Bras. Ginecol.**, **102**:135-40, 1992.

DERCHAIN, S.F.M.; BARBOSA, S.B.; GARCIA, A.C.; VERDIANI, L.A.;
ROSA, T.C.M. - Linfadenectomia retroperitoneal na carcinoma de
ovário. Avaliação da técnica cirúrgica e morbidade. **Ginecol. Oncol.**,
3:48-50, 1994.

DISAIA, P.J. & CREASMAN, W.T. -germ cell, stromal, and other ovarian
tumors. In: DiSAIA, P.J. & CREASMAN, W.T.- **Clinical gynecologic
oncology**. 3.ed. St. Louis. Washington, DC. Toronto, C.V. Moosby
Company, 1989. p.417-449.

EISENKOP, S.M.; SPIRTOS, N.M.; MONTAG, T.W.; NALICK, R.H.;
WANG, H.J. - The impact of subspecialty training on the management
of advanced ovarian cancer. **Gynecol. Oncol.**, 47:203-9, 1992.

FELDMAN, G.B. & KNAPP, R.C. - Lymphatic drainage of the peritoneal
cavity and its significance in ovarian cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**,
119:991-4, 1974.

FIGO - INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND
OBSTETRICS. Classification and staging of malignant tumours in the
female pelvis. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, 50:1-7, 1971.

FIGO - INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS. Committee. Staging announcement. **Gynecol. Oncol.**, **25**:383, 1986.

FIGO - INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS: Changes in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **156**:263-4, 1987.

FINN, C.B.; LUESLEY, D.M.; BUXTON, E.J.; BLACKLEDGE, G.R.; KELLY, K.; DUNN, J.A.; WILSON, S. - Is stage epithelial ovarian cancer overtreated both surgically and systemically? Results of a five-year cancer registry review. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **99**:54-8, 1992.

FISHER, R.I. & YOUNG, R.C. - Advances in the staging and treatment of ovarian cancer. **Cancer**, **39**:967-72, 1977.

GOLDBERG, G.L.; SCHEINER, J.; FRIEDMAN, A.; O'HANLAN, K.A.; DAVIDSON, S.A.; RUNOWICZ, C.D. - Lymph node sampling in patients with epithelial ovarian carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, **47**:143-5, 1992.

HACKER, N.F.; BEREK, J.S.; LAGASSE, L.D.; NIEBERG, R.K.; ELASHOFF, R.M. - Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. **Obstet. Gynecol.**, **61**:413-20, 1983.

HAAPASALO, H.; COLLAN, Y.; SEPPÄ, A.; GIDLUND, A.L.; ATKIN, N.B.;
PESONEN, E. - Prognostic value of ovarian carcinoma grading
methods - a method comparison study. **Histopathology**, 16:1-7,
1990.

HUNTER, R.W.; DIPMATHSTAT, A.; SOUTTER, W.P. - Meta-analysis of
surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive
surgery an independent determinant of prognosis? **Am. J. Obstet.**
Gynecol., 166:504-11, 1992.

KNAPP, R.C. & FRIEDMAN, E.A.- Aortic lymph node metastases in early
ovarian cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 119:1013-7, 1974.

KOLBENSTVEDT, A. & KOLSTAD, P. - The difficulties of complete pelvic
lymph node dissection in radical hysterectomy for carcinoma of the
cervix. **Gynecol. Oncol.**; 4:244-54, 1976.

LANG, J.H. - Lymph node metastasis in stage I ovarian carcinoma. **Chin.**
Med. J.; 107:643-7, 1994.

MATTOS, A.A. - **Ascite**. 1.ed. São Paulo, Fundo Editorial BYK, 1994,
173p.

MAUCH, P.M. & ULTMANN, J.E. - **Treatment of malignant ascites**. In: DeVITA Jr, V.T.; HELLMANs.; ROSENBERG, S.A. (eds). - **Cancer: Principles and practice in oncology**. 2.ed. Philadelphia. Toronto, J.B. Lippincott Company, 1982. p. 2150-3.

MAYER, A.R.; CHAMBERS, S.K.; GRAVES, E.; HOLM, C.; TSENG, P.C.; NELSON, B.E.; SCHWARTZ, P.E. - **Ovarian cancer staging: does it require a gynecologic oncologist?** **Gynecol. Oncol.**; **47:223-7**, 1992.

PIVER, M.S. & BARLOW, J.J. - **Para-aortic lymphadenectomy, aortic node biopsy, and aortic lymphangiography in staging patients with advanced cervical cancer**. **Cancer**, **32:367-70**, 1973.

PIVER, M.S., BARLOW, J.J., LELE, N.B.: **Incidence of sub-clinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma**. **Obstet Gynecol** **52:100-104**, 1978.

PULS, L.E.; POWELL, D.E.; DePRIEST, P.D.; GALLION, H.H.; HUNTER, J.E.; KRYSCIO, R.J.; VAN NAGELL, J.R. - **Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma**. **Gynecol. Oncol.**, **47:53-7**, 1992.

QUERLEU, D. & LeBLANC, E. - **Laparoscopic infrarenal paraaortic lymph node dissection for restaging of carcinoma of the ovary or Fallopian tube**. **Cancer**, **73:1467-71**, 1994.

- QUERLEU, D.; LeBLANC, E.; CASTELAIN, B.; ELHAGE, A.-
Lymphadénectomie pelvienne et para-aortique coelioscopique.
Chirurgie, 119:208-11, 1993/94.
- REICH, H.; McGLYNN, F.; WILKIE, W. - Laparoscopic management of
stage I ovarian cancer. A case report. **J. Reprod. Med.**, 35:601-5,
1990.
- ROSAI, J. - Gross techniques in surgical pathology. In: ROSAI, J. -
Ackerman's surgical pathology. 8.ed. St. Louis, Mosby, 1995. p.13-
28.
- RUBIN, S.C. - Surgery for ovarian cancer. **Hematol. Oncol. Clin. North
Am.**, 6:851-65, 1992.
- RUSSELL, P. & BANNATYNE, P.M.: **Surgycal Pathology of the ovary**,
Edimburgh, Churchill. Livingstone, 1989. p.38-465.
- SCHILDER, R.J. & YOUNG, R.C. - Management of early stage ovarian
cancer. **Hemathol. Oncol. Clin. North Am.**, 6:867-77, 1992.
- SEGAL, G.H. & HART, W.R. - Ovarian serous tumors of low malignant
potential (serous Borderline tumors). The relationship of exophytic
surface tumor to peritoneal "implants". **Am. J. Surg. Pathol.**, 16:577-
83, 1992.

SEROV, S.F. & SCULLY, R.E. - Histological typing of ovarian tumours.
World Health Organization, 37-41, 1973.

SKINNER, D.G.; MELAMUD, A.; LIESKOVSKY, G. - Complications of
thoracoabdominal retroperitoneal lymph node dissection. **J. Urol.**,
127:1107-10, 1983.

SOARES, J.F. & BARTMANN, F.C. - **Introdução aos métodos
estatísticos em oncologia**. Belo Horizonte, Sociedade de Oncologia
Clínica, 1985. 99p.

SORBE, B.; FRANKENDAL, B.O.; VERESS, B. - Importance of histologic
grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. **Obstet.**
Gynecol., **59**:576-82, 1982.

SOUEN, J.S.; FILASSI, J.R.; MISUMOTO, N.H.Y. - Recentes avanços na
terapêutica do câncer ginecológico. **Ovário - Parte IV. Femina**,
(junho):440-4, 1991.

SPIRTOS, N.M.; GROSS, G.M.; FREDDO, J.L.; BALLON, S.C. -
Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: The
impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. **Gynecol. Oncol.**,
56:345-52, 1995.

SWENERTON, K.D. - Prognostic in ovarian cancer. Their significance in treatment planning. **Acta. Obstet. Gynecol. Scand.** 71(suppl.): 67-74, 1992.

TROPÉ, C. & MAKAR, A. - Unsettled questions regarding ovarian cancer. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, 71(suppl.):7-18, 1992.

TSURUCHI, N.; KAMURA, T.; TSUKAMOTO, N.; AKAZAWA, K.; SAITO, T.; KAKU, T.; TO, N.; NAKANO, H. - Relationship between paraaortic lymph node involvement and intraperitoneal spread in patients with ovarian cancer - a multivariate analysis. **Gynecol. Oncol.**, 49:51-5, 1993.

ULFERDER, H.: staging system for cancer at gynecologic sites. **Manual for staging of cancer**, 1978. p.94-7.

WATKIN, W.; SILVA, E.G.GERSHENSON, D.M. - Mucinous carcinoma of the ovary. Pathologic prognostic factors. **Cancer**, 69:208-12, 1992.

WILLIAMS, S.D. - Germ cell tumors. **Hematol. Clin. North Am.**, 6:967-74, 1992.

WU, P.C.; QU, J.Y.; LANG, J.H.; HUANG, R.L.; TANG, M.Y.; LIAN, L.J. - Lymph node metastasis of ovarian cancer: a preliminary survey of 74 cases of lymphadenectomy. **Am J Obstet Gynecol.** 155:1103-8, 1986.