

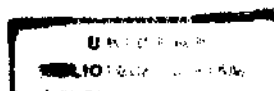
JOSÉ CARLOS CAMPOS TORRES

**ÍNDICE DE RISCO DE MALIGNIDADE ASSOCIANDO
CA 125, ULTRA-SONOGRAFIA E ESTADO MENSTRUAL
NO DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERATÓRIO
DE TUMORES PÉLVICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso
de Pós-Graduação em Medicina, área de
Tocoginecologia da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas
para obtenção do Título de Mestre em Medicina,
na área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. SOPHIE FRANÇOISE M. DERCHAIN
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. ANIBAL FAÚNDES

UNICAMP
1998



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	
V.	Ex.
IMPROB.	35697
PROC.	395/98
C	D
P	X
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	04/11/98
N.º (P)	

CM-00119306-4

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

T636i

Torres, José Carlos Campos

Índice de risco de malignidade associando CA125, ultra-sonografia e estado menstrual no diagnóstico pré-operatório de tumores pélvicos / José Carlos Campos Torres. Campinas, S.P.: [s.n.], 1998.

Orientadores: Sophie Françoise Mauricette Derchain, Aníbal Faúndes

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

1. Ovários - câncer. 2. Tumores - Diagnóstico. I Sophie Françoise Mauricette Derchain. II. Aníbal Faúndes. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Este exemplar corresponde à versão final da Dis
sertação de Mestrado do aluno JOSÉ CARLOS CAM
POS TORRES, apresentada ao Curso de Pós-Gradua
ção em Tocoginecologia da FCM/UNICAMP, para ob
tenção do Título de Mestre em Medicina, Área de
Tocoginecologia.

Campinas, 02 de outubro de 1998.

PROFA.DRA.SOPHIE FRANÇOISE M.DERCHAIN
ORIENTADORA

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: JOSÉ CARLOS CAMPOS TORRES

Orientador: Prof^a. Dr^a. SOPHIE FRANÇOISE M. DERCHAIN

Co-Orientador: Prof. Dr. ANIBAL FAÚNDES

Membros:

1.

Sep. e Der

2.

Ana

3.

José Carlos

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

Data: 02/10/98

Dedico esta Tese ...

À minha querida esposa Kátia, pelo seu amor, compreensão e incentivo, a cada instante.

À memória do meu pai, pelo exemplo de dedicação à família, companheirismo e labor, durante toda sua vida.

À minha mãe Ana, minha irmã Mara e meus irmãos, pelo carinho e incentivo.

Aos meus sogros João Aranha e Jeanette Aranha, pela dedicação, incentivos e ajuda em tantas circunstâncias.

À minha cunhada Dra. Vânia Aranha dos Santos, pelo apoio e pelas valiosas contribuições científicas.

*Dedico esta obra ao meu filho Rodrigo Aranha Torres e
minha esposa Kátia Regina Aranha Torres, motivos de
vida e alegria.*

Agradecimentos

À Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain, brilhante professora e sábia orientadora, cuja presença amiga e diretrizes seguras permitiram a elaboração deste trabalho. À estimada orientadora devo grande parte da minha formação. Seu exemplo é notório, não apenas na inquestionável capacidade técnica como também no carinho e dedicação que dispensa às suas pacientes.

Ao Prof. Dr. Anibal Faundes, pelo brilhantismo profissional e sabedoria ao ensinar, cuja orientação e diretrizes científicas muito contribuíram para a elaboração desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Jesus de Paula Carvalho e Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira, que por seus trabalhos científicos e brilhante trajetória profissional concederam-me a honra de integrar a Banca Examinadora desta dissertação de Mestrado.

À Dra. Aurea Abe Cairo, por ter participado da Banca de Qualificação para dissertação de Mestrado e pelas suas valiosas contribuições.

Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto, pelas muitas orientações, diretrizes e confiança que muito me incentivaram por todos estes anos na carreira profissional. Minha gratidão pelas contribuições ao desenvolvimento deste estudo.

Ao Prof. Dr. Gustavo Antonio de Souza e Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino, pela liderança científica e inestimável apoio.

Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, pela grande contribuição à lapidação desta dissertação.

À Dra. Maria Regina Machado Perrotti, jovem e brilhante mestre em tocoginecologia, pela importante contribuição durante o desenvolvimento desta pesquisa, na área de ultra-sonografia. Minha gratidão por todo o seu desprendimento.

À Profa. Dra. Ellen Hardy e Dra. Maria José Osis, pelos ensinamentos na área de metodologia de pesquisa

À Profa. Dra. Kazue Panetta, pelo seu constante incentivo e carinho em momentos fundamentais deste estudo.

Ao Dr. Emílio Francisco Marussi, Dr. Kleber Cursino de Andrade e Dr. Milton Bricola Filho, pelas contribuições na área de ultra-sonografia.

Ao Dr. César Cabello dos Santos pelo companheirismo e incentivos constantes.

Aos colegas do curso de Pós-Graduação, Jarbas, Ana Elisa, Sara, Beatriz, Andréa, Júlio e Gabriela, pelas contribuições a este trabalho e incentivos em todos os momentos do curso.

Ao amigo Dr. Luiz Antônio Verdiani, pelo companheirismo, incentivo e colaboração na fase de redação deste trabalho.

Ao amigo e brilhante estatístico Edson Zangiacomi Martinez, por todo seu labor árduo na análise estatística deste trabalho e seu destacado senso crítico e científico. Minha gratidão pela contribuição a esta obra.

Aos colegas Dr. Shigeki, Dr. Frederico e Dr. Julio Ferro, pela ajuda na coleta dos dados.

Aos funcionários do Ambulatório de Oncologia Genital, pela valiosa contribuição.

Às amigas Angela Morelato e Sônia, pela amizade e grande ajuda.

À amiga Nilvana Gomes Felipe Carmo e ao amigo Ricardo Pelicer, pelo carinho e incentivo no desenvolvimento deste trabalho, como na vida diária.

À amiga Sueli Chaves, pela ajuda prestimosa nas referências bibliográficas desta dissertação. À Maria do Rosário R. Zullo, pela arte-final caprichosa. À Karla Dias, pela tradução para o inglês e à Cylene Camargo, pela revisão do português.

Aos funcionários da ASTEC e amigos: Fernanda, Néder, Sueli Regina, William e Marisa, pelo apoio na revisão final deste trabalho.

Às pacientes, motivo maior desta profissão, pela infindável contribuição à Medicina. Meu carinho sincero, reconhecimento e gratidão.

*As aparências para a mente são de quatro tipos.
As coisas ou são o que parecem ser; ou não são,
nem parecem ser; ou são e não parecem ser; ou
não são, mas parecem ser. Posicionar-se
corretamente frente a todos esses casos é a tarefa
do homem sábio.*

Epictetus, Século II d.C.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

Resumo

1. Introdução	1
2. Objetivos.....	13
2.1. Objetivo Geral.....	13
2.2. Objetivos Específicos.....	13
3. Casuística e Métodos	15
3.1. Desenho do Estudo	15
3.2. Tamanho Amostral	16
3.3. Critérios e Procedimentos para Seleção dos Sujeitos	17
3.4. Variáveis	25
3.5. Determinação das Variáveis no Modelo Logístico	35
3.6. Análise Estatística	38
3.7. Instrumentos para Coleta de Dados	40
3.8. Coleta de Dados	40
3.9. Processamento dos Dados	41
3.10. Aspectos Éticos	42
4. Resultados	42
4.1. Características da População de Pacientes	42
4.2. Performance da dosagem sérica do CA 125, ultra-sonografia e estado menstrual, para detecção de malignidade de tumores pélvicos e identificação do melhor preditor individual de malignidade	46
4.3. Performance da melhor associação entre os testes e definição de um índice de risco de malignidade	56
4.4. Comparação da performance do IRM construído com a do melhor preditor individual de malignidade e a performance de outros índices descritos	61
4.5. Avaliação da influência do estadiamento e do tipo histológico sobre a performance da melhor associação entre os testes na determinação pré-operatória de malignidade de tumores pélvicos	65
5. Discussão	68
6. Conclusões	80
7. Summary	82
8. Referências Bibliográficas	84
9. Bibliografia de Normatizações	96
10. Anexos	97

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CA 125 – *Cancer Antigen 125*

CA 19/9 – *Cancer Antigen 19/9*

CA 50 – *Cancer Antigen 50*

CA 72-4 – *Cancer Antigen 72-4*

CAISM - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CEA –Antígeno Cárcino-Embrionário

cm- centímetro (s)

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria

FE – Faixa Etária

HC – Hospital de Clínicas

IC – Intervalo de confiança

IRM – Índice de Risco de Malignidade

LE – Lesão Ecográfica

M – Estado Menstrual

mHz - megaHertz

n - tamanho da amostra

OCA – *Ovarian Cancer Antigen*

p – p valor

SAS – *Statistical Analysis System*

U – estatística de Mann-Whitney

U/ml - Unidade(s) por mililitro

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

US – escore da Ultra-Sonografia

USA – Estados Unidos da América

χ^2 - Qui-Quadrado

VPN – valor preditivo negativo

VPP – valor preditivo positivo

Resumo

Resumo

O câncer de ovário é a principal preocupação ao se investigar um tumor pélvico. Os métodos habitualmente utilizados no diagnóstico pré-operatório: parâmetros clínicos- como a idade e o estado menstrual- a ultra-sonografia e o nível sérico do CA 125 apresentam limitações quanto à performance, ao serem usados com este objetivo. Para avaliar a performance da associação destes métodos foram estudadas 158 pacientes, portadoras de tumores pélvicos sem claras evidências de malignidade, atendidas no setor de Oncologia Genital e Patologia Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, no período de janeiro de 1996 a março de 1998. Utilizou-se uma análise de regressão múltipla, a partir dos dados da amostra, para identificar o peso de cada preditor individual na determinação da malignidade destes tumores, objetivando construir um escore para a ultra-sonografia e um índice de risco de malignidade. Este índice construído foi definido como a operação matemática: $US \times M \times CA\ 125$, onde US foi o escore da ultra-sonografia, definido neste estudo segundo os parâmetros sugestivos de malignidade e benignidade, M foi o estado menstrual

pontuado com um para pré-menopausa e três para pós-menopausa e CA 125 foi o valor bruto do nível sérico deste marcador. O CA 125 apresentou a melhor acurácia entre os preditores individuais (78%), seguido pelo escore da ultrasonografia (72%) e pelo estado menstrual (69%). O índice de risco de malignidade associou todos estes parâmetros e apresentou acurácia de 86%, a qual foi estatisticamente superior ao CA125 e aos índices de risco de malignidade descritos na literatura, quando estes foram aplicados à esta população. Concluiu-se que o índice de risco de malignidade definido neste estudo apresentou acurácia superior ao melhor preditor individual e aos índices descritos na literatura até o presente momento.

Introdução

1. Introdução

As lesões expansivas pélvicas em mulheres representam um sério problema diagnóstico para o ginecologista. Estes tumores, por estarem contidos no interior do abdome, surgem e crescem às ocultas, tanto para a percepção da doente como, em muitos casos, para detecção no exame ginecológico. Diversas questões relativas à origem e à natureza destes tumores exigem respostas do médico que se depara com o problema. Isto ocorre porque, na pélvis feminina, o sistema genital se encontra em íntima relação com estruturas do trato intestinal, do sistema urinário e do retroperitônio. Assim, o achado clínico de tumor pélvico conduz a um diagnóstico diferencial amplo: qual destes órgãos deu origem ao tumor pélvico em investigação? Este tumor é uma neoplasia maligna ou um processo expansivo benigno? Quando maligno, é primário da pélvis ou metastático de outro órgão? É de origem ginecológica ou não? Quando ginecológico, pode ser ovariano ou não? Se ovariano, é um tumor epitelial ou não? Seguramente, entre todas estas dúvidas, destaca-se a imediata preocupação com a neoplasia maligna do ovário, principal motivo de se investigar os tumores pélvicos.

O câncer de ovário é a terceira neoplasia maligna ginecológica mais freqüente em mulher e representa a principal causa de morte por tumores malignos do sistema genital nos países industrializados (GRANBERG, 1993; ZARCONE et al., 1997; GAJEWSKI, 1998). Estimativas publicadas pela *American Cancer Society*, mostraram que este tipo de câncer representou cerca de 26.000 novos casos, no ano de 1995, com cerca de 14.500 óbitos pela doença (CANCER STATISTICS, 1995). O mau prognóstico deve-se ao diagnóstico tardio, pois cerca de 70% dos casos são diagnosticados no estágio IIIc (FIGO, 1986), quando a mortalidade é de 70% em dois anos e 90% em cinco anos (MUÑOZ, HARLAN, TRIMBLE, 1997). O diagnóstico tardio deve-se à pobreza de sinais e sintomas precoces, diferindo daquilo que se observa em outros tumores malignos ginecológicos. Os principais sintomas são o aumento do volume do abdome e a dor abdominal, ambos relacionados à doença avançada (SOUEN & PINOTTI, 1992; DERCHAIN, 1995). Apenas 4% das mulheres com câncer de ovário têm o diagnóstico realizado em menos de três dias após o início dos sintomas, devido a uma cirurgia de emergência, sendo que, em geral, a média entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de sete a 12 semanas (GERSHENSON et al., 1996; WIKBORN, PETTERSSON, MOBERG, 1996; ABRÃO, COELHO, ABRÃO, 1997).

Por outro lado, é bem definido na literatura que o maior volume de tumor residual, pós-cirurgia primária, é um dos principais fatores de mau prognóstico. Uma cirurgia citorrredutora e de estadiamento adequada, realizada por cirurgião habilitado, em centros bem equipados, é fator decisivo no prognóstico e na terapêutica do câncer de ovário (HOSKINS, 1993).

Para reduzir a mortalidade pelo câncer de ovário, têm sido tentados vários métodos de rastreamento. Estudos do final da década anterior e início da atual, concentraram-se na tentativa de identificar um grupo de mulheres de maior risco para desenvolvimento da doença, procurando correlacionar este risco com os fatores genéticos, a fisiologia da ovulação, a produção e reposição hormonal e o modo de vida (TRIMBLE et al., 1991; CHEN et al., 1992; DALY et al., 1992; HANKINSON et al., 1992;). Entretanto, a falta de definição de um grupo de risco, associado ao alto custo dos métodos considerados de maior acurácia no diagnóstico, tornaram difícil estabelecer um programa de rastreamento. O exame físico, a citologia oncológica do líquido peritoneal obtido por punção aspirativa do fundo de saco vaginal, a ultrasonografia, ou o uso de marcadores tumorais sangüíneos, quando aplicados em populações assintomáticas com o intuito de diagnosticar precocemente o câncer de ovário, mostraram-se ineficazes e os casos diagnosticados, na sua maioria, se encontravam-se acima do estágio IIa (DIERNAN et al., 1987; CREASMAN & DiSAIA, 1991; EINHORN et al., 1992; COLLINS, BOURNE, CAMPBELL, 1989).

O exame físico da pélvis é o método mais antigo utilizado com este objetivo. No entanto, sua precisão não é suficiente para identificar a doença na sua fase inicial. GRAHAM, GRAHAM, SCHUELLER (1964), relatam que num estudo clássico conduzido com este objetivo, demonstrou-se que seriam necessários 10.000 exames clínicos da pélvis para se identificar uma mulher com neoplasia maligna. Outros métodos propedêuticos como citologia cervical

e culdocentese aspirativa com lavado peritoneal pélvico, chegaram a ser propostos, porém não demonstraram eficácia e quando negativos não excluíram malignidade (MUÑEZ, 1989). Por outro lado, utilizando métodos considerados mais sensíveis para rastrear o câncer de ovário, como a ultrassonografia e os marcadores tumorais, VanNAGELL et al. (1990) e EINHORN et al. (1992) demonstraram que para cada cirurgia realizada por neoplasia maligna, foram indicadas mais de 60 laparotomias por processos benignos. A partir desses resultados, estabeleceu-se que, atualmente, o rastreamento do câncer de ovário através da propedêutica armada é inviável economicamente, ineficaz do ponto de vista clínico e causa inúmeros problemas psicológicos para muitas mulheres sadias, apreensivas com a possibilidade de portarem uma neoplasia maligna (NIH, 1995; ROBINSON et al., 1997).

Como não se tem um programa de rastreamento eficaz, procura-se indicar a investigação cirúrgica dos processos expansivos da pélvis, quando identificados, visando a um diagnóstico do câncer de ovário o mais precoce possível. Apesar de se encontrar cerca de 40% de neoplasia maligna entre as laparotomias indicadas por suspeita de câncer de ovário, sabe-se que entre os processos benignos apenas cerca de 45% necessitariam de uma laparotomia (BEREK & BAST, 1995; CREASMAN & DiSAIA, 1997). A identificação de um tumor na pélvis feminina exige, portanto, que o ginecologista utilize critérios pré-operatórios para diferenciá-lo entre neoplasia maligna e processos expansivos benignos. Um dos fortes indicadores usados para detectar

malignidade de tumores pélvicos é a idade e o estado menstrual de pré e pós-menopausa (DiSILVESTO et al., 1997).

O câncer de ovário pode ocorrer em qualquer idade. Entretanto, é mais prevalente em mulheres com idade acima dos 40 anos, com pico de incidência em torno dos 60 . Apenas os tumores de células germinativas são mais freqüentes nas duas primeiras décadas da vida. Como os tumores epiteliais representam mais de 70% das neoplasias malignas do ovário, a neoplasia ocorre com maior freqüência após a menopausa (COLLINS et al., 1998). Por esta forte associação entre o estado menstrual e maior probabilidade de neoplasia maligna de ovário, este dado é o primeiro critério utilizado para diferenciar tumores pélvicos malignos e benignos.

Em relação à morfologia do tumor como critério de malignidade, a ultrasonografia é a propedêutica mais indicada. O primeiro relato de avaliação de órgãos pélvicos por imagem, utilizando o ultra-som, foi realizado por DONALD (1963). Desde então, o método tem se aprimorado possibilitando melhor visibilização de detalhes que contribuíram significativamente para melhorar sua acurácia na detecção de lesões pélvicas expansivas (GRANBERG, NORSTRÖM, WIKKLAND, 1990; SASSONE et al., 1991; GRANBERG, 1993). Atualmente, pode-se caracterizar com clareza os tumores pélvicos e a experiência acumulada na literatura médica possibilitou identificar as características relacionadas com a forma do tumor, que mais freqüentemente se associam com o diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna. A presença de papilas no interior de um

tumor cístico ou a presença de irregularidades na cápsula tumoral são alterações que classicamente indicam tumor maligno (MEIRE, FARRANT, GURRA, 1978; FLEISCHER, et al., 1990). Entretanto, a exclusão de malignidade nem sempre é fácil por este método. Descrições puramente morfológicas de um tumor pélvico têm se mostrado insuficientes no sentido de predizer, de maneira confiável, o risco de malignidade (GOLDSTEIN, 1996). Tornou-se, portanto, necessária a avaliação de outros métodos que permitissem estabelecer um diagnóstico diferencial destes tumores.

Um grande avanço foi a introdução da dosagem de marcadores tumorais na corrente sangüínea. O Antígeno Cárcino-Embrionário (CEA) é provavelmente o mais tradicional marcador tumoral em oncologia ginecológica; no entanto, sua sensibilidade e especificidade baixas limitam substancialmente seu uso nas neoplasias malignas mais freqüentes dos ovários, os carcinomas (NHOO & MACHAY, 1974; DiSAIA et al., 1975). Na busca de estabelecer um diagnóstico precoce do câncer de ovário, vários desses marcadores mensuráveis no soro têm sido estudados e testados ao longo das duas últimas décadas (BATTARCHARYA et al., 1982; TAGLIABUE et al., 1985; BAST, HUNTER, KNAPP, 1987; BOERMAN et al., 1990). Dentre esses se destacaram para neoplasia ginecológica: o CEA (DiSAIA et al., 1975); o Antígeno do Câncer Ovariano - OCA (BERKOWTZ et al., 1983); o Cárcino-Antígeno 19/9 - CA19/9 (BAST et al., 1984); o *Nebeltium Building/70K* – NB-70K (KNAUF et al., 1985); o Cárcino-Antígeno 50 - CA 50 e o Cárcino-Antígeno 72-4 - CA 72-4 (TACCONE, MAZZON, BELLI, 1991).

Mais recentemente, diversas outras substâncias foram identificadas e relacionadas com o risco, o diagnóstico e o seguimento do câncer de ovário: o inibidor da tripsina associada ao tumor (TATI) (TACCONI et al., 1991); a expressão do gen TI: nm23-H1 (KAPITANOVIC et al., 1995) e a do proto-oncogen HER-2/neu (HUETTNER et al., 1992), são potenciais marcadores para esse tipo de neoplasia, porém ainda em estudo. Parecem apresentar também limitações quanto à acurácia quando usados isoladamente na predição de malignidade de tumores anexiais (GADUCCI et al., 1992).

O marcador tumoral que melhor se prestou para o diagnóstico e seguimento do câncer de ovário foi relatado por BAST et al. (1981). É um antígeno identificado a partir de um anticorpo, obtido com a injeção de células de carcinoma seroso papilífero de ovário, na cavidade peritoneal de murinos. Este antígeno, denominado *Cancer Antigen 125* (CA 125), passou a ser utilizado em larga escala no diagnóstico e seguimento do câncer de ovário, por ter melhor sensibilidade e especificidade entre todos os marcadores usados com este objetivo (BAST et al., 1983; KABAWAT et al., 1983; BRIOSCHI et al., 1987).

EINHORN et al. (1986) foram os primeiros a sugerir que o nível sérico pré-operatório do CA 125 poderia ser útil na diferenciação entre tumores pélvicos malignos e benignos. Seu uso, porém, consagrou-se na monitorização da doença durante a quimioterapia e no seguimento pós-tratamento (NILOFF et al., 1985; 1986).

Avaliando 63 pacientes portadoras de massas pélvicas atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (CAISM/UNICAMP) e submetidas a laparotomia de 1993 a 1996; verificou-se que, dentre as pacientes com neoplasia maligna, 29 (59%) apresentaram níveis séricos pré-operatório de CA 125 maior que 35U/ml. Já entre as pacientes com neoplasia benigna, apenas duas (14%) apresentaram níveis superiores a 35U/ml. O CA 125 foi significativamente maior entre as pacientes com neoplasia maligna de ovário, do tipo não-mucoso, nas pacientes com tumores moderadamente diferenciados ou indiferenciados e nos estádios III e IV. No entanto, naquelas com doença maligna inicial, os níveis deste marcador se encontravam inferiores a 65U/ml em 75% das pacientes avaliadas (DERCHAIN et al., 1996).

Esses dados confirmam achados anteriores que demonstraram que, apesar do CA 125 ter boa acurácia para detectar recidiva de carcinoma de ovário, o mesmo não ocorre ao usá-lo isoladamente para avaliar o risco de malignidade de tumores pélvicos (VERGOTE, BORMER, ABELER, 1987). A sensibilidade desse marcador, quando se consideram todos os tipos histológicos dos tumores pélvicos, é relativamente baixa, em torno de 70% a 80% (EINHORN et al., 1986; O'CONNELL et al., 1987; EINHORN et al., 1992). Além disso, uma grande gama de patologias e situações benignas, entre elas a endometriose, cirrose hepática, doença inflamatória pélvica, neoplasias benignas e gravidez podem cursar com elevação dos níveis séricos desse marcador, tornando baixa sua especificidade (GIUDICE et al., 1986; HALILA,

STENMAN, SEPPALA, 1986; GROVER et al., 1992; NAGELE et al., 1995). Por outro lado, observou-se que o nível sérico do CA 125 flutua durante o ciclo menstrual. Isto indica que o ciclo e o estado menstrual devem ser considerados ao se interpretar os achados deste exame, para a predição de malignidade (FINKLER et al., 1988; FLEISCHER et al., 1990; LEHTOVIRTA, APTER, STENMAN, 1990; MAGGINO et al., 1994; VUENTO et al., 1997).

Assim, tanto a ultra-sonografia como os marcadores tumorais usados individualmente, não foram suficientes na determinação pré-operatória de malignidade das diferentes formas de lesões expansivas da pélvis feminina. Porém, a associação entre o CA 125 sérico e a ultra-sonografia aumenta a sensibilidade e a especificidade, quando usados para este fim.

JACOBS et al. (1990) procuraram identificar uma forma de estimar o risco de malignidade de cada lesão expansiva pélvica através de uma associação destes exames. Utilizando uma análise de regressão logística dos resultados de vários testes diagnósticos, aplicados em uma população de mulheres portadoras de tumores pélvicos, não selecionada, relataram um modelo de risco de malignidade. No modelo final, incluíram os níveis séricos de CA 125, o estado menstrual e os achados ultra-sonográficos quantificados em um escore, denominado índice de risco de malignidade (IRM). Esse estudo foi reproduzido por TINGULSTAD et al. (1996) que utilizaram o mesmo método e também encontraram elevada acurácia na detecção de neoplasia maligna ovariana. Entretanto, esses autores não avaliaram a aplicabilidade do método

para tumores aparentemente iniciais: incluíram em suas casuísticas lesões que à ultra-sonografia apresentavam sinais evidentes de malignidade, como metástase em órgãos abdominais distantes e até mesmo metástase sistêmica. Essas características possuem elevada associação com malignidade e pode-se inferir, com freqüência, o diagnóstico de neoplasia maligna apenas com os resultados da ultra-sonografia. Assim, persiste uma lacuna na literatura médica, quanto à validade de índices, como os mencionados, aplicados em uma população que não inclua casos com alterações ultra-sonográficas tão claramente malignas.

Também não foi avaliada a acurácia do método em relação aos diferentes tipos histológicos. Isto se torna relevante ao lembrar que os diversos tipos histológicos de câncer ovariano apresentam aspectos morfológicos típicos ao ultra-som, níveis séricos dos marcadores e características epidemiológicas peculiares. É o caso, por exemplo, dos tumores de células germinativas do ovário, que freqüentemente se apresentam como lesão sólida, heterogênea, à ultra-sonografia, que acomete mulheres com idade inferior a 25 anos. Já os tumores de origem epitelial são mais comuns na pós-menopausa e geralmente se apresentam ao ultra-som como lesões sólido-císticas.

No entanto, esses índices de risco de malignidade têm o mérito de unir informações fornecidas por testes bastante difundidos e disponíveis na maior parte dos serviços de ginecologia. Agrupam tais informações, reunindo um parâmetro clínico a uma dosagem bioquímica sangüínea e uma imagem ultra-

sonográfica em um único resultado numérico, facilmente interpretável.

Permanece, assim a questão: um escore resultante da associação entre o CA 125, a ultra-sonografia e o estado menstrual aumentaria a acurácia na detecção de neoplasia maligna, em relação à acurácia dos testes isolados, em uma população de pacientes com tumores que à ultra-sonografia parecem restritos aos anexos? Este índice poderia ser aplicado de maneira sistemática em toda paciente portadora de tumor pélvico, aparentemente inicial, com os mesmos resultados relatados para casos mais avançados? A grande vantagem em se responder à primeira questão está em racionalizar o atendimento de pacientes com diagnóstico de tumor pélvico, reduzindo gastos desnecessários, caso as informações fornecidas pela associação de diferentes testes diagnósticos sejam semelhantes àquela obtida com apenas um deles. Por outro lado, se esta associação realmente demonstrar que os exames se complementam na determinação de malignidade de tumores pélvicos, a identificação de um índice de risco de malignidade em uma população selecionada se justifica por sua fácil aplicabilidade.

A definição pré-operatória de malignidade possibilitaria triar os casos de maior risco para os centros de referência regionais preparados para a realização de biópsia de congelação e cirurgias de grande porte, evitando que muitas mulheres com neoplasia ovariana maligna tenham necessidade de ser reoperadas. Outro aspecto na terapêutica da neoplasia avançada do ovário, é a exigência de estrutura terciária complexa, com quimioterapia e radioterapia,

centro cirúrgico equipado, cirurgião treinado para procedimentos oncológicos extensos e unidade de terapia intensiva adequada para o atendimento de doentes graves. Por este motivo, uma avaliação pré-operatória de malignidade do tumor pélvico de melhor performance que os métodos atuais, melhoraria o atendimento dessas pacientes (EISENKOF et al., 1992; DERCHAIN & SOUZA, 1997; MUÑOZ et al., 1997; WOODMAN et al., 1997).

Por outro lado, a caracterização pré-operatória de um tumor pélvico como provavelmente benigno, permitiria uma técnica cirúrgica conservadora, com a utilização de incisões consideradas mais estéticas ou de laparoscopia em casos selecionados (HACKER et al., 1983; MAYER et al., 1992; LEVIN, LUND, HEINTZ, 1993; HACKER & Van Der BURG, 1993; KEHOE et al., 1994). Assim, a utilização de um índice de risco de malignidade em mulheres portadoras de tumores pélvicos, poderia ser útil para selecionar grupos onde os aspectos ecográficos, os níveis séricos do CA 125 e as características epidemiológicas sejam peculiares. Os grupos selecionados como de menor risco de malignidade se beneficiariam em receber o tratamento inicial em centros de menor complexidade.

Para tanto, estudou-se a acurácia da combinação do CA 125, ultrasonografia, estado menstrual e idade, no diagnóstico de câncer de ovário em mulheres portadoras de tumores pélvicos, atendidas no Ambulatório de Oncologia Genital e Patologia Mamária do CAISM/UNICAMP.

Objetivos

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Verificar a performance do estado menstrual, idade, CA125 e ultra-sonografia isoladamente e em várias combinações, na detecção de neoplasias malignas em pacientes portadoras de tumores pélvicos e criar um índice de risco de malignidade, a partir da melhor combinação destes critérios, tendo como padrão-ouro o exame histopatológico.

2.2. Objetivos Específicos

1. Avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do estado menstrual, idade, dosagem sérica do CA 125 e ultra-sonografia, isoladamente, na detecção de neoplasia maligna, tendo como padrão-ouro o exame histopatológico.

2. Comparar a performance dos critérios acima e determinar o melhor preditor individual para detecção de malignidade dos tumores pélvicos.
3. Determinar a melhor associação entre estes testes para aferir o risco de malignidade, construindo um índice de risco de malignidade e avaliar, comparativamente, a performance do índice construído, em relação à do melhor preditor individual.
4. Comparar a performance do índice de risco de malignidade construído com a performance dos índices descritos na literatura, aplicados à população deste estudo.
5. Avaliar se o tipo histológico e o estágio do tumor interferem na performance do índice de risco de malignidade construído.

Casuística e Métodos

3. Casuística e Métodos

3.1. DESENHO DO ESTUDO

O estudo realizado foi do tipo validação de teste diagnóstico.

3.2. TAMANHO AMOSTRAL

Com base nos dados publicados por JACOBS et al. (1990) e TINGULSTAD et al. (1996), utilizou-se a proporção de diagnósticos verdadeiros (acurácia) do teste denominado índice de risco de malignidade (IRM), de 86%. Fixou-se a diferença absoluta desejada entre a proporção amostral e a populacional de cinco pontos percentuais. Utilizando um nível de significância (erro tipo alfa) de 0,05. O tamanho amostral mínimo foi calculado em 138 pacientes (KISH, 1965).

O conjunto amostral deste estudo foi composto por 158 mulheres portadoras de tumores anexiais.

3.3. CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS SUJEITOS

Os sujeitos foram selecionados da população de pacientes atendidas por tumor pélvico confirmado por ultra-sonografia, no Ambulatório de Oncologia Genital, Área de Oncologia Ginecológica e Patologia Mamária do CAISM, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), UNICAMP, durante o período de janeiro de 1996 a março de 1998.

3.3.1. CRITÉRIO DE INCLUSÃO

- Presença de massa tumoral pélvica, confirmada ecograficamente e com indicação de laparotomia exploradora, segundo o protocolo do CAISM para tratamento do câncer de ovário (PINOTTI et al., 1992).

3.3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Presença de sinais ultra-sonográficos de metástase pélvica, intra-abdominal peritoneal, em vísceras ocas do trato gastrointestinal ou em órgãos parenquimatosos como fígado e baço.
- Presença de sinais de metástase pulmonar, confirmada à radiografia do tórax ou à tomografia computadorizada.
- Presença de metástase em qualquer órgão, confirmada por exame de imagem ou biópsia.
- Contra-indicação de tratamento cirúrgico, segundo avaliação da equipe médica, independente do estado clínico da paciente.
- Tratamento prévio com medicação antitumoral intravenosa (quimioterapia).
- Investigação cirúrgica prévia da massa pélvica atual, antes de serem incluídas no estudo.

- Ooforectomia bilateral prévia.
- Tratamento prévio por carcinoma do trato gastrointestinal ou adenocarcinoma do trato genital superior.
- Transplantes (renal ou outros), previamente à inclusão no estudo.
- Outro tumor primário maligno do trato genital, concomitante.
- Endometriose ou tuberculose genital, em atividade.
- Doença hepática que tenha cursado com insuficiência hepática e/ou cirrose.
- Gravidez.
- Uso de terapia de reposição hormonal no período de perimenopausa, que impedisse a definição do estado menstrual fisiológico.

3.4. VARIÁVEIS

- **Idade:** definida como anos completos de vida, no dia da admissão no estudo;
- **Estado menstrual:** definido como a fase em que se encontra a paciente em relação à sua menopausa, assumindo as categorias de pré e pós-menopausa. A menopausa foi considerada como a idade da mulher por ocasião da última menstruação, quando transcorrido um ano ou mais do evento. Para as pacientes histerectomizadas durante a menacme, foi considerada na menopausa aquela com 50 anos ou mais de idade, havendo três casos nesta situação.
- **Concentração sérica de CA 125:** definida como a concentração do marcador no sangue periférico, mensurada em unidades/ml (quantitativamente), conforme técnica específica descrita adiante.

- **Achados ultra-sonográficos:** os parâmetros da ultra-sonografia foram definidos a partir das características morfológicas dos tumores pélvicos, claramente mensuráveis e especificadas no laudo descritivo do examinador. Os principais parâmetros morfológicos que foram levados em conta na obtenção desta variável foram agrupados conforme sua natureza, a saber:

- Ecotextura – a textura da imagem do tumor, foi classificada pelo examinador, de acordo com as três principais formas de tradução ultra-sonográficas de qualquer lesão expansiva: anecóico – quando a lesão era cística, de tonalidade preta, e sem ecos no seu interior; hipoecóico - quando apresentou textura homogênea, de tonalidade cinza; hiperecóico – característica ecográfica geralmente associada a tumor sólido, apresentando tonalidade branca e ecos refringentes no seu interior. Em função destas três características gerais, os tumores puderam ser classificados, de uma forma mais simples, como císticos, sólidos ou complexos. Entretanto, a associação destas características ecográficas em diferentes combinações determinou várias formas possíveis de tumores pélvicos visibilizados ao ultra-som. Além da ecogenicidade interna, estes tumores puderam assumir diferentes características em relação à estrutura das suas paredes e septos. Em associação a isto, o laudo expedido pelos examinadores freqüentemente foi descritivo e não assumiu uma padronização sistemática para todas as formas possíveis.

Para analisar a ultra-sonografia de forma a contemplar amplamente todas as lesões, foi dividida em seis categorias (aqui denominadas de lesão ecográfica – LE), em concordância com os mais utilizados escores, criados para predizer malignidade de massas tumorais pélvicas (GRANBERG, WIKKLAND, JANSSON, 1989; GRANBERG et al., 1990; SASSONE et al., 1991; CARUSO et al., 1996).

- LE1 - Nesta categoria agruparam-se dois tipos de lesão que, conforme apontado na literatura, têm o mesmo valor diagnóstico em relação à malignidade (CASPI et al., 1997; FERRAZZI et al., 1997): a) Lesão cística, unilocular (sem septos), de bordos regulares e finos, também denominada cisto simples; b) Lesão cística com presença de ecos amorfos em suspensão e/ou áreas de ecogenicidade intermediária no seu interior, característica de gordura, de aspecto ecográfico sugestivo de teratoma maduro do ovário.
- LE2 - Este grupo contemplou duas classes diferentes de lesões, que apresentam pesos semelhantes na determinação de malignidade, conforme critérios de GRANBERG et al. (1989): a) Lesão cística multilocular de bordos e septos finos (<3mm) ou espessos (>3mm), porém com bordos e septos regulares e lisos; b) Lesão sólida, homogênea, de bordos regulares, hiperecóticos e bem delimitados.
- LE3 - Lesão cística unilocular de bordos irregulares (irregularidade <3mm) ou lesão multilocular de septos finos, com irregularidades (<3mm) em bordos e/ou septos.
- LE4 - Lesão cística multilocular de septos e bordos espessos e irregularidades em septos e/ou bordos (<3mm) ou lesão cística (uni ou multilocular) com irregularidade papilar (>3mm) em septos ou bordos.
- LE5 - Lesão complexa, com predomínio de área cística ou sólida, sem sinais de irregularidade ou projeções sólidas na superfície.
- LE6 - Lesão sólida heterogênea, ou lesão complexa, com presença de irregularidade na superfície tumoral (e/ou projeção sólida na superfície <3mm) e/ou bordos mal delimitados e irregulares.

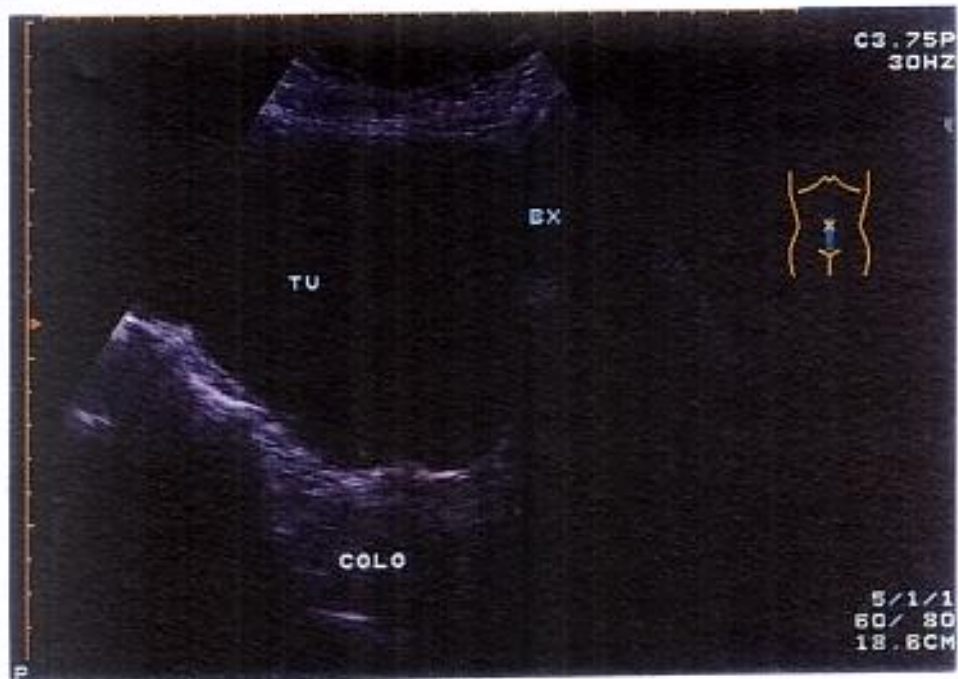


Figura 1. LE-1a: Textura econegetiva, bordos regulares e nítidos.



Figura 2. LE-1: Textura econegetiva, bordos regulares, conteúdo espesso.



Figura 3. LE-2a: Textura predominantemente econegetiva, bordos regulares, múltiplos septos finos.



Figura 4. LE-2b: Textura ecogênica, bordos regulares e nítidos.



Figura 5. LE-3: Lesão predominantemente econegativa, septos finos e bordos mal delimitados.



Figura 6. LE-4: Textura predominantemente cística, septos irregulares, irregularidade papilar ecogênica em bordo.



Figura 7. LE-5: Textura complexa, predominantemente econegativa, bordos regulares, área ecogênica homogênea.



Figura 8. LE-6: Textura complexa, área ecogênica irregular, bordos de limites imprecisos.

- Tamanho dos tumores – Medido em centímetros, a partir dos diâmetros transverso (T1), ântero-posterior (T2) e longitudinal (T3), aproximando-se o máximo possível dos três maiores diâmetros do tumor, ortogonais entre si. A partir destas medidas, o volume tumoral foi estimado em centímetros cúbicos (cm³).
 - Multiplicidade – As lesões foram caracterizadas em unilateral, quando a imagem da ultra-sonografia mostrou comprometimento de apenas um anexo e bilateral, quando comprometeu os dois anexos.
 - Lesões associadas – Foram consideradas lesões associadas a presença ou não de ascite e presença ou não de sinais ecográficos de alterações expansivas em cápsula tumoral, sugerindo invasão de cápsula. Esta segunda, foi considerada nesta categoria quando superou 3mm na sua maior dimensão; se menores, foram contempladas nas categorias LE. Conforme já descrito nos critérios de exclusão, as pacientes com lesão extra-anexial detectável na ultra-sonografia e/ou lesões intraparenquimatosas em órgãos abdominais sugerindo metástase, foram excluídas do estudo.
- Com base nas descrições acima foram elaboradas duas formas de avaliação do resultado da ultra-sonografia:

1. *Estratificação da ultra-sonografia*: a estratificação dos resultados da ultra-sonografia foi criada a partir da descrição das alterações expansivas pélvicas, conforme relatadas nos laudos dos exames. Assumiu três categorias: benigno, duvidoso e maligno, assim classificados por um pesquisador que, de posse do laudo descritivo do exame, não tinha conhecimento nem dos demais exames pré-operatórios nem do resultado histopatológico.

2. *Escore da ultra-sonografia*: esta categoria da variável achados ultra-sonográficos foi criada a partir dos resultados obtidos neste estudo. Através de uma análise de regressão logística múltipla, conforme descrito abaixo, criou-se um sistema de escore que simplificou o risco de malignidade de cada categoria da ultra-sonografia.

- **Exame histopatológico**: O resultado do exame histopatológico foi fornecido pelo Laboratório do Departamento de Anatomia Patológica da FCM/UNICAMP. As lâminas foram revisadas e os diagnósticos confirmados. De acordo com o diagnóstico, os achados histológicos foram classificados em neoplasia maligna ou processos benignos. Estes resultados foram utilizados como padrão-ouro para validação dos testes. Os tumores de ovário foram classificados conforme a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, 1986) em relação ao tipo histológico e graus nuclear e histológico. As neoplasias pélvicas extra-ovarianas foram classificadas conforme sua origem.

3.5. DETERMINAÇÃO DAS VARIÁVEIS NO MODELO LOGÍSTICO

3.5.1. Identificação das variáveis significantes

Para analisar cada variável, individualmente, prevendo seu comportamento dentro de um modelo logístico, foi realizada, inicialmente, uma análise univariada. Avaliou-se o grau de significância das variáveis do estudo através da estatística do Qui-Quadrado de Pearson e teste Exato de Fisher (AGRESTI, 1990). A Tabela 1 relaciona cada uma destas variáveis, sua frequência em relação ao resultado do exame histopatológico e a

significância, analisada através do p valor associado ao teste estatístico. Para o passo seguinte na análise, excluiu-se as variáveis que não apresentaram associação estatisticamente significativa com malignidade.

Tabela 1

Relação entre as variáveis achados ultra-sonográficos, idade, estado menstrual e CA 125, e o resultado do exame histopatológico

Variáveis		Exame histopatológico		p valor	
		maligno	Benigno		
Idade	Até 45 anos	17	45	0,005	†
	46-55 anos	16	20		
	Acima de 55 anos	34	26		
Estado menstrual	pré-menopausa	18	63	<0,001	†
	pós-menopausa	49	28		
Volume	< 380 cm ²	22	57	<0,001	†
	> 380 cm ²	45	34		
Bilateralidade	Ausente	54	81	0,138	†
	Presente	13	10		
Lesões associadas	Sem lesão	51	84	0,003	‡
	Ascite	11	7		
	Invasão de cápsula	5	0		

(†) Teste Qui-Quadrado, onde é testada a associação entre o anatomopatológico e a variável independente em questão

(‡) Teste exato de Fisher, idem

3.5.2. Identificação do risco de malignidade

Após esta análise inicial, realizou-se uma análise de regressão logística multivariada, onde todas as variáveis independentes do estudo, que

se mostraram significantes na sua relação com malignidade, foram analisadas em conjunto. Este modelo, entretanto, não se mostrou estatisticamente significativo, por apresentar colinearidade entre as variáveis idade (analisada em sua forma bruta e classificada em faixas etárias) e o estado menstrual. A idade, nesta amostra, explicou a característica malignidade do tumor da mesma maneira que o estado menstrual. Também a categoria *tamanho* (tanto o maior diâmetro como o volume do tumor) da variável *achados ultra-sonográficos*, apresentou-se colinear com as variáveis *CA 125 sérico* e com a categoria *ecotextura*, indicando que “explicam” o resultado histopatológico maligno de forma idêntica a estas outras variáveis, e foram excluídas da análise múltipla.

Ajustou-se um novo modelo logístico usando os seis níveis da categoria *ecotextura* (LE1 a LE6), as *lesões associadas*, o *CA125 sérico* e o *estado menstrual*. Obteve-se, assim, estimativas do risco relativo de cada lesão ecográfica (LE), no contexto geral, acompanhada das demais variáveis. A Tabela 2 apresenta os indicadores de máxima verossimilhança deste segundo modelo ajustado. Nota-se que os indicadores relacionados com a presença de *lesões associadas* (ascite e sinais de invasão da cápsula do tumor) não apresentaram significância na análise multivariada ($p=0,9450$ e *odds ratio*=1,054). Também as *lesões ecográficas* LE2 e LE3, apresentaram *p* valor não significativo ($>0,05$) na sua relação com malignidade, embora tenham apresentado *odds ratio* acima de cinco unidades. Tal fato implica que estes *odds ratio* são estatisticamente próximos de um, ao serem consideradas no conjunto das demais variáveis.

Tabela 2

Estimadores de máxima verossimilhança do modelo de regressão logística das lesões ecográficas, no contexto geral das demais variáveis, tendo o exame histopatológico como variável dependente, em 158 pacientes estudadas

Variáveis	Parâmetro estimado (β)	Erro padrão	Estatística do χ^2 de Wald	P valor	Odds ratio
Intercepto	-4,3290	1,1014	15,4490	0,0001	-
LE1	-	-	-	-	Referência
LE2	1,6136	1,2945	1,5539	0,2126	5,021
LE3	1,7024	1,3186	1,9670	0,1167	7,011
LE4	1,7936	1,1044	2,9373	0,0494	9,231
LE5	2,5315	1,2039	4,4213	0,0355	12,572
LE6	3,2304	1,1472	7,9299	0,0049	25,289
Lesões associadas	0,0527	0,7637	0,0048	0,9450	1,054
M	1,8732	0,4807	15,1890	0,0001	6,509
CA 125	0,0180	0,00588	9,2922	0,0023	1,018

Significância do modelo: $p=0,0001$ (Teste da razão de máxima verossimilhança)

Apesar da categoria *lesões associadas* não ter apresentado p valor significativo na análise de regressão logística, ocorreu o inverso na análise univariada, indicando que esta variável é um preditor independente de malignidade (Tabela 1). Esta diferença se deve, possivelmente, ao pequeno número de casos na amostra com tal característica. Para pontuá-las com o escore adequado, a mesma foi submetida a uma análise univariada de risco. O mesmo processo foi utilizado para a pontuação das categorias que se mostraram de baixo risco de malignidade das *lesões ecográficas*.

Em uma Tabela de contingência analisou-se o risco de malignidade de cada uma destas características e dos seis níveis de LE, quantificado por meio de *odds ratio*. A Tabela 3 relaciona a frequência das variáveis do estudo com o resultado do exame histopatológico e o seu respectivo risco. As categorias de

referência foram aquelas em que a paciente apresentou a menor taxa de resultado histopatológico maligno, em cada variável.

Nota-se que a presença de invasão de cápsula tumoral e ascite, apesar de terem ocorrido com pouca frequência na amostra, foram características que tiveram alta associação com malignidade. O risco de malignidade das categorias ascite e invasão de cápsula tumoral foram, assim, comparados ao risco das diversas lesões ecográficas, analisadas univariadamente.

Tabela 3

Risco de malignidade das diferentes formas de apresentação da imagem ultra-sonográfica, dos tumores pélvicos de 158 mulheres, segundo o resultado do exame histopatológico

Características	Casos malignos (n)	Casos benignos (n)	Odds ratio	IC (95%)
Ultra-sonografia				
LE1	1	22	Referência	-
LE2	13	39	7,33	(0,89-59,88)
LE3	3	5	13,20	(1,12-15,92)
LE4	9	8	24,75	(2,69-227,60)
LE5	12	7	37,71	(4,13-343,86)
LE6	29	10	63,80	(7,58-536,33)
Sem lesões associadas	51	84		-
Ascite	11	7	Referência	
Invasão capsular	5	0	2,58	0,94 - 7,10
			18,04	0,97-333,21

3.5.3. Determinação do escore da ultra-sonografia

Para a pontuação de cada uma das características analisadas acima e construção do escore da ultra-sonografia foi utilizada a curva logística de associação entre o exame histopatológico maligno e as diferentes lesões ecográficas. Esta curva é plotada em um sistema ortogonal, onde a escala

porcentual de malignidade, na ordenada, varia de zero a um. Esta escala foi trocada por outra contínua, proporcional, variando de zero a 10, criada para a pontuação do escore deste estudo. Na abscissa da curva, foram colocados os *odds ratio* das respectivas características, distantes entre si de acordo com sua diferença numérica equivalente. Projetando assim o risco relativo de cada uma das características, nesta escala logarítmica de malignidade, obteve-se a pontuação dos diferentes níveis da característica *ecotextura* e *lesões associadas* (Figura 9).

Usando este método, a pontuação realizada refletiu a magnitude do risco de malignidade do tumor pélvico descrito, porém não utilizando a proporção exata fornecida na análise de regressão. Ao contrário, utilizou-se uma correção destes valores na curva de tendência de malignidade, que possibilitou o "arredondamento" dos mesmos. Este recurso visou a dois objetivos: permitir que as notas obtidas para as diferentes LE não se aplicassem apenas à exatidão dos dados da amostra, evitando números decimais, cuja exatidão, além de não refletir o universo das pacientes com tumor pélvico, tornaria rebuscado e desestimulante a aplicação do método. Além disso, esta correção tornou o índice prático para o usuário.

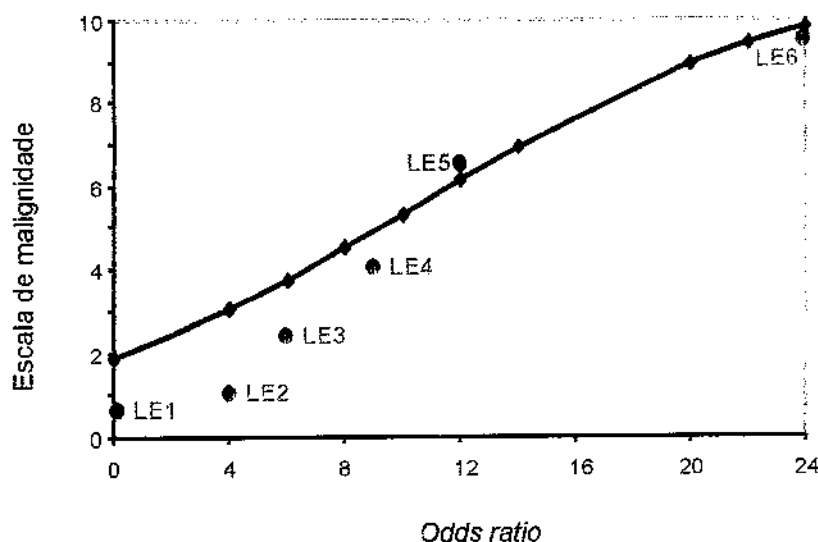


Figura 9. Curva de tendência de malignidade das diferentes lesões ecográficas (LE).

Como identificado na Tabela 3, a presença da característica invasão da cápsula tumoral apresentou risco de malignidade semelhante ao da LE3 e, portanto, recebeu pontuação equivalente, que se somou à nota recebida pela LE de cada caso. A presença de ascite, analisada individualmente, apresentou risco relativo de malignidade semelhante à observada para LE2. Utilizando o mesmo método acima, cada paciente com ascite ao ultra-som recebeu pontuação semelhante à atribuída à LE2, que também se somou à nota da respectiva lesão ecográfica, na confecção do escore da ultra-sonografia.

A pontuação final do escore da ultra-sonografia, baseada na Figura 9, foi a seguinte, conforme apresentado no Quadro 1:

Quadro 1. Escore da ultra-sonografia

Categorias	Escore (pontos)
LE1	0
LE2	1
LE3	2
LE4	4
LE5	5
LE6	10
Ascite*	1
Invasão de cápsula*	2

Somou-se à pontuação referente à LE.

3.5.4. Determinação do índice de risco de malignidade (IRM)

- **Definição do índice de risco de malignidade deste estudo:**

Para a construção do IRM ajustou-se inicialmente um modelo logístico que incluiu como variável independente, contínua, o *CA 125 sérico* e o *escore da ultra-sonografia*. O estado menstrual entrou no modelo como variável categórica dicotômica. A Tabela 4 mostra os estimadores de máxima verossimilhança do modelo que contemplou estes preditores como variáveis independentes. Este modelo se prestou para definir um valor para cada preditor independente, conforme seu nível de significância apontado pela regressão logística, e para testar a significância da nova variável contínua criada, o *escore da ultra-sonografia*.

Tabela 4

Estimadores de máxima verossimilhança do modelo de regressão logística do escore da ultra-sonografia, estado menstrual e CA 125 sérico, tendo o exame histopatológico como variável dependente, em 158 pacientes estudadas

Variáveis	Parâmetro estimado (β)	Erro padrão	Estatística do χ^2 de Wald	P valor	Odds ratio
Intercepto	-3,0763	0,5020	37,5454	0,0001	-
Escore da ultra-sonografia	0,2013	0,0604	11,1144	0,0009	1,223
M	1,9029	0,4525	17,6835	0,0001	6,705
CA 125	0,0180	0,00561	10,2902	0,0013	1,018

Significância do modelo: p valor=0,0001 (Teste da razão de máxima verossimilhança)

Para a definição do índice foi atribuída uma nota a cada categoria da variável *estado menstrual* e ao escore da ultra-sonografia. O CA 125, seguindo este raciocínio, entrou com seu valor absoluto para o cálculo do IRM, pois como mostra o modelo de regressão logística, o coeficiente de malignidade desta variável é expresso em quantas vezes se eleva o risco de malignidade, quando se aumenta uma unidade no valor do CA 125 sérico (Tabela 4).

O estado menstrual, assumiu o valor 1 para a pré-menopausa e 3 para a pós-menopausa, baseado no seu risco de malignidade, definido pela regressão logística.

Portanto, as variáveis que se mostraram significativas para, em conjunto, determinar malignidade, foram analisadas segundo um estimador de risco, que indica quantas vezes uma determinada característica contribuiu com este risco. Por este motivo, o produto entre elas foi a operação matemática escolhida para a fórmula do cálculo do IRM, a saber: **IRM= CA 125 x M x US**, onde CA 125 é o CA 125 sérico, M se refere à nota acima do estado menstrual

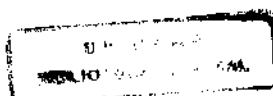
e US o escore da ultra-sonografia. O Quadro 2 relaciona cada característica e o valor do seu estimador de risco, conforme descrito acima.

Quadro 2. Escore do IRM

Características	escore para o IRM
US	Valor absoluto
CA 125	Valor absoluto
M	Pré-menopausa = 1 Pós-menopausa = 3
IRM = CA125 x M x U	

- **Índice de risco de malignidade publicado por outros autores:**

- IRM 1 – Índice de risco de malignidade para tumores pélvicos publicado por JACOBS et al. (1990). Foi definido, por estes autores, como o produto do estado menstrual (M) pelo nível do CA125 sérico e pelo escore da ultra-sonografia (U). Basearam seus cálculos em uma equação de regressão múltipla, que determinou o escore utilizado neste índice. Os autores incluíram na amostra casos com sinais de metástase intra-abdominal à ultra-sonografia, sendo pontuada tal característica. A presença de lesões císticas multiloculares, áreas sólidas, lesões bilaterais e ascite receberam um ponto cada, e o escore resultante foi recategorizado em três níveis: escore zero U=0, escore um U=1 e escore ≥ 4 U=3; pré-menopausa recebeu um ponto e pós-menopausa três pontos; o CA125 entrou com seus níveis séricos diretamente no cálculo do IRM. Aplicou-se esse índice nesta amostra e obteve-se o valor de IRM1 para cada paciente do estudo.



- IRM 2 – Índice definido por TINGULSTAD et al. (1996), em uma população semelhante à população em que foi criado o IRM 1, constituída em sua maioria por casos avançados de câncer de ovário, em que os autores definiram seu IRM como o produto do estado menstrual (M), nível do CA125 sérico e escore da ultra-sonografia (U). Utilizaram o mesmo escore da ultra-sonografia usado no IRM 1, etretanto, seus resultados indicaram nota um para pré-menopausa e quatro para pós-menopausa. Também a recategorização do escore da ultra-sonografia, diferiu do anterior, sendo dicotomizada, como a seguir: escore zero ou um U=0 e escore ≥ 2 U=4. Aplicamos também este índice na nossa população, obtendo os valores de IRM2 para cada paciente.

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.6.1. TESTES ESTATÍSTICOS

Inicialmente foram elaboradas Tabelas descritivas apresentando a freqüência, a média e o desvio-padrão dos resultados de cada variável contínua. A partir destes dados foram calculados a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do conjunto dos testes e de cada um isolado, tendo como padrão-ouro o exame histopatológico. Os conceitos operacionais, destas ferramentas estatísticas utilizadas, bem como a abordagem analítica, foram as definições clássicas, que estão expressas no ANEXO 2.

O teste de Mann-Whitney foi usado para testar as diferenças estatísticas na distribuição do CA 125 entre mulheres com neoplasia maligna e processo benigno, por não ter apresentado distribuição normal. O teste do Qui-Quadrado (χ^2) de Pearson e o teste Exato de Fisher foram usados para testar a associação das variáveis do estudo com malignidade.

A análise estatística inicial para comparação entre os preditores de malignidade foi realizada através do teste de Cochran, para amostras pareadas, comparando a acurácia no melhor ponto de corte de cada teste.

Foi utilizada a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic* – conforme definida no ANEXO 2) para mostrar as diferenças de performance, na habilidade diagnóstica, dos vários testes utilizados. A curva ROC foi usada também para identificar o melhor preditor individual e para comparar a performance do IRM definido neste estudo com o IRM1, IRM2 e o melhor preditor individual de malignidade (FLEISS, 1973; CAMPBELL, 1994).

Para a comparação entre as curvas ROC, seguiu-se quatro passos principais que compreenderam suavização da curva, cálculo da área sob a curva, definição do melhor ponto de corte e comparação entre diferentes curvas ROC. Esta comparação foi realizada através do algoritmo proposto por DeLONG, DeLONG, CLARKE-PEARSON (1988), que utiliza a estatística de Mann-Whitney como base para os cálculos. O método utilizado para estes cálculos e os passos matemáticos empregados estão listados no ANEXO 3.

Foram testados os IRM descritos na literatura (JACOBS et al., 1990; TINGULSTAD et al., 1996), desenvolvidos para uma amostra de pacientes com outros critérios de exclusão e conseqüentemente com tumores mais avançados que na presente amostra. Para tanto, aplicou-se as definições destes autores nesta população e as medidas de performance dos testes foram calculadas em diferentes pontos de corte.

Todas as análises estatísticas foram feitas usando o pacote estatístico SAS Release versão 6.12 (Statistical Analysis System. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. 1996). O nível de significância considerado para todos os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

3.6.2. ABORDAGEM ESTATÍSTICA

A partir das variáveis originalmente coletadas, conforme listadas na relação de todas as pacientes que entraram no estudo (ANEXO 1), utilizou-se uma análise associativa univariada, que identificou as variáveis que não apresentaram associação com malignidade, as quais não foram consideradas para a elaboração do índice.

Utilizou-se uma análise de regressão logística múltipla para avaliar a magnitude da associação de cada variável com malignidade, aferida através do *odds ratio*, que estima este risco. O modelo logístico ajustado expressou, portanto, a força com que cada variável justificou o resultado maligno do exame

histopatológico, analisada no conjunto das demais variáveis. Com isto, elaborou-se um índice de risco de malignidade, como detalhado anteriormente.

A probabilidade estimada de malignidade dos tumores pélvicos, em função dos diferentes valores dos preditores individuais contínuos de malignidade, foi avaliada através da curva logística, derivada da equação da regressão múltipla. A probabilidade isolada de malignidade em diferentes intervalos do IRM foi aferida através da razão de verossimilhança, nestes intervalos (definição operacional no ANEXO 2).

Após esta análise metodológica inicial, calculou-se o IRM para cada paciente. As medidas de performance dos testes foram, então, efetuadas e a comparação estatística entre elas, realizadas pelos testes mencionados no item anterior.

3.7. INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Coleta e aferição do CA 125 no sangue periférico: a identificação do CA 125 foi quantitativa e realizada por técnica convencional de método imunoenzimático, utilizando kit de dosagem fornecido pelo fabricante. O kit utilizado foi o “anticorpo monoclonal específico para carcinoma do ovário – CA125”, composto pelos reagentes *Multilink (E453)* e *AB complex (K377)*, conforme especificações fornecidas pelo fabricante (Laboratório BIOGEN-SP / PURTECH COMPANY). A amostra de sangue foi obtida a partir da coleta

periférica por venopunção simples, conforme rotina do Laboratório Experimental do CAISM e o valor expresso em unidades/ml.

Aferição do estado menstrual: foi avaliado por meio de questionário incluso na ficha de coleta de dados (ANEXO 4), que incluiu a idade, data da última menstruação, antecedentes cirúrgicos, sendo as pacientes classificadas em pré e pós menopausa, conforme os conceitos definidos anteriormente.

Equipamento para exame ultra-sonográfico: para a realização dos exames ultra-sonográficos foram utilizados os aparelhos TOSHIBA SSA-140 e ACUSON XP4A, utilizando-se um transdutor convexo de 6mHz em ambos, normalmente utilizado para os exames ultra-sonográficos abdominais de rotina e complementado com avaliação transvaginal com transdutor de 7,5mHz, conforme necessidade, segundo critério do examinador. A rotina do serviço é realizar inicialmente o exame via abdominal e complementar com a avaliação transvaginal quando o tumor tiver diâmetro, em média, menor que 10cm, ou quando a avaliação abdominal deixar dúvida. Os exames foram realizados pela equipe de médicos do Setor de Ultra-Sonografia do CAISM.

“Check-list”: a elegibilidade das pacientes para o estudo foi avaliada por meio de um breve questionário do tipo “check-list” (ANEXO 5).

Ficha para coleta de dados: foi elaborada uma ficha pré-codificada específica para o estudo (ANEXO 4), onde foram anotados os dados relativos às variáveis.

3.8. COLETA DE DADOS

Os sujeitos foram selecionados conforme critérios previamente descritos. No período pré-operatório imediato, as pacientes foram entrevistadas quanto aos dados relativos à última menstruação e antecedentes cirúrgicos constantes na ficha pré-codificada (ANEXO 4). Foram, a seguir, submetidas ao exame de ultra-sonografia.

O resultado do exame histopatológico foi computado após avaliação pelo Departamento de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. As dosagens séricas do CA 125 foram anotadas em valor absoluto.

3.9. PROCESSAMENTO DOS DADOS

As fichas pré-codificadas foram ordenadas numericamente para arquivamento seqüencial. Foram avaliadas quanto à legibilidade e revisadas para detectar possíveis erros no preenchimento. Foram inseridas em um banco de dados de um microcomputador, onde foi feita uma análise da consistência dos dados e dos possíveis erros (Epi Info). Após digitação dupla este arquivo foi revisado e corrigido pelo investigador.

3.10. ASPECTOS ÉTICOS

Neste estudo não foi modificada a conduta assistencial, pois o CA125 já vem sendo rotineiramente dosado no soro como parte do diagnóstico e tratamento do câncer de ovário. O mesmo ocorreu em relação à ultrassonografia, que é um método de uso consagrado para diagnóstico de tumores pélvicos e considerado inócuo. Foi apenas selecionado um grupo de pacientes onde foi avaliada a real utilidade destes testes e da informação clínica sobre o estado menstrual, na diferenciação de tumores pélvicos quanto à sua etiologia entre malignos e benignos. A literatura médica é ainda incipiente quando se trata da utilização destes testes associados, no diagnóstico de massas tumorais pélvicas. Entretanto, os trabalhos existentes indicam que os dados fornecidos por este exame, quando usados em associação, melhora a acurácia (JACOBS et al., 1990; CARDOSO, 1996). As pacientes foram portanto conscientizadas de que, apesar dos resultados deste estudo não beneficiá-las diretamente, outras pacientes que necessitem o mesmo tipo de intervenção poderão ser beneficiadas. Os dados obtidos foram utilizados de maneira confidencial obedecendo os preceitos do código de ética médica para a utilização científica de dados de pacientes e respeitados os princípios enunciados na Declaração de Helsinki (DECLARATION DE HELSINKI, 1986). Em adição, o projeto deste estudo foi submetido a aprovação da Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia da FCM/UNICAMP e Comitê de Ética da FCM/UNICAMP, sendo aprovado em ambos.

Resultados

4. Resultados

4.1. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE PACIENTES

Um total de 188 mulheres foram selecionadas para o estudo. Destas, 21 pacientes foram excluídas do estudo por terem apresentado, à ultra-sonografia, sinais de metástase peritoneal, pélvica ou em órgãos parenquimatosos. Seis pacientes foram excluídas por terem apresentado diagnóstico radiológico de metástase pulmonar, uma por ter recusado repetir a ultra-sonografia e duas outras por não terem colhido a dosagem sérica do CA 125.

De acordo com o resultado do exame histopatológico, 67 pacientes (42,4%) apresentaram neoplasia maligna e 91 (57,6%) apresentaram processos patológicos benignos. A grande maioria das pacientes com neoplasia maligna tinha câncer de ovário (n=60), sendo 59 carcinomas e um sarcoma primário de ovário. Seis pacientes apresentaram neoplasia ginecológica extra-ovariana e uma outra, metástase ovariana de tumor primário da vesícula biliar (Tabela 5).

Tabela 5

**Distribuição das 158 pacientes portadoras de massas pélvicas,
conforme o diagnóstico histopatológico**

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	N	%
Carcinoma do ovário	59	37
Sarcoma ovariano	1	1
Neoplasia ginecológica extra-ovariana	6	3
Tumor metastático em ovário	1	01
Total de casos malignos	67	
Cistos epiteliais serosos de ovário	18	11
Cistos epiteliais mucinosos de ovário	12	8
Cistos funcionais de ovário	7	4
Cistos extra-ovarianos	9	6
Fibroma ovariano	14	9
Leiomioma	4	3
Teratoma maduro	19	12
Abscesso	3	2
Endometriose	4	3
Tuberculose genital	1	1
Total de casos benignos	91	

Na população de pacientes portadoras de neoplasia ovariana maligna, 47 apresentaram tumores derivados do epitélio celômico, sendo que os tipos histológicos mais comumente encontrados foram cistadenocarcinoma seroso, representando 30% de todas as neoplasias, e o cistadenocarcinoma mucinoso que representou 21%. Entre as pacientes com carcinoma ovariano, doze delas tiveram tumor de malignidade *borderline*. Entre as pacientes com neoplasia ovariana não epitelial, oito apresentaram tumor do estroma especializado, duas tumor de células germinativas e uma sarcoma primário do ovário. Entre aquelas com neoplasia ginecológica extra-ovariana, três apresentaram sarcoma para-

uterino, duas tumor de reto-sigmóide e uma paciente apresentou carcinossarcoma. Apenas uma paciente apresentou tumor metastático do trato gastrointestinal (Krukenberg) (Tabela 6).

Tabela 6

Distribuição dos casos de neoplasia maligna conforme o tipo histológico

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	N	%
Epitelial Seroso*	20	30
Epitelial Mucinoso**	14	21
Indiferenciado	8	12
Endometrióide	5	7
Células claras	2	3
Tumor do estroma especializado	8	12
Tumor de células germinativas	2	3
Leiomiossarcoma para-ovariano	3	4
Sarcoma primário de ovário	1	2
Tumor misto de ovário	1	2
Tumor de Krukenberg	1	2
Tumor de reto-sigmóide	2	3
TOTAL	67	

*Sete pacientes com carcinoma epitelial seroso tiveram tumores do tipo *borderline*

**Cinco pacientes com carcinoma epitelial mucinoso tiveram tumores do tipo *borderline*

Em relação ao estadiamento das pacientes com carcinoma de ovário, segundo os critérios da FIGO (1986), 67% dos casos apresentaram-se em estádios iniciais (I ou II) e 33% em estágio avançado (III). Todas as pacientes portadoras de neoplasia ovariana avançada se encontravam no estágio III da doença, sendo que apenas quatro pacientes apresentaram implantes peritoneais maiores que 2cm, 15 apresentaram comprometimento linfonodal exclusivo e uma apresentava implantes peritoneais microscópicos - estágio IIIa (Tabela 7).

Tabela 7

Distribuição dos casos de carcinoma de ovário conforme o estágio (FIGO)

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	N	%
Estádio Ia	29	50
Estádio Ib	2	3
Estádio Ic	6	10
Estádio Iia	1	2
Estádio Iib	1	2
Estádio III a	1	2
Estádio III c (linfonodal exclusivo)	15	25
Estádio III c (implantes > 2cm)	4	6
TOTAL	59	100

4.2. PERFORMANCE DA DOSAGEM SÉRICA DO CA 125, ULTRA-SONOGRAFIA E ESTADO MENSTRUAL, PARA DETECÇÃO DE MALIGNIDADE DE TUMORES PÉLVICOS E IDENTIFICAÇÃO DO MELHOR PREDITOR INDIVIDUAL DE MALIGNIDADE

A distribuição dos casos malignos e benignos conforme o estado menstrual, a classificação da ultra-sonografia estratificada, o escore da ultra-sonografia (US) e a dosagem sérica do CA 125, são mostrados na Tabela 8. Apresenta as diferenças estatísticas, em uma análise univariada, da distribuição dos casos, segundo os resultados do exame histopatológico e os preditores individuais de malignidade, identificados no modelo logístico. Mostra que houve diferença na distribuição entre os casos malignos e benignos de todas as variáveis do estudo.

Um número significativamente maior de mulheres na pós-menopausa apresentou neoplasia maligna, em relação àquelas na pré-menopausa.

Na interpretação da ultra-sonografia pelo sistema de escore, criado com base na análise de regressão múltipla, o número de casos malignos com escore maior que 2 superou os casos benignos em cerca de duas vezes, ao passo que, em escores abaixo deste valor predominaram os casos benignos. Também na impressão clínica transmitida pelo laudo, analisado conforme estratificação em três categorias, observou-se diferença, estatisticamente significativa, na distribuição dos casos malignos e benignos.

A proporção de casos com neoplasia maligna e níveis séricos de CA125 acima de 65U/ml foi mais de quatro vezes maior em relação aos casos com processos benignos. Entre os casos com níveis séricos de CA 125 inferior a 35 U/ml a proporção de casos malignos foi menor que os benignos cerca de quatro vezes. Também a média do nível sérico de CA 125, foi significativamente maior entre as pacientes com neoplasia maligna (604,5 U/ml) em relação àquelas com doença benigna (27,7 U/ml).

Tabela 8

Distribuição do estado menstrual, achados ultra-sonográficos e os níveis séricos do CA 125 em 91 pacientes com presença de processos benignos e 67 com tumores malignos

Variáveis	Casos malignos	Casos benignos	Teste estatístico	p valor
Estado Menstrual				
Pré-menopausa	19	63	χ^2	<0,001 #
Pós-menopausa	48	28		
Ultra-sonografia Estratificada				
Benigno	2	24	χ^2	<0,001 #
Duvidoso	25	47		
Maligno	40	20		
Escore da ultra-sonografia (US)				
0	1	22	χ^2	<0,01 #
1	39	11		
2	5	4		
3	0	1		
4	4	4		
≥4	46	21		
CA 125 (U/ml)				
0 a 35	15	68	U=1021,0	<0,01 *
36 a 65	17	15		
>65	35	8		
Média	604,5 (DP ± 1930)	27,7 (DP ± 37,5)		
Mediana	67,5	15,21		
Mínimo	5	1		
Máximo	13130	247,9		

* Teste U de Mann-Whitney

Teste Qui-Quadrado de Pearson

Na Tabela 9 estão demonstrados a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do CA 125 sérico, ultra-sonografia e estado menstrual de pós-menopausa como indicadores de malignidade. O CA 125 sérico, expresso em U/ml e o escore da ultra-sonografia, expresso em número puro, apresentaram diferentes valores para estes indicadores de performance, em diferentes pontos de corte. Para ambos, a especificidade aumentou à medida que se eleva o valor utilizado como ponto de corte, às custas de uma progressiva perda na sensibilidade dos testes.

Observou-se, também, diferença nestas medidas de performance, para a *ultra-sonografia estratificada* em três categorias, de acordo com a forma de agrupar a categoria *duvidosa*. A melhor performance foi obtida quando considerou-se como teste positivo para malignidade apenas a categoria *maligna* do laudo da ultra-sonografia, resultando em sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 59%, 78%, 66% e 68%, respectivamente.

O estado menstrual apresentou sensibilidade de 71%, especificidade 69%, valor preditivo positivo 66% e valor preditivo negativo 75%.

Tabela 9

Performance do CA 125, achados ultra-sonográficos e estado menstrual, para detecção de neoplasia maligna em 91 pacientes com presença de processos benignos e 67 com tumores malignos

Variáveis	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	4.2.1.1 VPP (%)	4.2.1.2 VPN (%)
CA 125 (u/ml)				
10	94	24	48	86
20	85	64	64	85
30	79	72	66	83
50	61	87	78	75
60	55	90	80	73
70	47	93	84	70
100	34	96	88	66
150	26	96	85	64
Ultra-sonografia estratificada				
Duvidoso e maligno*	97	26	49	92
Maligno*	59	78	66	68
Escore da ultra-sonografia (US)				
Ponto de corte: 1	82	24	44	64
Ponto de corte: 2	74	67	62	78
Ponto de corte: 3	74	71	65	79
Ponto de corte: 4	68	72	64	75
Ponto de corte: 8	43	89	74	68
Estado menstrual #	71	69	66	75

* As categorias citadas foram tidas como teste positivo para malignidade

Categoria de pós-menopausa

A Figura 10 mostra as curvas ROC destes indicadores de malignidade. As curvas foram suavizadas com um mínimo possível de resíduos. Alguns pontos correspondentes à curva empírica foram mantidos e o melhor ponto de corte de cada teste contínuo, está representado pela marca no ângulo superior esquerdo da curva suavizada (calculado pelo método descrito no ANEXO 3). A performance do CA 125 sérico e do escore da ultra-sonografia criado neste estudo, representada pela sensibilidade e taxa de falsos-positivos destes testes, estão relacionadas na Figura 10, em diferentes pontos de corte. O estado menstrual de pós menopausa está representado na figura com um ponto único para efeito de comparação.

O melhor ponto de corte para o CA 125 sérico foi 35U/ml, representando o ponto onde o teste apresentou melhor contrabalanço entre sensibilidade (77%) e especificidade (74%). Neste ponto os valores preditivos positivo e negativo do CA 125 foram, respectivamente 69% e 81%. Para o escore da ultra-sonografia o melhor ponto de corte foi o escore três. Considerando valores acima deste ponto como teste positivo para malignidade, resultou em 74% de sensibilidade, 71% de especificidade, 65% de valor preditivo positivo e 69% de valor preditivo negativo. O formato côncavo de ambas as curvas e o posicionamento no quadrante superior esquerdo do sistema ortogonal, indicam que o CA 125 sérico e o escore da ultra-sonografia, criado neste estudo, se mostraram bons preditores individuais de malignidade dos tumores pélvicos, na população estudada.

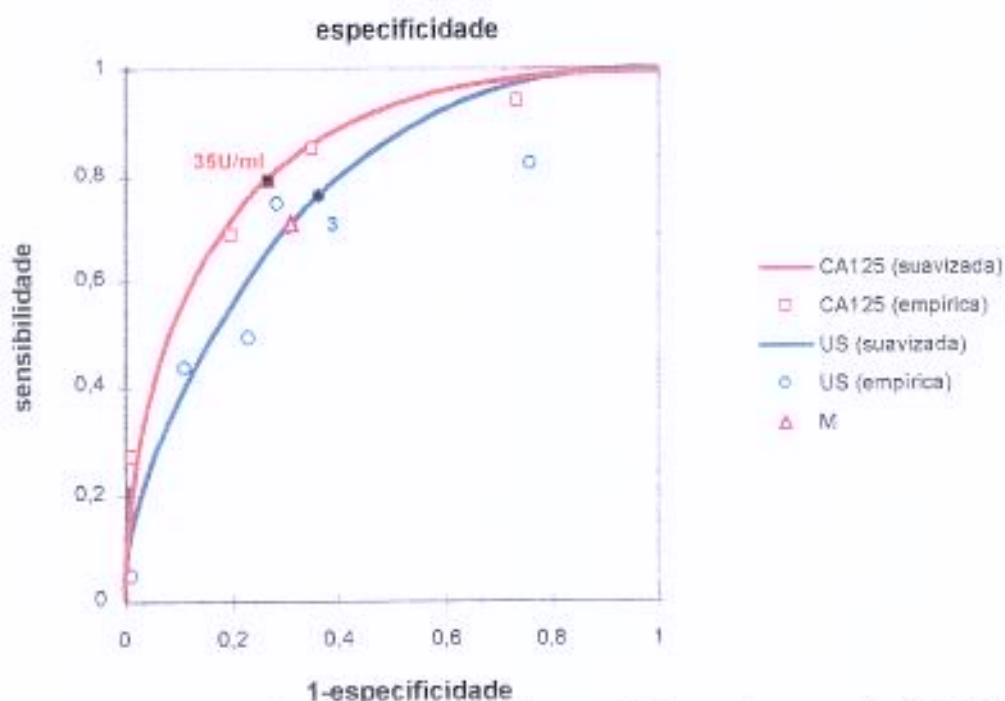


Figura 10. Curva ROC dos vários testes usados em 158 pacientes para discriminar tumores pélvicos entre neoplasia maligna e processo benigno. Mostra o contrabalanço entre sensibilidade e especificidade, nos diferentes pontos de corte da dosagem sérica do CA125 (U/ml) e escore da ultra-sonografia (US). O estado menstrual (M) aparece como ponto isolado.

A área das curvas empíricas vistas na Figura 10, foram calculadas pelo método do trapézio (ANEXO 3) e estão demonstradas abaixo (Tabela 10). Para o CA 125 sérico, a área foi da ordem de 0,83 e para o escore da ultra-sonografia foi de 0,79. Nesta Tabela foram comparadas as curvas ROC do CA 125 sérico e do escore da ultra-sonografia.

Apesar do CA 125 ter apresentado a curva ROC em uma posição superior à curva do escore da ultra-sonografia, a performance global deste teste não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à performance do escore da ultra-sonografia, na capacidade de distinguir

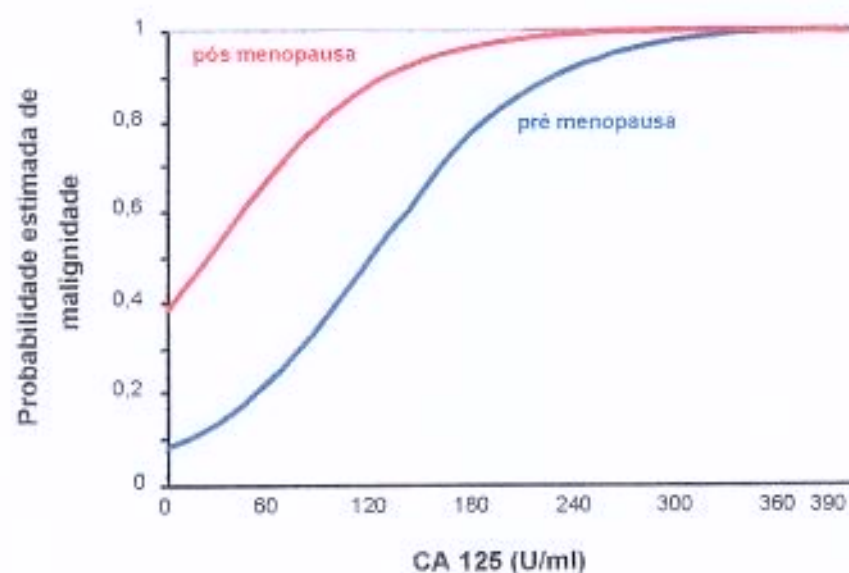


Figura 13. Probabilidade estimada de malignidade segundo modelo logístico, para os valores do CA 125 de acordo com o estado menstrual, em 158 pacientes portadoras de tumores pélvicos

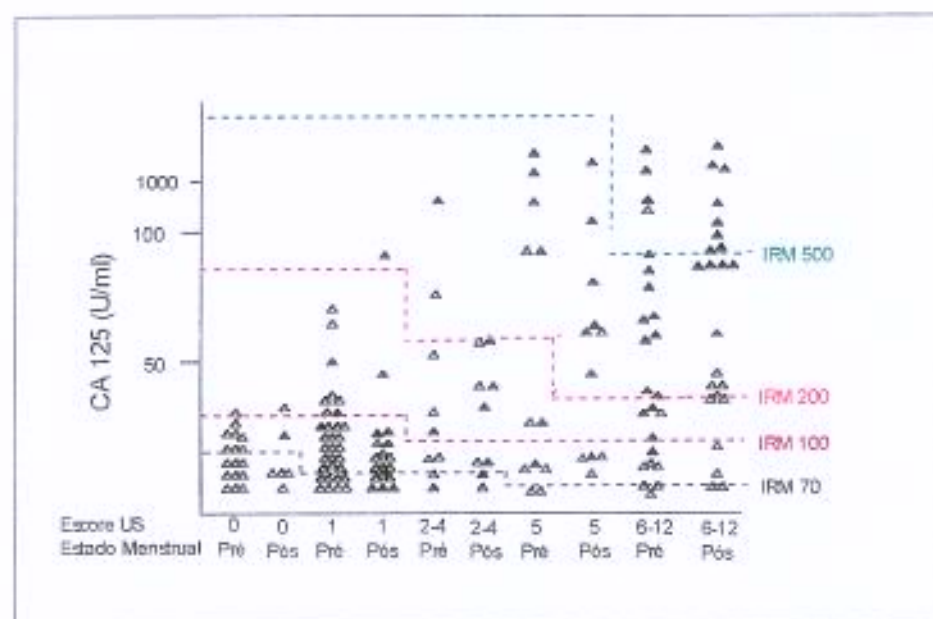


Figura 14. Distribuição cartesiana das 158 pacientes, conforme o CA 125 sérico, escore do ultra-som e estado menstrual. ▲ Casos malignos, △ casos benignos.

A curva ROC do IRM definido neste estudo ocupa a ângulo superior esquerdo do sistema ortogonal e posicionou-se superiormente às demais curvas, indicando, possivelmente, uma melhor performance na detecção de malignidade. A curva do IRM2 se encontra muito próxima à do CA 125 sérico e a do IRM2 abaixo desta última.

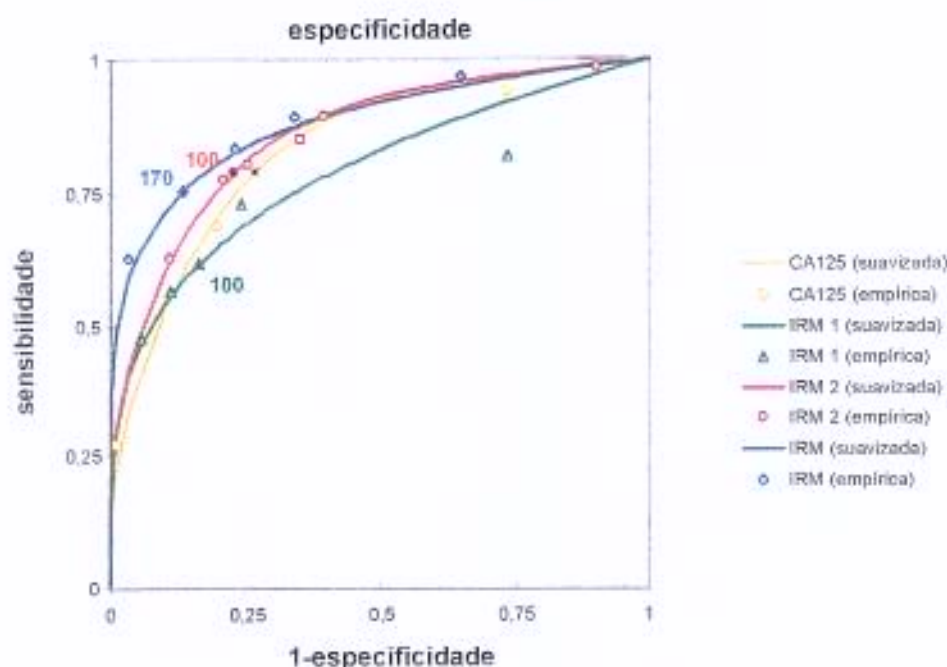


Figura 16. Curva ROC mostrando o contrabalanço entre sensibilidade e especificidade, para diferenciação pré operatória de massas pélvicas entre maligna e benigna, nos diferentes pontos de corte do IRM, IRM1 e IRM2, comparando-os entre si e com a dosagem sérica do CA125 (U/ml). Acompanhando os traçados das curvas suavizadas, estão colocados os pontos empíricos. O melhor ponto de corte está assinalado com um triângulo preenchido em todas as curvas.

Em relação à performance das curvas ROC do IRM construído com base nos dados da nossa população e as curvas dos índices descritos na literatura, a Tabela 15 mostra as áreas sob cada curva ROC e compara-as

posicionou-se acima da curva para a inteira população, indicando que o uso do índice apenas nesta subpopulação, parece ter melhorado sua performance. Por outro lado, a curva ROC do IRM aplicado apenas às pacientes com tumores iniciais do ovário (estádios I e II), posicionou-se abaixo da curva para a inteira população do estudo, indicando que a performance do índice parece ter piorado quando a população selecionada, de casos malignos, foi composta por doença neoplásica precocemente detectada.

Os pontos de corte que apresentaram melhor contrabalanço entre sensibilidade e especificidade, para os tumores iniciais e epiteliais estão sinalizados na curva e foram 170 para ambos.

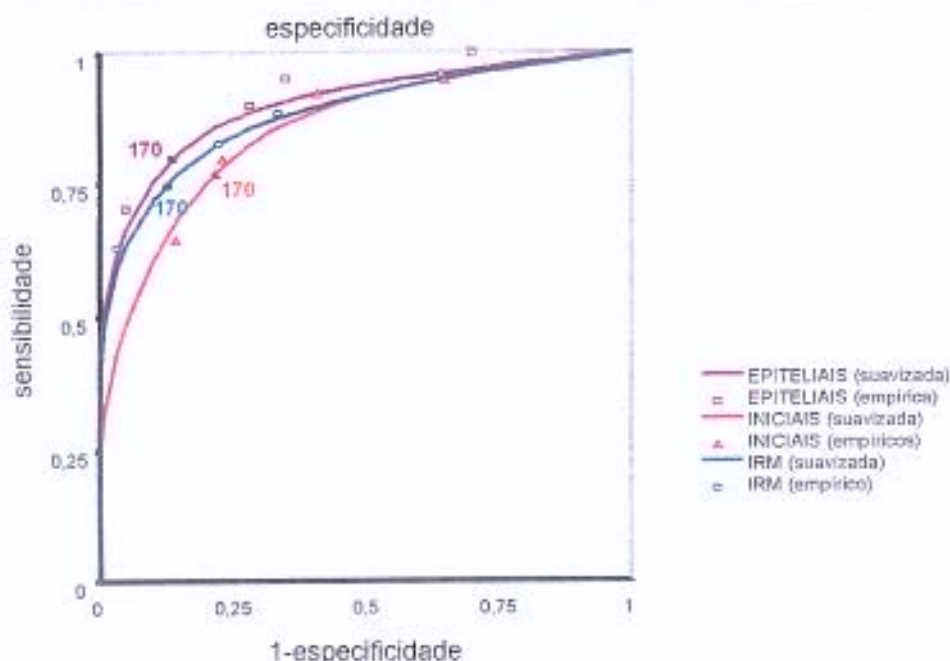


Figura 17. Curva ROC suavizada e empírica mostrando o contrabalanço entre sensibilidade e especificidade, para diferenciação pré operatória de massas pélvicas entre maligna e benigna, nos diferentes pontos de corte do IRM definido neste estudo aplicado à inteira população de 158 casos, apenas à população cujo exame histopatológico revelou tumor do tipo epitelial ou patologia benigna (121casos) e apenas à população cujo exame histopatológico revelou carcinoma de ovário em estágio inicial (130 casos). Os melhores pontos de corte estão destacados nas curvas suavizadas.

tumores pélvicos malignos e benignos ($p=0,459$).

Tabela 10

Comparação entre a performance da curva ROC do CA 125 sérico e do escore da ultra-sonografia na detecção de malignidade de tumores pélvicos, em 91 mulheres com presença de processos benignos e 67 com tumores malignos

Testes diagnósticos	Área sob a curva ROC	Teste estatístico p valor
Escore da ultra-sonografia	0,79	Referência
CA 125 sérico	0,83	=0,459 *

* Algoritmo proposto por DeLong, DeLong, Clarke-Pearson (ANEXO 3)

A acurácia de cada um dos testes utilizados como preditores individuais de malignidade dos tumores pélvicos, e a comparação entre estas, também foram realizadas. Resultaram os valores expressos na Tabela 11. A ultra-sonografia estratificada foi comparada ao escore da ultra-sonografia e os dois testes de maior acurácia, comparados entre si, para determinar o melhor preditor individual de malignidade.

Nota-se, da Tabela 11, que a dosagem sérica do CA 125 e o escore da ultra-sonografia foram os preditores que apresentaram, respectivamente, a maior e segunda maior, acurácia.

O laudo da ultra-sonografia, quando analisado pelo sistema de escore definido neste estudo, apresentou, no seu melhor ponto de corte, 72% de acurácia, que se mostrou estatisticamente superior à maior acurácia da interpretação deste laudo, segundo estratificação em três categorias, que foi 66%. Observou-se ainda que a acurácia da ultra-sonografia estratificada, não apresentou diferença significativa, quando comparada com a acurácia do estado menstrual (69%).

O CA 125 apresentou acurácia de 78% no seu melhor ponto de corte. Quando comparou-se esta acurácia à do escore da ultra-sonografia, para detecção de malignidade de tumores pélvicos, o CA 125 mostrou-se superior, com diferença de seis pontos percentuais e esta diferença foi estatisticamente significativa na amostra, apesar de não se ter observado a mesma diferença na performance global, representada pela área da curva ROC.

Tabela 11

Acurácia dos testes diagnósticos utilizados na detecção pré-operatória de malignidade de tumores pélvicos, comparando duas maneiras de interpretar o laudo da ultra-sonografia e estas com o CA 125 sérico

Testes diagnósticos	Acurácia (%)	Teste de Cochran (p valor)	
Estado Menstrual	69	-	
Ultra-sonografia estratificada (categoria maligna)	66	0,0576	#
Escore da ultra-sonografia – US (Ponto de corte: 3)	72	<0,01	*
CA 125 (>35U/ml)	78	0,0382	**

Tendo o estado menstrual como referência
 * Tendo a ultra-sonografia estratificada como referência
 ** Tendo o escore da ultra-sonografia como referência

A partir da relação fornecida pelo método logístico (ANEXO 6) obteve-se a probabilidade de malignidade em função de valores crescentes de CA 125, mostrados na Figura 11. O gráfico sugere que, para pacientes com valores de CA 125 entre 100U/ml e 300U/ml a probabilidade de malignidade assume crescimento mais acentuado e proporcional ao aumento dos níveis séricos do marcador. A partir de aproximadamente 300U/ml, a probabilidade estimada de malignidade foi acima de 95%.

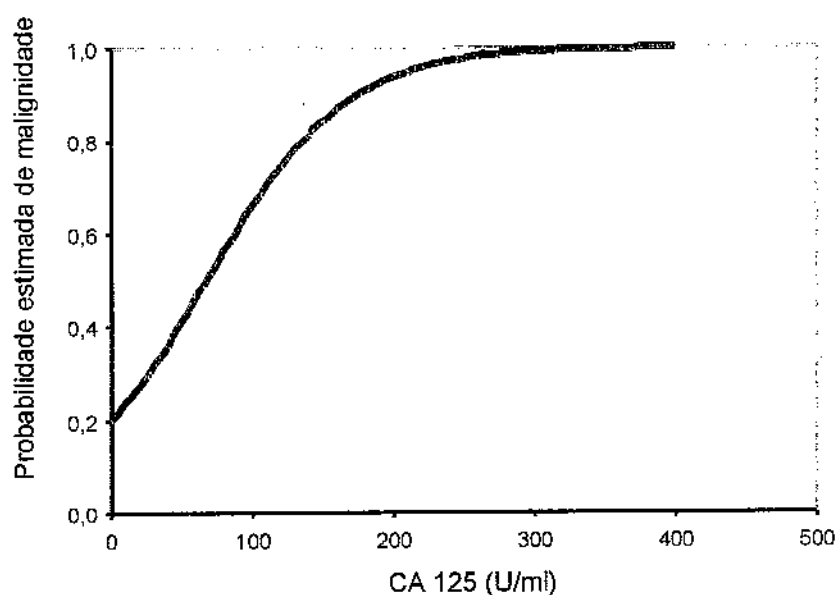


Figura 11. Probabilidade estimada de malignidade para os valores do CA 125 sérico, segundo o modelo logístico, em 158 pacientes portadoras de tumores pélvicos.

A curva resultante do ajuste logístico do escore da ultra-sonografia (ANEXO 7) é mostrada na Figura 12. Nota-se que o risco de malignidade em função de valores crescentes do escore, a exemplo do ocorrido com os níveis séricos do CA 125, não assume um crescimento linear. O gráfico sugere que, para pacientes com imagem ultra-sonográfica que resulte em escores até dois, a probabilidade de malignidade é baixa, e que valores de escore acima de 10 estiveram relacionados com probabilidade de malignidade de cerca de 80%.

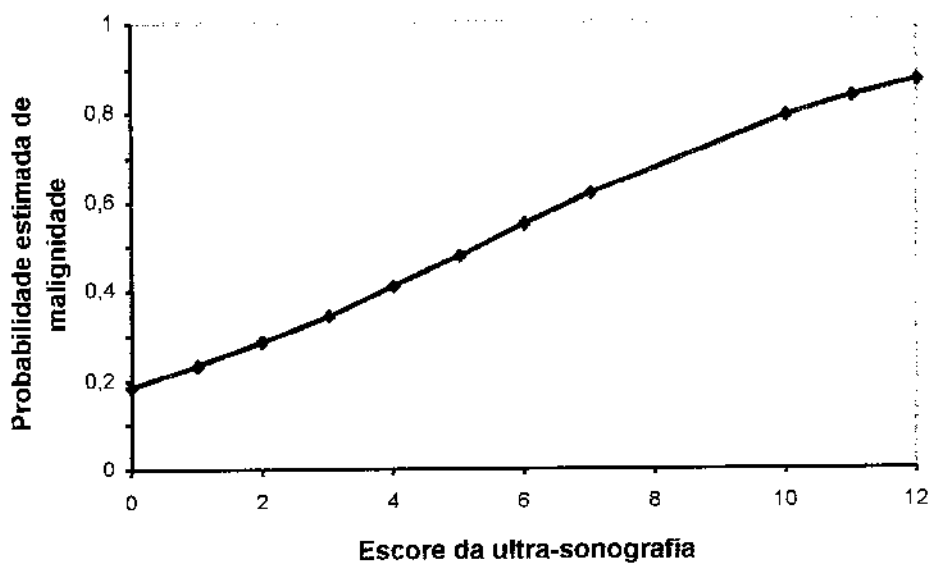


Figura 12. Probabilidade estimada de malignidade segundo modelo logístico, para os valores do escore da ultra-sonografia, em 158 pacientes portadoras de tumores pélvicos

4.3. PERFORMANCE DA MELHOR ASSOCIAÇÃO ENTRE OS TESTES E DEFINIÇÃO DE UM ÍNDICE DE RISCO DE MALIGNIDADE

A melhor associação entre os testes diagnósticos avaliados neste estudo foi representada pelo índice de risco de malignidade (IRM). Cada teste de interesse para a construção do IRM, categorizado ou contínuo, foi incluso em um modelo de regressão logística múltipla como preditor individual de malignidade, que identificou os parâmetros relevantes e o peso na associação com o resultado histopatológico maligno. As variáveis que se mostraram significativas na elaboração do IRM foram: CA 125 sérico, achados ultrasonográficos e estado menstrual.

Utilizando uma análise logística bivariada, associando o CA 125 sérico e o estado menstrual (ANEXO 8), obteve-se a curva de probabilidade de malignidade resultante do ajuste logístico, dos diferentes valores de níveis séricos do CA 125, em função do estado menstrual da paciente, mostrado na Figura 13. O gráfico mostra que a probabilidade de malignidade de tumores pélvicos, em pacientes com iguais níveis de CA 125 sérico, modificou-se em função do estado menstrual. Esta probabilidade é visivelmente maior para pacientes na pós-menopausa.

A relação entre os níveis séricos do CA 125, o escore da ultrasonografia e o estado menstrual, é mostrada na Figura 14. Sobrepostas na Figura 14, estão colocadas as linhas de ação definidas pelos níveis do IRM que apresentaram contrabalanços úteis entre sensibilidade e especificidade.

A Tabela 12 mostra a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo do IRM definidos conforme os critérios deste estudo, em diferentes pontos de corte.

Observou-se que, à medida que se elevou o ponto de corte adotado, para diferenciação de tumores pélvicos malignos de benignos, aumentou progressivamente a sensibilidade, às custas de uma redução progressiva na especificidade. O aumento e redução do valores preditivos positivo e negativo acompanharam a especificidade e a sensibilidade, respectivamente.

Tabela 12

Performance do índice de risco de malignidade (IRM), para predição de malignidade de tumores pélvicos, em diferentes pontos de corte, em 91 pacientes com presença de processos benignos e 67 com tumores malignos

Ponto de corte	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	VPP (%)	VPN (%)
30	96	56	62	88
50	90	66	66	89
70	87	70	68	88
100	84	77	73	86
120	80	78	72	83
150	79	79	74	84
200	73	86	79	81
250	71	90	84	81
500	63	97	93	78

Para determinar as razões de verossimilhança entre pacientes portadoras de neoplasia maligna e processos benignos, para os diferentes intervalos de IRM, construiu-se um novo gráfico com os resultados obtidos, associando agora o CA 125 sérico, estado menstrual e a ultra-sonografia,

através do índice definido neste estudo. A Figura 15 mostra a curva resultante do ajuste logístico que relaciona os diferentes valores de IRM, plotados de forma contínua, e a probabilidade de malignidade (variando de zero a 100%) fornecida pela equação da regressão logística. Indica que valores baixos de IRM estão relacionados com baixas probabilidades de malignidade; valores acima de 900 estão relacionados com altíssima probabilidade de malignidade. O intervalo de maior crescimento no risco de malignidade está situado entre os valores de IRM de 90 a 900.

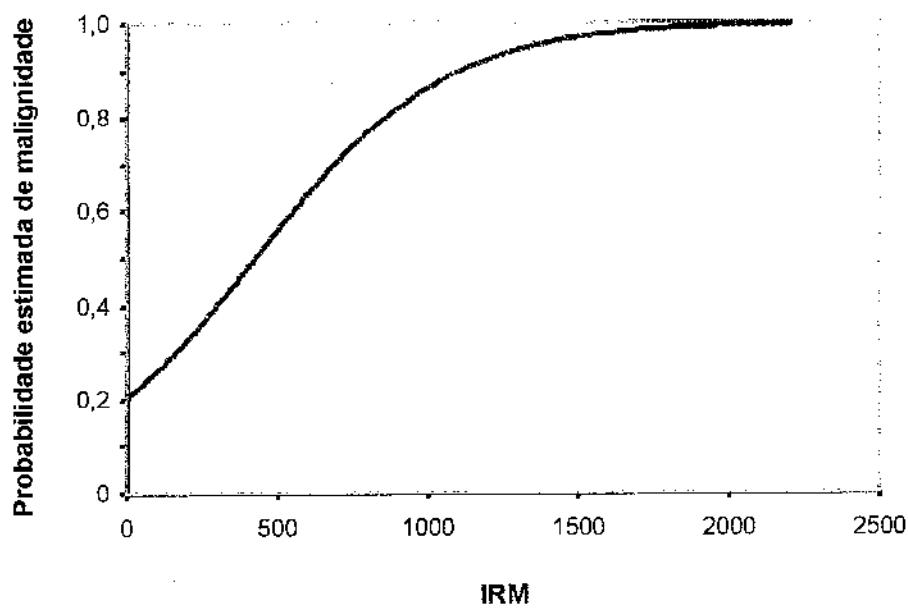


Figura 15. Probabilidade estimada de malignidade segundo modelo logístico, para os valores do IRM, em 158 pacientes portadoras de tumores pélvicos

Utilizando a curva logística da probabilidade de malignidade, separou-se os intervalos de maior utilidade para avaliar as razões de verossimilhança. As razões de verossimilhança de malignidade dos tumores pélvicos, das 158 pacientes estudadas, estão demonstradas na Tabela 13. Embora tais razões não tenham obedecido uma relação linear para todos os intervalos avaliados, de uma maneira geral, razões mais altas foram vistas em valores mais altos de IRM. Assim, os resultados encontrados mostraram que é 12,72 vezes mais provável encontrar neoplasia maligna em mulheres portadoras de tumores pélvicos, com IRM entre 500 e 1.000 do que encontrar processos benignos, nesta faixa de valores.

Valores do IRM superiores a 1500 estiveram relacionados a malignidade em 100% dos casos e valores inferiores a 10, por outro lado, estiveram relacionados a processos benignos em 100% dos casos. Por outro lado, valores de IRM entre 50 e 300 estão relacionados a razões de verossimilhança em torno de um, indicando que nesta faixa de resultados do índice, não se pode confirmar ou afastar malignidade.

Tabela 13

Distribuição dos valores do IRM em 91 mulheres portadoras de processos pélvicos benignos e 67 portadoras de neoplasia maligna, com o cálculo das razões de probabilidade

IRM (valores)	Resultado do histopatológico				Razão de verossimilhança
	Maligno		Benigno		
	N	%	N	%	
≤10	0	-	28	30,7	Faixa de exclusão de malignidade
11-30	1	1,5	19	20,9	0,07
31-50	4	6,0	13	14,3	0,42
51-70	2	3,0	4	4,4	0,68
71-120	5	7,6	7	7,7	0,99
121-150	1	1,5	2	2,2	0,68
151-180	3	4,4	2	2,2	2,00
181-200	2	3,0	4	4,4	0,68
201-300	3	4,4	5	5,4	0,82
301-500	4	6,0	4	4,4	1,36
501-1000	9	14,0	1	1,1	12,72
1001-1500	5	7,6	2	2,2	3,45
>1500	28	41,2	0	-	Confirma malignidade
Total	67	100	91	100	

4.4. COMPARAÇÃO DA PERFORMANCE DO IRM CONSTRUÍDO COM A DO MELHOR PREDITOR INDIVIDUAL DE MALIGNIDADE E A PERFORMANCE DE OUTROS ÍNDICES DESCRITOS

A Tabela 14 traz os valores da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do IRM comparado com o IRM definido por JACOBS et al. (1990) e o IRM redefinido por TINGULSTAD et al. (1996), ambos aplicados a esta população; em diferentes pontos de corte. Mostra o contrabalanço entre sensibilidade e especificidade no diagnóstico de malignidade dos tumores pélvicos estudados. Crescentes pontos de corte

corresponderam a sensibilidades progressivamente menores e a especificidade progressivamente maiores, para os três índices. Os valores preditivos positivos acompanharam o comportamento da especificidade e os valores preditivos negativos, o comportamento da sensibilidade, nos diferentes pontos de corte.

Tabela 14

Performance para predição de malignidade de massas pélvicas, em diferentes pontos de corte, para três índices de risco de malignidade testados em 91 mulheres com processos benignos e 67 com neoplasias malignas

Ponto de corte	Sensibilidade (%)			Especificidade (%)			VPP (%)			VPN (%)		
	IRM1 ⁺	IRM2 [*]	IRM [#]	IRM1	IRM2	IRM	IRM1	IRM2	IRM	IRM1	IRM2	IRM
30	79	97	96	60	44	56	64	48	62	70	93	88
50	73	89	90	75	60	66	74	75	66	68	85	89
70	67	80	87	79	74	70	77	74	68	67	79	88
100	62	77	84	83	79	77	79	73	73	64	75	86
120	56	74	80	89	80	78	82	77	72	51	73	83
150	52	71	79	89	82	79	80	78	74	45	65	84
200	47	62	73	90	89	86	82	81	79	46	58	81
250	40	55	72	90	90	90	84	85	84	36	50	81
500	33	48	63	95	94	97	90	90	93	38	45	78

⁺IRM definido por JACOBS et al., 1990

^{*} IRM definido por TINGULSTAD et al., 1996

[#] IRM derivado deste estudo

O contrabalanço entre sensibilidade e especificidade, o melhor ponto de corte de cada teste, a performance do IRM deste estudo e do IRM1 e IRM2, na diferenciação de tumores pélvicos entre maligno e benigno, foram avaliados por meio de uma curva ROC (Figura 16).

O IRM definido neste estudo apresentou ponto de corte que refletiu o melhor contrabalanço entre sensibilidade e especificidade, no valor 170 e os índices IRM1 e IRM2, ambos no valor 100. O melhor ponto de corte do CA 125 sérico foi 35 U/ml.

entre si. O IRM definido neste estudo apresentou curva ROC de acurácia superior à do CA 125 sérico e superior às curvas dos outros dois índices aplicados a esta população (IRM1 e IRM2). A área sob a curva do IRM deste estudo foi de 0,90, a do CA 125 foi de 0,83, a do IRM1 foi de 0,77 e do IRM2 foi de 0,85. A comparação entre estas curvas usando a curva do IRM como referência, mostrou a superioridade sobre o IRM1, IRM2 e CA 125 ($p=0,0015$).

Apesar da curva ROC do CA 125 ter se apresentado em uma posição aparentemente superior à do IRM1, a comparação entre elas resultou em igualdade estatística ($p=0,117$). Também o IRM2 apresentou curva ROC de acurácia estatisticamente idêntica à do CA 125 sérico ($p=0,2506$). Quando a performance do IRM1 foi comparada à do IRM2, ficou demonstrada a superioridade do IRM2 na habilidade diagnóstica.

Tabela 15

Comparação entre a performance da curva ROC do IRM deste estudo, IRM1, IRM2 e o CA 125 sérico, para detecção de malignidade de tumores pélvicos, em 91 mulheres com presença de processos benignos e 67 com tumores malignos

Testes diagnósticos	Área sob a curva ROC	Teste estatístico* (p valor)	
IRM	0,90	=0,00154	‡
IRM1 (JACOBS et al, 1990)	0,77	=0,1170	†
IRM2 (TINGULSTAD et al, 1996)	0,85	=0,2506	†
CA 125	0,83	Referência	
IRM1 / IRM2	0,77 / 0,85	=0,0106	#

* Ferramenta para comparação: algoritmo proposto por DeLong, DeLong, Clarke-Pearson (ANEXO 3)

‡ IRM como referência, contra os demais.

† CA 125 como referência.

IRM1 e IRM2, comparados entre si.

4.5. AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO ESTADIAMENTO E DO TIPO HISTOLÓGICO SOBRE A PERFORMANCE DA MELHOR ASSOCIAÇÃO ENTRE OS TESTES NA DETERMINAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DE MALIGNIDADE DE TUMORES PÉLVICOS

Na Tabela 16 observa-se que quando o IRM foi aplicado à população de tumores do tipo epitelial malignos e benignos, apresentou, de uma forma geral, valores de sensibilidade aparentemente superiores aos do IRM aplicado à inteira população do estudo, para os mesmos pontos de corte. Entretanto, quando foi selecionada apenas a população com carcinoma em estádios iniciais, a aplicação do IRM parece ter refletido negativamente na performance do teste, na detecção de malignidade destes tumores, às custas, principalmente, de uma redução na sensibilidade do índice.

Tabela 16

Acurácia para predição de malignidade de tumores pélvicos, em diferentes pontos de corte, para o IRM construído, aplicado à população total[♦], a uma subpopulação com tumor epitelial[▲] e subpopulação com carcinoma de ovário inicial[°]

IRM Ponto de corte	Sensibilidade (%)			Especificidade (%)			VPP (%)			VPN (%)		
	Total ♦	Epitelial ▲	Inicial °	Total ♦	Epitelial ▲	Inicial °	Total ♦	Epitelial ▲	Inicial °	Total ♦	Epitelial ▲	Inicial °
30	96	100	94	56	53	56	62	61	62	88	91	86
50	90	95	87	66	66	65	66	67	66	89	94	85
100	84	90	79	77	77	76	73	73	72	86	91	81
170	75	80	69	81	80	81	78	78	78	84	89	77
250	72	75	61	90	90	90	84	84	84	81	85	71

♦ 91 casos de processos benignos e 67 tumores malignos

▲ 72 casos de tumores benignos e 49 tumores malignos

° 91 casos de processos benignos e 39 carcinomas de ovário estágio I e II

A Figura 12 mostra curvas ROC do IRM aplicado a estas subpopulações e à população total de 158 pacientes. Notou-se que a curva ROC do IRM, aplicado apenas às pacientes com tumores epiteliais do ovário,

A Tabela 17 mostra as áreas sob as curvas ROC da Figura 17, bem como as acurácias do IRM aplicado a estas três populações. A área sob a curva ROC empírica calculada pelo método dos trapézios dos tumores epiteliais foi 0,93. A área da curva ROC dos tumores iniciais, calculada pelo mesmo método, resultou em 0,87. A acurácia do IRM para a população total, no seu melhor ponto de corte foi 85%, para os tumores epiteliais foi 89% e para os tumores iniciais foi 82%. A comparação estatística entre as áreas sob as curvas ou da acurácia no melhor ponto de corte, não foi possível pelos métodos utilizados neste estudo, uma vez que os testes foram aplicados a amostras diferentes, quando se subdividiu a população.

Tabela 17

Área sob a curva ROC e acurácia para predição de malignidade de tumores pélvicos, do IRM construído, aplicado à população total[♦] com o mesmo índice aplicado a uma subpopulação com tumores epiteliais[▲] e subpopulação com carcinoma de ovário inicial[○]

IRM	Acurácia no melhor ponto de corte (%)	Área sob a curva ROC
População total	85	0,90
Carcinomas epiteliais	89	0,93
Tumores iniciais	82	0,87

♦ 91 casos de processos benignos e 67 tumores malignos

▲ 72 casos de tumores benignos e 49 tumores malignos

○ 91 casos de processos benignos e 39 carcinomas de ovário estádios I e II

Discussão

5. Discussão

Conforme nossos resultados, o índice de risco de malignidade (IRM) definido neste estudo, composto pela associação do estado menstrual, dosagem sérica do CA125 e ultra-sonografia, tem mais utilidade na prática clínica para discriminar entre tumores pélvicos malignos e benignos em pacientes sem evidência pré-operatória de neoplasia avançada, que cada teste usado isoladamente. O IRM apresenta uma melhor acurácia quando comparado com o melhor preditor individual, a dosagem sérica do CA125. Não observamos melhoria na acurácia do índice resultante quando associamos a idade da paciente, o tamanho do tumor ou a sua bilateralidade.

A validade do IRM depende da distribuição de neoplasia maligna e processos benignos na população e de estádios iniciais versus estádios avançados entre as neoplasias malignas. Tumores mais avançados tendem a produzir seus marcadores em concentração sangüínea habitualmente mais elevada (JACOBS et al., 1996). No caso de um IRM definido de forma a ter seus valores como produto direto dos níveis séricos do CA 125, o grau de extensão da doença é fator determinante.

Usualmente, para se testar a validade de um método diagnóstico, aplica-se o teste em uma população não selecionada, visando a identificar situações em que o método seria de maior utilidade na população geral. Entretanto, com as modernas técnicas de ultra-sonografia, o estudo dos tumores pélvicos assume uma característica peculiar: lesões avançadas, com metástases peritoneais ou em órgãos parenquimatosos abdominais freqüentemente são identificadas ao ultra-som e a presença destas características ultra-sonográficas muito raramente se relaciona com processos expansivos benignos. Além disto, o diagnóstico o mais precoce possível, no câncer de ovário, é meta primordial para uma melhor eficácia do tratamento e, portanto, é de capital importância fazer este diagnóstico quando a lesão é inicial, sem claras evidências de malignidade. Por este motivo fizemos o estudo numa população selecionada, de tumores aparentemente iniciais.

Nossa casuística de neoplasia maligna ovariana foi composta, em sua maioria, por pacientes portadoras de tumores iniciais (67%) e em nenhum caso o diagnóstico de malignidade se fez evidente pela presença de metástase. Ao contrário, todos os casos identificados no estágio IIIC, que tivemos, não apresentaram sinais ecográficos que sugerissem o estágio da doença e em 80% destes o comprometimento foi exclusivamente linfonodal. Além disso, tivemos uma proporção considerável de tumores do tipo *borderline*. Acreditamos que, para que um teste diagnóstico de tumores pélvicos não explorados seja útil, deve ser capaz de identificar malignidade justamente nesta etapa.

O modelo de IRM anteriormente definido na literatura (JACOBS et al., 1990) também demonstrou a superioridade da associação em relação a cada um dos testes usados isoladamente. Esse modelo foi posteriormente testado por outros autores em uma população semelhante (TINGULSTAD et al., 1996), confirmando esta observação.

O índice de JACOBS et al. (1990) foi criado usando uma população de casos não selecionados de massas pélvicas, com 62% de câncer avançado, incluindo pacientes com metástases sistêmicas. O IRM definido por TINGULSTAD et al. (1996) foi construído com base em uma população semelhante. Quando estes índices foram aplicados à nossa população, sua acurácia não diferiu da do CA125 para prever malignidade de massas pélvicas.

Observou-se também uma grande diferença na característica da população por nós estudada em relação à população estudada por outros autores, constituída, na sua maioria, por casos avançados de câncer do ovário. Esta diferença justifica o fato de terem relatado acurácia para o IRM de mais de 90% na literatura. Em uma população com tais características, todos os testes diagnósticos para detecção de malignidade de tumores pélvicos, incluindo a ultra-sonografia têm alta sensibilidade e especificidade (NILOFF et al., 1985; 1986; JACOBS et al., 1990; TINGULSTAD et al., 1996).

Quando aplicamos o nosso IRM apenas a uma subpopulação de casos iniciais, houve piora significativa na acurácia e na curva ROC. Assim, o IRM

construído com base nos dados da população estudada, de casos aparentemente iniciais, não possui a mesma validade que o IRM aplicado apenas à população de tumores realmente iniciais. Isto reflete o fato de que o diagnóstico de casos iniciais de câncer de ovário apresenta maior dificuldade que o diagnóstico nos casos avançados e indica o motivo porque o IRM construído para uma população não selecionada não se aplicou à nossa população.

Também a ultra-sonografia apresentou, em nosso estudo, menor especificidade em relação aos achados de outros autores (MOYLE et al., 1993; JACOBS et al., 1996; GUERRIERO et al., 1997). Isto provavelmente se deve ao fato que realizamos a ultra-sonografia preferencialmente por via abdominal, complementada com a técnica transvaginal apenas quando o examinador julgou importante para o diagnóstico ou para tumores pequenos, cuja avaliação via alta pode deixar dúvidas em alguns casos. Tal fato, embora represente uma limitação no nosso estudo, reflete melhor a realidade do nosso país em que equipamentos com disposição de transdutores vaginais são ainda relativamente raros, em virtude do alto custo.

Quando o diagnóstico ecográfico é estratificado em maligno, duvidoso e benigno, parece facilitar a interpretação do laudo, freqüentemente descritivo. Entretanto, o sistema de escore criado com a análise de regressão logística, com base nos dados da amostra, reflete como a objetividade na interpretação do laudo aumenta a acurácia do método na diferenciação de tumores pélvicos

entre maligno e benigno, neste caso melhorando sensivelmente a sua especificidade (KURJAK et al., 1991; SASSONE et al., 1991; FERRAZZI et al., 1997). Isto foi confirmado no nosso estudo, onde avaliamos os achados ultrasonográficos tendo estratificados, como em um sistema de escore determinado a partir de uma análise de regressão logística

A presença de ascite é um forte indicador de malignidade segundo vários autores (KURJAK et al., 1991; NIH, 1995). No nosso estudo, apesar desta variável não ter apresentado valor como preditor de malignidade em uma análise multivariada na amostra estudada, quando analisada isoladamente houve associação entre ascite e malignidade. Também quando pontuada e incluída no índice, melhorou a acurácia do IRM. Isto talvez se explique por termos um número pequeno de casos com ascite, por se tratar de uma população selecionada, e por termos incluso na casuística alguns casos relativamente raros de patologia ovariana benigna, que cursam com ascite.

Nosso tamanho amostral nos permitiu identificar diferenças estatísticas em quatro pontos percentuais na acurácia dos testes, como sendo estatisticamente significativa. Um estudo de maior tamanho amostral seguramente possibilitaria detectar menor variação nos resultados encontrados na acurácia. Entretanto, dada a magnitude dos resultados por nós obtidos, a amostra estudada nos permitiu identificar significância nas diferenças de acurácia dos testes utilizados.

A definição de um IRM de tumores pélvicos é de fundamental

importância, uma vez que para as patologias expansivas intra-abdominais não dispomos de meios diagnósticos eficazes não-invasivos. Para quase todas as alterações expansivas de natureza ginecológica, de outras localizações, podemos utilizar meios diagnósticos como punção aspirativa, curetagem uterina, biópsia incisional ou excisional como nas patologias da mama, conduzindo a paciente a um tratamento definitivo, geralmente mais agressivo, porém, após adequado preparo emocional da doente e disponibilidade de equipe treinada e em instituição preparada para a terapia oncológica. O meio de diagnóstico de certeza para as lesões expansivas pélvicas, entretanto, é a laparotomia exploradora, seguramente mais invasiva que os meios citados e de maior morbidade. Dispomos de um IRM que nos forneça uma idéia mais clara acerca do tumor a ser tratado; é, seguramente, o grande motivo para se definir este índice.

A importância prática deste estudo, como descreveremos a seguir, deriva do fato de que o IRM definido por nós, inclui critérios diferentes dos utilizados até então, visando a sua aplicação para casos que não apresentem características tão evidentes de malignidade e do fato de alguns tipos histológicos de tumores malignos do ovário assumirem características ecográficas e epidemiológicas particulares.

Visamos, particularmente, a definir um índice que exprima de forma matemática o risco de malignidade, frente a uma paciente portadora de massas pélvicas que deva ser submetida à laparotomia exploradora. Pretendemos

assim, minimizar a intuitividade na interpretação do laudo ecográfico e possibilitar a construção de um índice de risco de malignidade que incorporasse as variáveis analisadas aqui.

Por exemplo, quando se adota o valor 170 como ponto de corte para o IRM, obtém-se 25% de falsos-negativos e 190% de falsos-positivos, o que permite inferir a probabilidade de se tratar de um tumor maligno ou benigno, em função do valor de IRM apresentado. Desta forma, o IRM permitiu quantificar o risco de malignidade de uma massa pélvica em termos de probabilidade, quando obtivemos diferentes sensibilidades e especificidade, de acordo com o nível de corte adotado.

Também as razões de probabilidade encontradas nos diferentes intervalos analisados dos valores do IRM, resumem em um só número, a probabilidade pós-teste, ou seja, quantas vezes determinado valor de IRM obtido é mais provável que esteja relacionado com neoplasia maligna do que com processos benignos.

A grande utilidade do índice criado, portanto, é não só de fornecer um escore com ponto de corte a partir do qual se considera maligno ou benigno, mas sim de disponibilizar a curva de probabilidade de malignidade associada aos valores possíveis do IRM ao ginecologista que estará vendo estes testes no seu consultório. Isto permitirá que o valor obtido de IRM para determinada paciente, seja visto à luz desta curva. Assim, se o interesse do médico que se depara com uma paciente com diagnóstico de tumor pélvico é decidir entre

fazer seguimento clínico ou assumir conduta cirúrgica, por se tratar de uma mulher jovem com cisto anexial. Neste caso poderá adotar um ponto de corte de IRM mais baixo e não o recomendado, o que lhe aumentará a medida de performance de interesse neste caso, ou seja, a sensibilidade, às custas, é claro, de perda na especificidade do métodos.

Um exemplo da situação acima é o caso número 78 (ANEXO 1). Trata-se de uma paciente de 15 anos de idade, na fase de menacme, cuja dosagem sérica do CA 125 resultou em 45,5U/ml, portadora de tumor pélvico visto à ultra-sonografia como lesão cística, bordos regulares de cerca de 8cm nos seus três diâmetros, com presença de septos finos e regulares, sem sinais ecográficos de ascite ou de invasão de cápsula tumoral. O exame histopatológico revelou cisto funcional do ovário. O score da ultra-sonografia deste caso foi 1 e o IRM calculado resultou em 45,5. Se adotarmos o valor recomendado de 170 como ponto de corte, esta paciente é considerada corretamente como portadora de processo expansivo benigno, com 22% de probabilidade de um diagnóstico falso-negativo. Porém, se considerarmos 50 ou menos como ponto de corte, esta paciente será considerada corretamente como portadora de processo benigno, com apenas 10% de probabilidade de se tratar de resultado falso-negativo. Podemos também utilizar a razão de probabilidade, que para o intervalo de 31 a 50 é de 0,42. Portanto, tumores que resultam neste valor de IRM, apresentam probabilidade muito baixa de se tratar de neoplasia maligna.

Ao contrário, imaginemos a situação em que o ginecologista deva tratar de uma paciente no período da pós-menopausa, portadora de um tumor sólido-cístico e deve decidir entre operá-la no seu serviço ou encaminhá-la a um serviço que disponha de estrutura terciária; ou ainda, se a mesma paciente uma vez em um serviço terciário, deverá ser submetida a uma laparotomia exploradora segundo os preceitos oncológicos ou se poderá usar incisões ou vias cirúrgicas habitualmente utilizadas para processos benignos, como a laparoscopia. Neste caso usará um ponto de corte mais elevado que o recomendado, o que lhe proporcionará maior especificidade, embora haja perda de sensibilidade.

Um exemplo típico desta situação é o caso número 83 (ANEXO 1). Trata-se de paciente de 62 anos de idade, na menopausa há cerca de 12 anos, cujo CA 125 sérico resultou em 97,8U/ml, tumor pélvico visto à ultra-sonografia como cisto de 13X12X11 centímetros de diâmetro, com as demais características ultra-sonográficas idênticas ao caso número 78, do exemplo anterior. O exame histopatológico revelou tumor *borderline* do ovário. O IRM calculado foi de 293,4. Se adotarmos 170 como ponto de corte, esta paciente é considerada corretamente como portadora de processo expansivo maligno, com 16% de probabilidade de um diagnóstico falso-positivo. Se considerarmos, porém, valores acima de 250 como teste positivo, esta paciente será também considerada corretamente como portadora de processo maligno, com apenas 10% de probabilidade de se tratar de resultado falso-positivo. Podemos também utilizar a razão de probabilidade, que para este intervalo mais elevado

é de 1,36, ou seja, para tumores com este valor de IRM, a probabilidade de se tratar de uma neoplasia maligna é consideravelmente elevada.

Isto nos permite responder a uma questão de grande importância referente ao atendimento de pacientes portadoras de massa pélvica: como interpretar os testes resultantes da propedêutica armada tão difundida no estudo das massas pélvicas e seus incrementos tecnológicos, levando em consideração parâmetros clínicos relevantes, frente a uma paciente portadora de massa pélvica de etiologia desconhecida? Oferece uma alternativa de associação dos parâmetros relevantes – ultra-sonografia, CA125 e estado menstrual – quantificados em um sistema de escore que permite uma visualização matemática de tantos dados de natuezas diferentes.

Neste sentido, até onde vai nosso conhecimento após acurada revisão da literatura. Não há relato de um índice de risco de malignidade para tumores pélvicos não explorados, criado em uma população de tumores predominantemente iniciais, sem clara evidência radiológica de malignidade. Esta metodologia possui também o mérito de ser facilmente aplicável, não necessitando de rebuscado conhecimento matemático para seu uso e utiliza os testes diagnóstico que já são usados com este objetivo, porém, até então de maneira subjetiva. A metodologia usada para calcular o IRM para cada paciente é de fácil aplicação e consiste em operações aritméticas simples, como soma e multiplicação. Os exames laboratoriais usados aqui para composição deste índice são relativamente bem difundidos e disponíveis na

maioria dos serviços que se dispõem a investigar tumores da pélvis feminina. Isto torna o método viável e aplicável em quase todos os serviços de atenção à saúde da mulher.

Do ponto de vista prático, estas pacientes, por apresentarem tumores que aparentemente indicam doença inicial, são freqüentemente operadas em serviços sem condições técnicas para realização de biópsia de congelação ou cirurgias oncológicas de grande porte, recomendadas nestes casos. Aplicando-se o IRM obtêm-se melhores resultados do que usar apenas o CA125 sérico, a ultra-sonografia ou estado menstrual isoladamente, objetivando triar os casos que necessitariam ser tratados em um centro terciário.

Em adição a isto, nossos resultados demonstraram que cerca de 34% das aparentes lesões iniciais se mostram no exame histopatológico como estágio III, principalmente por invasão linfonodal, não diagnosticada à ecografia. Estes casos seguramente se beneficiam por ter a laparotomia diagnóstica realizada em serviços que dispõem de recursos para tratamento oncológico adequado, evitando sucessivas laparotomias para uma mesma paciente e acelerando a terapia antitumoral, classicamente indicada para tais casos (YOUNG et al., 1979; HACKER & Van Der BURG, 1993; WOODMAN et al., 1997).

Além disto, este índice pode também ser útil para selecionar os casos que, por apresentarem maior probabilidade de se tratar de patologia benigna, podem se beneficiar de uma técnica cirúrgica menos invasiva e de melhores

resultados estéticos, como laparoscopia ou laparotomia exploradora à Pfannenstiel (HATCH et al., 1995; ZANETTA et al., 1997; YUEN et al., 1997)

Utilizamos uma análise de regressão logística para a criação do IRM, elaborado de modo retrospectivo, uma vez que foi definido a partir dos resultados obtidos na amostra. Este índice, necessita, portanto, de ser aplicado prospectivamente utilizando os parâmetros definidos neste estudo, com o objetivo de se obter melhor validade externa e, conseqüentemente, melhor possibilidade de generalização dos resultados.

Estudos agregando métodos tidos como de maior especificidade, como a dopplervelocimetria colorida, precisam ser realizados com o objetivo de melhorar a acurácia do IRM, particularmente a sua sensibilidade, o que permitirá, possivelmente, evitar investigações dolorosas e onerosas como a laparotomia exploradora, em algumas circunstâncias limítrofes.

Conclusões

6. Conclusões

1. A população de pacientes portadoras de tumores pélvicos apresentou, na sua maioria, processos expansivos de natureza benigna. Entre as pacientes com neoplasia maligna, cerca de 66% apresentaram câncer inicial de ovário e as pacientes com neoplasia avançada de ovário, 80% delas apresentaram comprometimento linfonodal exclusivo.
2. A dosagem sérica do CA 125 foi o preditor individual que apresentou acurácia estatisticamente maior e apresentou sensibilidade de 77%, especificidade de 74% e acurácia de 78%, no seu melhor ponto de corte, que foi de 35 U/ml. O escore da ultra-sonografia construído a partir de uma estimativa do risco relativo de cada descrição do tumor no laudo apresentou acurácia significativamente melhor que a impressão do examinador ou de quem lê o laudo descritivo.
3. A associação de melhor performance para predição de malignidade foi a associação entre o estado menstrual, a dosagem sérica do CA 125 e a ultra-sonografia, em uma construção matemática definida neste estudo como IRM. O IRM apresentou acurácia de 85%, no melhor ponto de corte.

4. O IRM definido neste estudo apresentou performance estatisticamente melhor, em relação aos IRM descritos na literatura e construídos para outro tipo de população de tumores pélvicos, quando aquele índice foi aplicado à nossa amostra.
5. O IRM construído teve melhor performance quando aplicado apenas à população de tumores epiteliais do ovário, porém teve pior performance quando aplicado apenas à população de tumores iniciais.

Summary

7. Summary

Ovarian cancer is the main concern in investigating a pelvic tumor. The usual diagnostic methods – clinical parameters like age and menstrual status, ultrasonography, and serum CA 125 level – present limitations as to the performance when being used for this purpose. In order to evaluate the performance of the association of these methods, a total of 158 patients were studied. These women, presenting pelvic tumors with no clear evidence of malignancy, were assisted at the Genital Oncology and Breast Pathology divisions of CAISM/FCM/UNICAMP from January 1996 to March 1998. A multiple regression analysis using the sample data was performed in order to identify the weight of each individual predictor in determining the malignancy of these tumors. This identification process aimed to establish a score for the ultrasonography, and a risk of malignancy index (RMI). This RMI was defined as a mathematical operation: $US \times M \times CA\ 125$, with US being the ultrasonography score defined in this study according to the parameters suggesting malignancy and benignity, M being the menstrual status (1 for premenopause and 3 for postmenopause), and CA 125 the raw value of the

serum level. The CA 125 presented the best accuracy within the individual predictors (78%), followed by the ultrasonography score (72%) and by the menstrual status (69%). The RMI has associated these parameters and presented an 86% accuracy, which was statistically higher than the CA 125, and the risk of malignancy indexes described in the literature, whenever these were applied to this sample. It is concluded that this RMI presented accuracy higher than the best individual malignancy predictor of this sample, and also higher than the indexes described in the literature up to the present time.

Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

ABRÃO, F.S.; COELHO, F.R.G.; ABRÃO, M.S. – Fatores prognósticos de carcinoma de ovário. In: ABRÃO, F.S. & ABRÃO, M.S. – **Câncer do ovário**. São Paulo, ROCA, 1997. p.75-86.

AGRESTI, A. – **Categorical data analysis**. New York, John Wiley & Sons, 1990. 556p.

BAST, R.C.; FEENEY, M.; LAZARUS, H.; NADLER, L.M.; COLVIN, R.B.; KNAPP, R.C. - Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. **J. Clin. Invest.**, **68**:1331-7, 1981.

BAST, R.C.; KLUG, T.L.; St.JOHN, E.; JENISON, E.; NILOFF, J.M.; LAZARUS, H.; BERKOWITZ, R.S.; LEAVITT, T.; GRIFFITHS, T.; PARKER, L.; ZURAWSKI, V.R.; KNAPP, R.C. - A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. **N. Engl. J. Med.**, **309**:883-7, 1983.

BAST, R.C.; KLUG, T.; SCHAEZL, E.; LAVIN, P.; NILOFF, J.M.; GREBER, T.F.; ZURAWSKI, V.R.; KNAPP, R.C. - Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA 125, CA 19-9 and carcinoembryonic antigen. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **149**:553-9, 1984.

BAST, R.C.; HUNTER, V.; KNAPP, R.C. - Pros and cons of gynecologic tumor markers. **Cancer**, **60**:1984-92, 1987.

- BATTARCHARYA, M.; JESUHA, K.N.; DINIHOFF, C.L.; HEMENNEN, K. - Monoclonal antibodies recognizing tumor-associated antigen of human ovarian mucinous cystadenocarcinoma. **Cancer Res.**, **42**:1650-1654, 1982.
- BEREK, J.S. & BAST, R.C. - Ovarian cancer screening: The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. **Cancer**, **76**:2032-6, 1995.
- BERKOWITZ, R.; KABAWAT, S.; LAZARUS, H.; COLVIN, R.; KNAPP, R.; BAST, R.C. - Comparison of a rabbit heteroantiserum and a murine monoclonal antibody raised against a human epithelial ovarian carcinoma cell line. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **146**:607-12, 1983.
- BOERMAN, O.C.; MAKKINK, W.K.; THOMAS, C.M.G.; HANSELAAR, A.G.J.M.; YEDEMA, C.A.; KENEMANS, P.; POELS, L.G. - Monoclonal antibodies that discriminate between human ovarian carcinomas and benign ovarian tumors. **Eur. J. Cancer**, **26**:117-27, 1990.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196 de 10 de outubro de 1997. Inf. Epidemi. Do SUS - Ano V, nº2, 1996.
- BRIOSCHI, P.A.; IRION, O.; BISCHOF, P.; BADER, M.; FORNI, M.; KRAUER, F. - Serum CA 125 in epithelial ovarian cancer. A longitudinal study. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **94**:196-201, 1987.
- CAMPBELL, S.; BHAN, J.; ROYSTON, P.; WHITEHEAD, M.; COLLINS, W.P. - Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. **BMJ**, **299**:1363-1367, 1989.
- CAMPBELL, G. - General methodology I - Advances in statistical methodology for the evaluation of diagnostic and laboratory tests. **Stat. Med.**, **13**:499-508, 1994.

- CANCER STATISTICS – American Cancer Society. **Cancer J. Clin.**, **45**: 8-30, 1995.
- CARDOSO, E.B. – **O valor da dopplervelocimetria com o mapa de cores no estudo dos tumores ovarianos**. São Paulo, 1996. [Tese – Mestrado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].
- CARUSO, A.; CAFORIO, L.; TESTA, A.C.; CIAMPELLI, M.; PANICI, P.B.; MANCUSO, S. – Transvaginal color doppler ultrasonography in the presurgical characterization of adnexal masses. **Gynecol. Oncol.**, **63**:184-91, 1996.
- CASPI, B.; APPELMAN, Z.; RABINERSON, D.; ZALEL, Y.; TULANDI, T.; SHOHAM, Z. – The growth pattern of ovarian dermoid cysts: a prospective study in premenopausal and postmenopausal women. **Fertil. Steril.**, **68**:501-5, 1997.
- COLLINS, W.P.; BOURNE, T.H.; CAMPBELL, S. – Screening strategies for ovarian cancer. **Curr. Opin. Obstet. Gynecol.**, **10**:33-39, 1998.
- CREASMAN, W.T. & DiSAIA, P.J. Screening in ovarian cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **165**:7-10, 1991.
- CHEN, Y.; WU, P.C.; LANG, J.H.; GE, W.J.; HARTGE, P.; BRINTON, L. A. - Risk factors for epithelial ovarian cancer in Beijing, China. **Int. J. Epidemiol.**, **21**:23-9, 1992.
- DALY, M.B. – The epidemiology of ovarian cancer. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, **6**:729-37, 1992.
- DECLARATION DE HELSINKI. – **Recomendaciones para guiar a los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos. Normas y documentos**. Etica Medica. Colegio Medico de Chile. Santiago de Chile. Edit. Antártica S.A., 1986. p.91-5.

DeLONG, E.R.; DeLONG, D.M.; CLARKE-PEARSON, D.L. – Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves. A nonparametric approach. **Biometrics**, **44**: 837-45, 1988.

DERCHAIN, S.F.M. & SOUZA, G.A. – Citorredução e cirurgia paliativa. In: ABRÃO, F.S. & ABRÃO, M.S. – **Câncer do ovário**. São Paulo, ROCA, 1997. p. 241-8.

DERCHAIN, S.F.M. - **Fatores prognósticos associados ao tratamento inicial em pacientes com carcinoma do ovário estádios II, III e IV**. Campinas, 1995. [Tese - Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP].

DERCHAIN, S.F.M; SALINA, J.R; de MORAIS, D.R.P.L.; de CARVALHO, L.M.F.; TORRES, JCC; DIAS, AE. - CA125 e suas correlações histológicas em neoplasias malignas e benignas do ovário. **Rev. Cent. Refer.**, **1**:32-5, 1996.

DIERNAN, E.; RAMUSSEN, J.; SERENSEN, T.; HASCH, E. Ovarian cysts: management by puncture? **Lancet** **1**:1084, 1987. (letter)

DISAIA, P.J.; HAVERBACK, B.J.; CYCE, B.J.; MORROW, C.P. - Carcinoembryonic antigen in patients with gynecologic malignancies. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **121**:159-72, 1975.

DISILVESTRO, P.; PEIPERT, J.F.; HOGAN, J.W.; GRANAI, C.O. – Prognostic value of clinical variables in ovarian cancer. **J. Clin. Epidemiol.**, **50**:501-5, 1997.

EINHORN, N.; BAST, R.C.; KNAPP, R.C.; TJERNBERG, B. ZURAWSKI, V.R. - Preoperative Evaluation of serum CA 125 Levels in patients with Primary Epithelial Ovarian Cancer. **Obstet Gynecol.**, **67**:414-6 , 1986.

- EINHORN, N.; SJOVALL, K.; KNAPP, R.C.; HALL, P.; SCULLY, R.E.; BAST, R.C.; ZURAWSKI, V.R. – Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. **Obstet. Gynecol.**, **80**:14-8, 1992.
- EISENKOF, S.M.; SPIRTOS, N.M.; MONTAG, T.W.; NALICK, R.H.; WANG, H. – The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. **Gynecol. Oncol.**, **4**:203-9, 1992.
- FERRAZZI, E.; ZANETTA, G. DORDONI, D.; BERLANDA, N.; MEZZOPANE, R.; LISSONI, A.A. – Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, **10**:192-197, 1997.
- FIGO –Staging announcement. **Gynecol. Oncol.**, **25**:383-5, 1986.
- FINKLER, N.J.; BENACERRAF, B.; LAVIN, P.T.; WOJCIECHOWSKI, C.; KNAPP, R.C. – Comparison of serum CA 125, clinical impression and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. **Obstet. Gynecol.**, **72**:659-64, 1988.
- FLEISCHER, A.C.; McKEE, M.S.; GORDON, A.N.; PAGE, D.L.; KEPPLER, D.M.; WORRELL, J.A.; JONES, H.W.; BURNETT, L.S.; JAMES, A.E. – Transvaginal sonography of postmenopausal ovaries with pathologic correlation. **J.Ultrasound Med.**, **9**:637-44, 1990.
- FLEISS, J.L. – Statistical methods for rates and proportions. New York, John Wiley & Sons, 1973. 223p.
- GADUCCI, A.; FERDEGHINI, M.; PRONTERA, C.; MARIANI, G.; BIANCHI, R.; FIORETTI, P. – The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. **Gynecol. Oncol.**, **44**:147-54, 1992.

- GAJEWSKI, W.D. – Ovarian cancer. **Surg. Oncol. Clin. North. Am.**, 7:317-33, 1998.
- GERSHENSON, D.M.; TORTOLERO-LUNA, G.; MALPICA, A.; BACKER, V.V.; WHITTACKER, L.; JOHNSON, E.; MITCHELL, M.F. – Ovarian intraepithelial neoplasia and ovarian cancer. **Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.**, 23:475-543, 1996.
- GIUDICE, L.C.; JACOBS, A.; PINEDA, J.; BELL, C.E.; LIPPMANN, L. – Serum levels of CA125 in patients with endometriosis: a preliminary report. **Fertil. Steril.**, 45:876-8, 1986.
- GOLDSTEIN, S.R. – Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 175:1498-1591, 1996.
- GRAHAM, J.D., GRAHAN, R.M.; SCHUELLER, E.F. – Preclinical detection of ovarian cancer. **Cancer**, 17:1414-21, 1964.
- GRANBERG, S.; WIKKLAND, M.; JANSSON, I. – Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. **Gynecol. Oncol.**, 35:139-144, 1989.
- GRANBERG, S.; NORSTRÖM, A.; WIKKLAND, M. – Tumors in the pelvis as imaged by vaginal sonography. **Gynecol. Oncol.**, 37:224-9, 1990.
- GRANBERG, S. – Relationship of macroscopic appearance of the histologic diagnosis of ovarian tumors. **Obstet. Gynecol.** 36:363-74, 1993.
- GROVER, S.; QUINN, M. A.; WEIDEMAN, P.; KOH, H. – Factors influencing serum CA 125 levels in normal women. **Obstet. Gynecol.**, 79:511-4, 1992.
- GUERRIERO, J.N.; LEFORT, K.N.; ANNANI, T.J.; BRIECO, J.A. The preoperative evaluation of ovarian tumor can be improved? **Am J Obstet Gynecol**, 177:246-7, 1997.

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.

HACKER, N.F. & Van Der BURG, M.E.L. – Debulking and intervention surgery. **Ann. Oncol.**, **4**(Suppl):17-22, 1993.

HALILA, H.; STENMAN, U.H.; SEPPALA, M. – Ovarian cancer antigen CA 125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. **Cancer**, **57**:1327-9, 1986.

HANKINSON, S.E. COLDITZ, G.A; HUNTER, D.J.; SPENCER, T.L.; ROSNER, B.; STAMPFER, M.J. – A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. **Obstet. Gynecol.**, **80**:708-14, 1992.

HATCH, K.D.; HALLUM, A.V.; SURWIT, E.A.; CHILDERS, J.M. – The role of laparoscopy in gynecologic oncology. **Cancer**, **76**:2113-6, 1995.

HOSKINS, W.J. – Primary cytoreduction. In: MARKMAN, M. & HOSKINS, W.J. Cancer of the ovary. New York, Haven Press Ltd., 1993.

HUETTNER, P.C.; CARNEY, W.P.; NABER, S.P.; DeLELLIS, R.A.; MEMBRINO, W.; WOLFE, H.J. - Neu oncogene expression in ovarian tumors: a quantitative study. **Mod. Pathol.**, **5**:250-6, 1992.

JACOBS, I.; ORAM, D.; FAIRBANKS, J.; TURNER, J.; FROST, C.; GRUDZINSKAS, J.G. – A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **97**:922-9, 1990.

JACOBS, I.; SKATES, S.; DAVIES, A.P.; WOOLAS, R.P.; JEYERAJAH, A.; WEIDEMANN, P.; SIBLEY, K.; ORAM, D.H. – Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. **B.M.J.**, **313**:1355-8, 1996.

- KABAWAT, S.E.; BAST, R.C.; WELCH, W.R.; KNAPP, R.C.; COLVIN, R.B. - Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. **Am. J. Clin. Pathol.**, **79**:98-104, 1983.
- KAPITANOVIC, S.; SPAVENTI, R.; VUJSIC, S.; PETROVIC, Z.; KURJAK, A.; PAVELIC, Z.P.; GLUCKMAN, J.L.; STAMBROOK, P.J.; PAVELIC, K. - nm 23-H1 Gene expression in ovarian tumors - a potential tumors markers. **Anticancer Res.** **15**:587-90, 1995.
- KEHOE, S.; POWELL, J.; WILSON, S.; WOODMAN, C. - The influence of the operating surgeon's specialization on patients survival in ovarian carcinoma. **Br. J. Cancer**, **70**:1014-7, 1994.
- KISH, L. **Survey sampling**. New York, John Wiley & Sons, 1965. 243p.
- KNAUF, S.; ANDERSON, D.J.; KNAPP, R.K.; BAST, R.C. - A Study of the NB/70K and CA 125 monoclonal antibody radioimmunoassays for measuring serum antigen leves in ovarian cancer patients. **Am. J. Obstet.. Gynecol.**, **152**:911-3, 1985.
- KURJAK A.; KAREN, N.M.; LOFERT, J.L.; MARUF, D.A. Evaluation of adnexal masses with trans vaginal colour ultrasound. **J. Ultras. Med.** **10**:295-7, 1991.
- LEHTOVIRTA, P.; APTER, D.; STENMAN, U.H. - Serum CA 125 levels during the menstrual cycle. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **97**:930-3, 1990.
- LEVIN, L.; LUND, B.; HEINTZ, A.M.P. - An overview of multivariate analysis of prognostic variables with special reference to the role of citoreductive surgery. **Ann. Oncol.**, **4(Suppl)**:23-9, 1993.

- MAGGINO, T.; GADUCCI, A.; D'ADDARIO, V.; PECORELLI, S.; LISSONI, A.; STELLA, M.; ROMAGNOLO, C.; FEDERGHINI, M.; ZUCCA, S.; TRIO, D.; TROVÒ, S. – Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses. **Gynecol. Oncol.**, **54**:117-23, 1994.
- 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 gynecological oncologist? **Gynecol. Oncol.**, **47**:223-227, 1992.
- MEIRE, H.B.; FARRANT, P.; GURRA, T. – Distinction of benign from malignant ovarian cysts by ultrasound. **Br. J. Obstet. Gynecol.** **85**: 893, 1978.
- MILMAN, N.; ALBECK, M.J. – Distinction between homozygous and heterozygous subjects with hereditary haemochromatosis using iron status markers and receiver operating characteristic (ROC) analysis. **Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.** **33**: 2, 1995.
- MOYLE, K.S.; DERZANN, L.M.; HOVELT, T.H.; NILOF, H.N. Sonography of ovarian tumors: predict-ability of tumour type. **Am J Obstet**, **141**:985-91, 1993.
- MUÑEZ, C. - Cytopathology and fine-needle aspiration in ovarian tumors: its utility in diagnosis and management . **Curr. Top. Pathol.**, **78**:69-71, 1989.
- MUÑOZ, K.A.; HARLAN, L.C.; TIMBLE, E.L. – Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. **J. Clin. Oncol.**, **15**:3408-15, 1997.
- NAGELE, F.; PETRU, E.; MICHAEL, M.; KAINZ, C.; GRAF, A.H.; SEVELDA, P. – Preoperative CA 125: na independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. **Obstet. Gynecol.**, **86**:259-64, 1995.
- NHOO, S.K. & MACHAY, E.V. - Carcinoembryonic antigen by radioimmunoassay in the detection of recurrence during long-term follow-up in female genital cancer. **Cancer**, **34**:542-8, 1974.

NIH – Consensus conference: Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. **JAMA**, **273**:491-7, 1995.

NILOFF, J.M.; BAST, R.C.; SCHAITZL, E.M.; KNAPP, R.C. - Predictive value of CA 125 antigen levels in second-Look procedures for ovarian cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **151**:981-986, 1985.

NILOFF, J.M.; KNAPP, R.C.; LAVIN, P. T.; MALKASIAN, G.D.; BEREK, J.S.; MORTEL, R.; WHITNEY, C.; ZURAWSKI, V.R.; BAST, R.C. - The CA 125 assay as a predictor of clinical recurrence in epithelial ovarian cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **155**:56-60, 1986.

O'CONNELL, G.J.; RYAN, E.; MURPHY, K.J.; PREFONTAINE, M. – Predictive value of CA 125 for ovarian carcinoma in patients presenting with pelvic masses. **Obstet. Gynecol.**, **70**:930-2, 1987.

PINOTTI, J. A; TEIXEIRA, L.C.; HEGG, R.; CARVALHO, J.P. – **Manual de oncologia genital e mamária**. 1992, 100p.

ROBINSON, G.E.; ROSEN, B.P.; BRADLEY, L.N.; ROCKERT, W.G.; CARR, M.C.; COLE, D.E.; MURPHY, K.J. – Psychological impact of screening for familial ovarian cancer: reactions to initial assessment. **Gynecol. Oncol.**, **65**:197-205, 1997.

SASSONE, A.M.; TIMOR-TRITSCH, I.E.; ARTNER, A.; WESTHOFF, C.; WARREN, W.B. – Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. **Obstet. Gynecol.**, **78**:70-6, 1991.

SOUEN & PINOTTI, J.A. Cancer de ovário. In – **Manual – Câncer ginecológico feminino**. São Paulo, Roca, 1992. p. 43-71.

- TACCONI, W.; MAZZON, W.; BELLI, M. - Evaluation of TAT1 and Other Markers in Solid Tumors. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, **207(Suppl)**:25-32, 1991.
- TAGLIABUE, E.; MÈNARD, S.; DELLA TORRE, G.; BARBANTI, P.; MARIANI-CONSTANTINI, R.; PORRO, G.; COLNAGHI, M.I. - Generation of Monoclonal Antivodies Reacting with Human Epithelial Ovarian Cancer. **Cancer Research** **45**:379-85, 1985.
- TAILOR, A.; JURKOVIC, D.; BOURNE, T.H.; COLLINS, W.P.; CAMPBELL, S. - Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. **Ultras. Obstet. Gynecol.**, **10**:41-7, 1997.
- TINGULSTAD, S.; HAGEN, B.; SKJEDESTAD, F.E.; ONSRUD, M.; KISERUD, T.; HALVORSEN, T.; NULSTAD, K. - Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **103**:826-31, 1996.
- VanNAGELL, Jr.; HIGGINS, R.V.; DONALDSON, E.S.; GALLION, H.H.; POWELL, D.E.; PAVLIK, E.J. - Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. A report on the first 1000 cases screened. **Cancer**, **65**:573-7, 1990.
- VERGOTE, I.B.; BORMER, O.P.; ABELER, V.M. - Evaluation of serum CA 125 levels in the monitoring of ovarian cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **157**:88-92, 1987.
- VUENTO, M.H.; STENMAN, U.H.; PIRHONEN, J.P.; MAKINEN, J.I.; LAIPPALA, P.J.; SALMI, T.A. - Significance of a single CA 125 assay combined with ultrasound in the early detection of ovarian and endometrial cancer. **Gynecol. Oncol.**, **64**:141-146, 1997.

- WIKBORN, C.; PETTERSSON, F.; MOBERG, P.J. – Delay in diagnosis of epithelial ovarian cancer. **Int. J. Gynecol. Obstet.** **52**:263-7, 1996.
- WOODMAN, C.; BAGHDADY, A.; COLLINS, S.; CLYMA, J.A. – What changes in the organization of cancer services will improve the outcome for women with ovarian cancer? **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **104**:135-9, 1997.
- YUEN, P.M.; YU, K.M.; YIP, S.K.; LAU, W.C.; ROGERS, M.S.; CHANG, A. – A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **177**:109-14, 1997.
- YOUNG, R. C.; RAZEN, M.N.; KRAUS, D.L.; ROSEL, M. – Staging laparotomy in early ovarian cancer. **Proc. Am. Assoc. Cancer Res.**, **20**:399-406, 1979.
- ZANETTA, G.; CHIARI, S.; ROTA, S.; BRATINA, G.; MANEO, A.; TORRI, V.; MANGIONI, C. – Conservative surgery for 1 ovarian carcinoma in women of childbearing age. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **104**:1030-5, 1997.
- ZARCONE, R.; BELLINI, P.; CARFORA, E.; MONARCA, M.; LONGO, M.; CARDONE, A. – Role of ultrasonography in the early diagnosis of ovarian cancer. **Eur. J. Gynecol. Oncol.**, **18**:418-419, 1997.

Bibliografia de Normatizações

9. Bibliografia de Normatizações

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses.
Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/
PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.

Anexos

10. Anexos

ANEXO 1

Anexo 1. Relação das 158 pacientes que entraram no estudo

N	Idade	Volume(cm3)	Tamanho (cm)			Multiplicidade	EL	(U/ml)	Anátomo	LA	MEN	US	IRM
			1	2	3								
1	41	274,89	10	7	7,5	Unilateral	EL2	18,93	Benigno	Sem	Pré	1	18,93
2	25	141,37	10	6	4,5	Unilateral	EL2	9,28	Benigno	Sem	Pré	1	9,28
3	30	65,35	3,9	5	6,4	Unilateral	EL5	3,39	Benigno	Sem	Pré	5	16,95
4	37	59,09	5,7	4,5	4,4	Unilateral	EL1	44,3	Benigno	Sem	Pré	0	0
5	53	3237,08	20,1	18,2	16,9	Bilateral	EL2	11,4	Benigno	Sem	Pós	1	34,2
6	40	183,70	8,9	5,4	7,3	Unilateral	EL1	54,5	Benigno	Sem	Pré	0	0
7	35	79,07	6,6	4,4	5,2	Unilateral	EL2	18,7	Benigno	Sem	Pré	1	18,7
8	49	24,45	4,6	2,9	3,5	Unilateral	EL4	825	Maligno	Inv.	Pós	6	14850
9	52	14,14	4,5	3	2	Unilateral	EL5	95,5	Maligno	Sem	Pós	5	1432,5
10	78	6675,88	25	30	17	Unilateral	EL3	26,13	Maligno	Sem	Pós	2	156,18
11	47	1084,37	20	10,9	9,5	Unilateral	EL6	14,13	Benigno	Sem	Pré	10	140,3
12	63	10995,57	30	20	35	Unilateral	EL6	261,63	Maligno	Sem	Pós	10	7818,9
13	15	1644,12	21,3	11,7	12,6	Unilateral	EL6	1	Benigno	Sem	Pré	10	10
14	69	290,28	8,8	8,4	7,5	Bilateral	EL5	67,5	Maligno	Sem	Pós	5	1012,5
15	41	548,90	13	7,2	11,2	Unilateral	EL3	38,6	Benigno	Sem	Pré	2	77,2
16	51	47,65	6,5	3,5	4	Bilateral	EL2	16,9	Benigno	Sem	Pré	1	16,9
17	65	5128,34	30	21,2	15,4	Unilateral	EL6	9,55	Benigno	Sem	Pós	10	286,5
18	37	526,12	12,7	9,2	8,6	Bilateral	EL6	17,27	Maligno	Inv.	Pré	12	207,24
19	65	109,96	7	6	5	Unilateral	EL2	8,95	Maligno	Sem	Pós	1	26,85
20	54	3317,12	22,6	21,9	12,8	Unilateral	EL2	69,8	Benigno	Sem	Pré	1	69,8
21	46	4712,39	20	30	15	Unilateral	EL6	32,5	Maligno	Sem	Pré	10	325
22	62	38,00	4,8	4,2	3,6	Unilateral	EL5	14,1	Benigno	Sem	Pós	5	211,5
23	51	414,69	12	11	6	Bilateral	EL5	36,1	Maligno	Sem	Pós	5	541,5
24	19	277,87	10	6,1	8,7	Unilateral	EL1	15,21	Benigno	Sem	Pré	0	0
25	47	1951,24	19,1	10,9	17,9	Unilateral	EL5	47,22	Maligno	Sem	Pós	5	708,3
26	34	635,76	14,4	12,4	6,8	Bilateral	EL6	5	Benigno	Sem	Pré	10	10
27	14	3557,23	13,4	26	19,5	Unilateral	EL2	184,24	Benigno	Sem	Pré	1	184,24
28	44	467,86	7,4	10,5	11,5	Unilateral	EL1	39,5	Benigno	Sem	Pré	0	0
29	38	23,69	5,2	2,9	3	Unilateral	EL4	17,43	Benigno	Sem	Pré	4	69,72
30	83	100,06	7,5	4,9	5,2	Bilateral	EL6	8,74	Benigno	Sem	Pós	10	262,2
31	51	1225,45	14,2	13,4	12,3	Unilateral	EL2	24,36	Benigno	Sem	Pré	1	24,36
32	62	1213,84	15,7	13,8	10,7	Unilateral	EL1	41,8	Benigno	Sem	Pós	0	0
33	53	703,72	8	12	14	Unilateral	EL6	1213	Maligno	Inv.	Pós	12	43668
34	46	44,40	3,4	4,3	5,8	Unilateral	EL1	32,95	Benigno	Sem	Pré	0	0

N	Idade	Volume(cm3)	Tamanho (cm)			Multiplicidade	EL	CA 125 (U/ml)	Anátomo	LA	MEN	US	IRM
			1	2	3								
35	76	1360,94	18	9,5	15,2	Unilateral	EL6	543,1	Maligno	Sem	Pós	10	16293
36	61	9818,68	30,1	35	17,8	Unilateral	EL1	24,41	Maligno	Sem	Pós	0	0
37	61	306,56	10,2	7	8,2	Bilateral	EL6	223,71	Maligno	Sem	Pós	10	6711,3
38	56	3257,69	23	12,7	21,3	Unilateral	EL6	65,51	Maligno	Sem	Pós	10	1965,3
39	63	747,70	14	12	8,5	Unilateral	EL6	71,5	Maligno	Sem	Pós	10	2115
40	44	15,78	3,5	4,1	2,1	Unilateral	EL2	48,5	Benigno	Sem	Pré	1	48,5
41	57	14,51	3,5	2,2	3,6	Unilateral	EL2	2,5	Benigno	Sem	Pós	1	7,5
42	73	36,77	4,2	3,8	4,4	Unilateral	EL1	13,56	Benigno	Sem	Pós	0	0
43	54	32,57	4,8	3,6	3,6	Unilateral	EL2	4,61	Benigno	Sem	Pré	1	4,61
44	42	76,91	6,4	4,5	5,1	Unilateral	EL2	6,9	Benigno	Sem	Pré	1	6,9
45	62	30,73	4,3	3,9	3,5	Unilateral	EL2	14,1	Benigno	Sem	Pós	1	42,3
46	64	78,54	6	5	5	Bilateral	EL6	311,61	Maligno	Sem	Pós	10	9048,3
47	60	68,88	5,5	5,2	4,6	Bilateral	EL5	245,3	Maligno	Ascite	Pós	6	4415,4
48	44	40,06	5	3,4	4,5	Unilateral	EL2	18,5	Benigno	Sem	Pré	1	18,5
49	88	364,17	10,5	9,2	7,2	Unilateral	EL2	31,43	Benigno	Sem	Pós	1	91,29
50	44	102,65	6,5	5,2	5,8	Unilateral	EL2	6,91	Benigno	Sem	Pré	1	6,91
51	69	239,11	12,9	6	5,9	Unilateral	EL3	23,52	Benigno	Ascite	Pós	3	211,68
52	77	496,26	10,1	9,2	10,2	Unilateral	EL6	111,89	Maligno	Sem	Pós	10	3326,7
53	70	1714,66	16,4	12,8	15,6	Unilateral	EL3	64,8	Benigno	Sem	Pós	2	388,8
54	52	4208,95	23	23,3	15	Unilateral	EL2	13,15	Maligno	Sem	Pós	1	39,15
55	41	131,92	6,8	5,7	6,5	Unilateral	EL1	14,41	Benigno	Sem	Pré	0	0
56	61	1465,90	18,6	14,2	10,6	Unilateral	EL4	42,7	Maligno	Sem	Pós	4	512,4
57	21	83,24	6,4	5,4	4,6	Bilateral	EL6	87,4	Maligno	Sem	Pré	10	874
58	53	360,28	13,4	7,9	6,5	Bilateral	EL3	59,5	Maligno	Sem	Pós	2	357
59	41	73,99	6,4	4,6	4,8	Unilateral	EL1	41,97	Benigno	Sem	Pré	0	0
60	67	11,45	3,5	2,5	2,5	Unilateral	EL5	61,84	Maligno	Sem	Pós	5	912,6
61	50	81,49	7,3	4,1	5,2	Unilateral	EL6	385,66	Maligno	Ascite	Pós	11	12727
62	43	22,54	4,6	2,6	3,6	Bilateral	EL2	8,45	Benigno	Sem	Pré	1	8,45
63	58	22,54	4,6	2,6	3,6	Bilateral	EL4	4,79	Benigno	Sem	Pós	4	57,48
64	63	519,31	14,5	9	7,6	Bilateral	EL6	38,5	Maligno	Sem	Pós	10	1155
65	67	41,19	4,6	4,5	3,8	Unilateral	EL2	26,5	Maligno	Sem	Pós	1	79,5
66	53	849,10	13,3	8,9	13,7	Unilateral	EL2	24,91	Benigno	Sem	Pré	1	24,91
67	68	1314,15	16,7	13,3	11,3	Unilateral	EL6	6,69	Benigno	Sem	Pós	10	200,7
68	39	1667,66	14	13	17,5	Unilateral	EL5	7681	Maligno	Sem	Pré	5	38400
69	51	888,29	13	9	14,5	Unilateral	EL4	93,6	Benigno	Ascite	Pré	5	468
70	32	54,79	5,8	4,1	4,4	Unilateral	EL1	12,2	Benigno	Sem	Pré	0	0
71	15	5890,49	30	25	15	Unilateral	EL2	1,28	Maligno	Ascite	Pré	2	2,56
72	56	486,32	12	9	8,6	Bilateral	EL6	28,5	Maligno	Sem	Pós	10	855
73	60	68,68	5,5	5,3	4,5	Unilateral	EL1	8,76	Benigno	Sem	Pós	0	0
74	75	216,77	8,6	8,3	5,8	Unilateral	EL5	17,31	Maligno	Sem	Pós	5	259,65
75	60	872,32	17	10	9,8	Unilateral	EL3	14,17	Maligno	Sem	Pós	2	85,02
76	59	74,34	5,1	5,8	4,8	Unilateral	EL6	6,14	Benigno	Sem	Pós	10	184,2
77	57	1335,18	17	12	12,5	Unilateral	EL6	45,91	Maligno	Sem	Pós	10	1377,3
78	15	213,46	8,7	6,6	7,1	Unilateral	EL2	45,5	Benigno	Sem	Pré	1	45,5
79	60	604,15	11,1	10,5	9,9	Unilateral	EL2	18,5	Benigno	Sem	Pós	1	55,5
80	56	414,69	11	9	8	Unilateral	EL1	13,5	Benigno	Sem	Pré	0	0
81	72	311,02	10	5,5	10,8	Unilateral	EL6	58,5	Maligno	Sem	Pós	10	1755
82	33	1969,78	18	19	11	Unilateral	EL1	11,69	Benigno	Sem	Pré	0	0
83	62	989,60	13,5	11,2	12,5	Unilateral	EL2	97,8	Maligno	Sem	Pós	1	293,4
84	34	10,60	3	2,7	2,5	Unilateral	EL2	93,72	Maligno	Ascite	Pré	2	187,44
85	43	387,99	10	9,5	7,8	Unilateral	EL5	16,5	Benigno	Sem	Pré	5	82,5
86	43	36,21	4,5	5,3	2,9	Unilateral	EL5	13,15	Maligno	Sem	Pré	5	65,25
87	16	18,85	6	3	2	Bilateral	EL1	5,93	Benigno	Sem	Pré	0	0

N	Idade	Volume(cm3)	Tamanho (cm)			Multiplicidade	CA 125		Anátomo	LA	MEN	US	IRM
			1	2	3		EL	(U/ml)					
88	63	108,57	8	5,4	4,8	Unilateral	EL2	1,15	Benigno	Sem	Pós	1	3,45
89	39	7,85	3	2,5	2	Unilateral	EL2	25,23	Benigno	Sem	Pré	1	25,23
90	43	403,76	10,2	9	8,4	Unilateral	EL2	7,35	Benigno	Sem	Pré	1	7,35
91	43	2349,91	22	12	17	Unilateral	EL2	61,5	Maligno	Sem	Pré	1	61,5
92	44	122,39	6,5	5,8	6,2	Unilateral	EL2	6,91	Benigno	Sem	Pré	1	6,91
93	47	603,19	12	10	9,6	Unilateral	EL2	53,31	Maligno	Sem	Pós	1	159,93
94	32	939,34	13	12	11,5	Unilateral	EL6	43,12	Maligno	Sem	Pré	10	431,2
95	54	3534,29	25	15	18	Unilateral	EL3	14,96	Benigno	Sem	Pós	2	89,76
96	51	52,05	4,5	4,7	4,7	Unilateral	EL2	12,5	Benigno	Sem	Pré	1	12,5
97	52	2230,66	19,4	12,2	18	Unilateral	EL6	38,3	Benigno	Ascite	Pré	11	421,3
98	27	3694,51	24	14	21	Unilateral	EL2	35,2	Maligno	Sem	Pré	1	35,2
99	41	192,42	8,7	6,6	6,4	Unilateral	EL2	161,17	Benigno	Sem	Pré	1	160,07
100	72	963,30	13	12,2	11,6	Unilateral	EL6	71,72	Maligno	Sem	Pós	10	2151,6
101	72	7,37	2,2	2	3,2	Unilateral	EL5	13,3	Benigno	Sem	Pós	5	199,5
102	60	26,50	3,8	3,7	3,6	Unilateral	EL4	9,53	Maligno	Sem	Pós	4	114,36
103	88	41,22	4,8	4,1	4	Unilateral	EL1	14	Benigno	Sem	Pós	0	0
104	71	252,58	9	8	6,7	Unilateral	EL5	21,29	Benigno	Sem	Pós	5	319,35
105	40	373,01	13,7	10	5,2	Unilateral	EL6	1894,5	Maligno	Ascite	Pré	11	20840
106	70	1138,83	15	10	14,5	Unilateral	EL4	1454,5	Maligno	Ascite	Pós	5	21818
107	54	4655,97	13,4	79	8,4	Bilateral	EL2	38,5	Maligno	Sem	Pós	1	115,5
108	36	21,26	4,7	2,7	3,2	Unilateral	EL2	13,5	Benigno	Sem	Pré	1	13,5
109	56	3029,29	22,3	13,8	18,8	Unilateral	EL2	16,19	Maligno	Sem	Pós	1	48,27
110	40	807,09	17,3	13,5	6,6	Unilateral	EL2	12,75	Benigno	Sem	Pré	1	12,75
111	50	47,46	6,2	4,3	3,4	Unilateral	EL1	16,29	Benigno	Sem	Pré	0	0
112	46	724,24	14	13	7,6	Unilateral	EL4	98,14	Maligno	Inv.	Pós	6	1766,5
113	46	457,42	14	8	7,8	Bilateral	EL6	15,38	Benigno	Sem	Pré	10	153,8
114	51	120,95	7,7	6	5	Unilateral	EL4	22,3	Benigno	Sem	Pré	4	89,2
115	41	2199,11	20	15	14	Unilateral	EL6	5111	Maligno	Ascite	Pré	11	55000
116	65	70,69	9	5	3	Unilateral	EL4	65,12	Benigno	Ascite	Pós	5	975,3
117	72	800,76	12,8	11,6	10,3	Unilateral	EL6	81,55	Maligno	Sem	Pós	10	2416,5
118	30	393,96	11	9	7,6	Unilateral	EL1	7,35	Benigno	Sem	Pré	0	0
119	54	2506,99	19	18	14	Unilateral	EL2	15,4	Benigno	Sem	Pós	1	46,2
120	25	234,97	9,4	7,7	6,2	Unilateral	EL2	16,4	Benigno	Sem	Pré	1	16,4
121	19	512,71	17	8	7,2	Unilateral	EL6	13,73	Benigno	Sem	Pré	10	137,3
122	61	822,32	14,2	14	7,9	Bilateral	EL5	213,31	Maligno	Sem	Pós	5	3199,7
123	23	689,82	13,1	11,3	8,9	Unilateral	EL4	37,11	Benigno	Ascite	Pré	5	185,05
124	60	3845,31	24	18	17	Unilateral	EL2	1,15	Benigno	Sem	Pós	1	3,45
125	60	403,76	11,2	8,5	8,1	Unilateral	EL6	114,6	Maligno	Sem	Pós	10	3138
126	26	2827,43	20	18	15	Unilateral	EL2	81,57	Benigno	Sem	Pré	1	80,57
127	28	136,82	6,7	6,5	6	Unilateral	EL1	38,5	Benigno	Sem	Pré	0	0
128	57	386,55	10,5	8,9	7,9	Unilateral	EL5	9,54	Maligno	Ascite	Pós	6	171,72
129	62	81,46	6,7	5,4	4,3	Unilateral	EL1	13,18	Benigno	Sem	Pós	0	0
130	42	399,58	11,5	8,4	7,9	Unilateral	EL2	17,53	Benigno	Sem	Pré	1	17,53
131	78	51,84	5,5	4,5	4	Unilateral	EL2	11,55	Benigno	Sem	Pós	1	34,65
132	65	1079,03	16,1	12,8	10	Unilateral	EL6	13131	Maligno	Inv.	Pós	12	472680
133	52	37,38	5,1	4	3,5	Unilateral	EL2	18,5	Benigno	Sem	Pré	1	18,5
134	74	4450,59	25	20	17	Unilateral	EL2	36,49	Maligno	Sem	Pós	1	109,47
135	33	319,44	9,3	8,2	8	Unilateral	EL1	12,5	Benigno	Sem	Pré	0	0
136	36	8,28	1,44	1,22	9	Bilateral	EL4	55,5	Benigno	Sem	Pré	4	222
137	47	1616,54	16	14,4	13,4	Unilateral	EL6	118,4	Maligno	Sem	Pós	10	3552
138	77	144,45	7,6	6,6	5,5	Unilateral	EL2	11,47	Benigno	Sem	Pós	1	31,41
139	46	182,03	8,1	7,4	5,8	Unilateral	EL1	5,75	Benigno	Sem	Pré	0	0
140	45	38,02	5,7	2,6	4,9	Bilateral	EL2	44,13	Benigno	Sem	Pré	1	44,03

N	Idade	Volume(cm3)	Tamanho (cm)			Multiplicidade	CA 125		Anátomo	LA	MEN	US	IRM
			1	2	3		EL	(U/ml)					
141	52	130,28	6,5	6,6	5,8	Bilateral	EL6	958,13	Maligno	Ascite	Pós	11	31615
142	38	2883,98	18	18	17	Unilateral	EL4	1255,2	Maligno	Ascite	Pré	5	6275,3
143	22	415,48	11,5	9,2	7,5	Unilateral	EL1	26,2	Benigno	Sem	Pré	0	0
144	19	141,37	9	6	5	Unilateral	EL5	4,3	Benigno	Sem	Pré	5	21,5
145	51	213,00	11,3	7,5	4,8	Unilateral	EL4	39,57	Maligno	Sem	Pós	4	474,84
146	67	1189,64	16,5	13,5	10,2	Unilateral	EL6	74,75	Benigno	Ascite	Pós	6	1345,5
147	49	157,08	10	7,5	4	Unilateral	EL5	83,39	Maligno	Sem	Pós	5	1250,9
148	39	1014,48	14,4	11,7	11,5	Unilateral	EL4	247,9	Benigno	Inv.	Pré	5	1239,5
149	38	673,61	8,3	12,4	12,5	Unilateral	EL2	41,3	Maligno	Sem	Pré	1	40,3
150	47	131,03	13	5,5	3,5	Unilateral	EL2	11,6	Benigno	Sem	Pré	1	10,6
151	67	1900,66	22	15	11	Unilateral	EL6	111,3	Maligno	Sem	Pós	10	3009
152	16	340,42	12,6	8,6	6	Unilateral	EL6	58	Maligno	Sem	Pré	10	580
153	43	659,73	14	10	9	Unilateral	EL4	877,2	Maligno	Sem	Pré	4	3508,8
154	40	37,70	4	6	3	Unilateral	EL3	7,9	Benigno	Sem	Pré	2	15,8
155	28	4450,59	25	20	17	Unilateral	EL4	149,5	Maligno	Ascite	Pré	5	747,5
156	56	4450,59	25	20	17	Unilateral	EL6	1426	Maligno	Sem	Pós	10	42780
157	52	30,18	4,1	3,8	3,7	Unilateral	EL2	42,54	Benigno	Sem	Pré	1	42,54
158	39	1045,92	14,4	13,6	10,2	Unilateral	EL6	68,3	Maligno	Sem	Pré	10	683

LEGENDA

Idade: em anos

LA: Lesões associadas

ANEXO 2

DEFINIÇÕES

- **PREVALÊNCIA:** Proporção de pacientes cujo exame histopatológico resultou em neoplasia maligna, na população estudada de 158 mulheres.
- **SENSIBILIDADE:** Proporção de pacientes cujo exame histopatológico revelou neoplasia maligna, que apresentaram o teste em questão positivo para neoplasia maligna.
- **ESPECIFICIDADE:** Proporção dos sujeitos cujo resultado do exame histopatológico revelou processos benignos, que apresentaram o teste em questão negativo para neoplasia maligna.
- **VALOR PREDITIVO POSITIVO (VPP):** Proporção de sujeitos cujo teste em questão foi positivo, que apresentaram exame histopatológico compatível com neoplasia maligna. O VPP depende da prevalência da condição estudada na população.
- **VALOR PREDITIVO NEGATIVO (VPN):** Proporção de sujeitos cujo teste em questão foi negativo, que apresentaram exame histopatológico compatível com processos benignos.
- **ACURÁCIA:** Proporção de todos os resultados corretos do teste, somando-se os verdadeiros-positivos como os verdadeiros-negativos, dividido pela inteira população estudada.

- **CONTRABALANÇO ENTRE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE:** Para os testes cujos resultados são representados por valores contínuos, existe um contrabalanço (*trade-off*) entre sensibilidade e especificidade. Tivemos nesta situação a dosagem sérica do CA 125, o escore da ultra-sonografia, a idade e o índice de risco de malignidade. Dependendo do ponto de corte adotado para considerar o teste positivo e negativo, obtêm-se valores de sensibilidade e especificidade que usualmente cresceram e decresceram de forma indiretamente proporcional.
- **CURVA ROC (*Receiver-operator characteristic curve*):** A curva ROC é construída plotando-se a taxa de verdadeiros-positivos (sensibilidade) contra a taxa de falsos-positivos (complementar da especificidade, ou 1-especificidade). Permite identificar estas duas medidas de acurácia nos diferentes pontos de corte dos valores obtidos para o teste em questão. Esta curva é a maneira mais precisa de expressar o contrabalanço entre sensibilidade e especificidade e, portanto, permite identificar o melhor ponto de corte para o teste, que corresponde ao ângulo superior esquerdo da curva ("ombro"), geometricamente corresponde ao ponto mais próximo deste ângulo. Este ponto representa o melhor contrabalanço entre a sensibilidade e especificidade nos diferentes pontos de corte. Também a área sob a curva é uma medida de performance global do teste. Testes com bom poder discriminatório concentram-se no canto superior esquerdo da curva ROC.
- **PROBABILIDADE:** É a proporção de indivíduos nos quais uma determinada característica, como por exemplo, teste positivo, está presente.
- **ODDS RATIO:** É a razão entre duas probabilidades complementares. Contém uma informação parecida com a informação traduzida pela probabilidade, porém expressa de maneira diferente, em diferentes valores.

- **RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA (LIKELIHOOD RATIO):** Utilizou-se razão de verossimilhança para determinado resultado (positivo ou negativo) de alguns dos testes diagnósticos aplicados, como sendo a probabilidade daquele resultado em pessoas com neoplasia maligna dividida pela probabilidade do mesmo resultado em pessoas com processos benignos. A vantagem do uso das razões de probabilidade, neste estudo, é que possibilitou ir além da mera classificação do IRM criado, em positivo e negativo para malignidade. Permitiu resumir as informações contidas no resultado do IRM em diferentes pontos de corte. Mostrou, por exemplo, que frente a um determinado valor obtido de IRM, quantas vezes é mais provável que este valor esteja associado à malignidade do que à benignidade.
- **ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA:** Os modelos de regressão descrevem as relações entre uma variável resposta ou variável dependente (no caso o exame histopatológico) e uma ou mais variáveis explanatórias ou variáveis independentes (testes diagnósticos utilizados). Em última análise, mostra como as variáveis explanatórias “explicam” a variável dependente. Quando a informação fornecida por uma determinada variável independente se sobrepõe à de outra variável, a análise indica colinearidade e um novo modelo deve ser ajustado, excluindo-se uma das variáveis colineares. O modelo de regressão logística é, portanto, a metodologia de escolha para analisar estas associações quando a variável resposta é dicotômica, como é o caso do padrão-ouro (TAILOR et al., 1997). Todos os modelos de regressão logística ajustados neste estudo contemplaram como variável dependente o resultado do exame histopatológico.

A análise de regressão logística múltipla utilizada neste estudo, pode ser definida em uma equação matemática, como se segue: chama-se logito dos vetores ($g(x)$) a relação linear definida pela equação: $g(x) = \beta_0 + \beta_1.CA125 + \beta_2.US + \beta_3.M + \beta_4.FE$; onde CA 125 é o CA 125 sérico; US é a ultra-

sonografia (inclui as categorias lesão ecográfica nos seus seis níveis, bilateralidade, tamanho do tumor e lesões associadas); FE é a faixa etária e M o estado menstrual. Nesta equação, x é o vetor de observações $x'=(X_{CA125}X_{US}X_MX_{FE})$ e os betas são parâmetros a serem estimados no modelo. Estes parâmetros estimados ponderam o peso que cada variável tem, dentro de uma relação linear, para explicar a variável resposta (exame histopatológico). São os logaritmos dos *odds ratio* de cada parâmetro do modelo.

Outros dados fornecidos pela regressão logística são o erro-padrão, a estatística de Wald e o p valor associado. A estatística de Wald é relacionada a um teste de hipótese que testa a significância de cada parâmetro. Indica com que magnitude cada variável rejeita a hipótese de que o beta seja igual a zero (ou seja, numa relação linear, quando o respectivo $\beta=0$ tal variável não é significativa para explicar o exame histopatológico, ficando validada neste caso a hipótese nula). Estes dados fornecidos pela análise de regressão logística são chamados de estimadores de máxima verossimilhança.

ANEXO 3

MÉTODO UTILIZADO PARA ANÁLISE DA CURVA ROC

1- Suavização da curva. Seja FVP a fração dos verdadeiros positivos (sensibilidade) e FFP a fração dos falsos-positivos (1-especificidade). Uma curva ROC será, por definição, uma plotagem destas quantidades.

Uma curva ROC suavizada pode ser obtida, dados alguns pontos de corte para uma curva ROC empírica, segundo o ajuste de um modelo de regressão não linear, da forma

$$FVP = R \times FFP^{1/E} + (1 - R) \times (1 - (1 - FFP)^E)$$

onde

R e E = parâmetros a serem estimados.

A estimação de tais parâmetros se deu através de um algoritmo iterativo, segundo a minimização da soma dos quadrados dos resíduos do modelo.

A equação descrita acima tem a forma de uma curva. Observar que, quando FFP vale zero, FVP também vale zero, e, quando FFP vale 1, FVP também vale 1, o que dá a esta equação a forma de uma curva ROC.

2- Cálculo da área sob a curva. A área sob a curva suavizada pode ser obtida através da integral de FVP no intervalo de 0 a 1. Através de técnicas de cálculo integral, é possível demonstrar que tal área é dada por $E / (E+1)$.

3- Definição do melhor ponto de corte. O melhor ponto de corte, aquele mais próximo do canto superior direito da plotagem, pode ser estimado pelo ponto da curva tangenciado por uma reta de inclinação 45° (MILMAN & ALBECK, 1995). Por propriedades de cálculo diferencial, tal ponto é aquele cuja derivada primeira vale 1, ou seja, $FVP' = 1$. Isto é o mesmo que escrever $FVP' - 1 = 0$, e o zero desta função pode ser encontrado através de um algoritmo de Newton-Raphson.

4- Comparação entre diferentes curvas ROC. Algoritmo proposto por DeLong, DeLong e Clarke-Pearson: As comparações foram feitas por este algoritmo, com base nas áreas sob as curvas ROC empíricas, estimadas pelo método dos trapézios, que é equivalente à estatística de Mann-Whitney aplicada aos dados brutos dos testes contínuos. A partir de então, utiliza-se princípios de inferência multivariada não-paramétrica, chegando a um p valor final que testa a hipótese nula de que as áreas em questão são estatisticamente iguais (DeLONG, DeLONG, CLARKE-PEARSON, 1988).

ANEXO 4

FICHA PARA COLETA DE DADOS

"ÍNDICE DE RISCO DE MALIGNIDADE ASSOCIANDO CA 125, ULTRA-SONOGRAFIA E ESTADO MENSTRUAL NO DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERATÓRIO DE TUMORES PÉLVICOS."

HC:---/---/---/---/---/---/

Nº do caso---/---/---/---

Data da cirurgia: ---/---/---

1. DADOS PESSOAIS E ANTECEDENTES

1.1 Nome:

1.2 Idade(anos): Data de nascimento:---/---/---

1.3 Cor: ()

0-Branca; 1-Negra; 2-Parda; 3- Amarela; 4-Outras

1.4 Paridade: ()

0- Nulípara; 1-Primípara; 2-Múltipara

1.5 DUM: ---/---/---

1.6 Antecedente cirúrgico: ()

0- Histerectomia exclusiva Data ---/---/---

1- Histerectomia com ooforectomia unilateral Data ---/---/---

2- Ooforectomia unilateral Data ---/---/---

1.7 Estado menstrual: ()

0- Menacme; 1- Amenorréia há mais de um ano; 2- Sintomas de climatério, quando
histerectomizada

2. CA 125 SÉRICO

2.1 Data da coleta: ---/---/---

2.2 Resultado (U/ml): ()

2.3 Fase do ciclo colhido: ()

0- Primeira fase; 1-Segunda fase; 2-Histectomizada; 3- Menopausada

3. LAPAROTOMIA DE INVESTIGAÇÃO DO TUMOR PÉLVICO

3.1 Data ---/---/---

3.2 Diagnóstico de congelação:

4. ULTRA-SONOGRAFIA Data ---/---/---

4.1 Ecotextura

0- Ignorada; 1- LERC1; 2- LERC2; 3- LERC3; 4- LERC4; 5- LERC5; 6- LERC6; 7- LERC7;
8- LERC8; 9- LERC9; 10- LERC10; 11- LERC11; 12- LERC12; 13- LERC13

4.2 Descrição do laudo da ultra-sonografia

4.3 Tamanho (cm)

Tamanho 1 ()

Tamanho 2 ()

Tamanho 3 ()

4.4 Multiplicidade ()

0- Unilateral; 1- bilateral

4.4 Lesões associadas ()

0- Ausentes; 1- Sinais de ascite; 2- Irregularidade em cápsula tumoral >3mm;

5. EXAME HISTOPATOLÓGICO

5.1 Data da expedição: --/---/---

5.2 Resultado (parafina): ()

0- Benigno; 1- Maligno invasor; 3- Maligno *borderline*

5.3 Tipo Histológico: ()

0- Cisto funcional; 1- Cistos benignos extra-ovarianos; 2- Processos inflamatórios; 3- Fibroma ou adenofibroma; 4- Leiomioma; 5- Endometrioma; 6- Doença granulomatosa pélvica; 7- Epitelial seroso; 8- Epitelial mucinoso; 9- Epitelial misto; 10- Endometrióide; 11- Células claras; 12- Indiferenciado; 13- Teratoma; 14- Disgerminoma; 15- Tumor de células da granulosa; 16- Células de Sertoly-Leydig; 17- Carcinossarcoma; 18- Krukenberg; 19- Leiomiossarcoma; 20- Tumor primário do intestino pélvico.

5.4 Grau histológico: ()

0- Benigno; 1- Bem diferenciado; 2- Moderadamente diferenciado; 3- Indiferenciado

5.5 Grau nuclear: ()

0- Benigno; 1- Grau 1; 2- Grau 2; 3- Grau 3

5.5 Estadiamento (FIGO)

0- Benigo; 1- Estádio Ia; 2- Estádio Ib; 3- Estádio Ic; 4- Estádio IIa; 5- Estádio IIb;
6- Estádio IIc; 7- Estádio IIIa; 8- Estádio IIIb; 9- Estádio IIIc;

ANEXO 5

CHECK-LIST

"ÍNDICE DE RISCO DE MALIGNIDADE ASSOCIANDO CA 125, ULTRA-SONOGRAFIA E ESTADO MENSTRUAL NO DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERATÓRIO DE TUMORES PÉLVICOS"

HC: -

REJ

ACEI

Número no estudo:

- | | | |
|--|--------|--------|
| 1. Usou previamente quimioterapia ou radioterapia? | sim() | não() |
| 2. Fez tratamento cirúrgico prévio em outro hospital? | sim() | não() |
| 3. Já foi submetida à transplante renal ou de outros órgãos? | sim() | não() |
| 4. Diagnóstico prévio de Ca mama, intestino ou outros? | sim() | não() |
| 5. Diagnóstico prévio de endometriose ou tuberculose? | | |
| 6. Diagnóstico prévio de cirrose ou trata de DIP? | Sim() | não() |

ANEXO 6

Modelo de regressão logística para o CA 125 sérico

A Tabela 18 mostra o comportamento dos níveis séricos do melhor preditor individual de malignidade, o CA 125, em uma análise de regressão logística univariada. O modelo logístico foi significativo, o que confirma que o marcador é um bom preditor individual de malignidade. Observou-se, ainda, que para um aumento de uma unidade nos níveis séricos do CA 125, correspondeu um risco 1,021 vezes maior, em média, de se tratar de um tumor maligno.

Tabela 18

Estimadores de máxima verossimilhança, para o modelo univariado do CA125 sérico, em 91 pacientes com presença de processos benignos e 67 com tumores malignos

Variável Independente	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	χ^2 de Wald	p valor	Odds ratio
Intercepto	-1,3956	0,2788	25,0625	0,0001	-
CA 125	0,0207	0,00544	14,4292	0,0001	1,021

Significância do modelo: significativa a um p valor = 0,0001 (razão de máxima verossimilhança)

ANEXO 7

Modelo de regressão logística para o escore da ultra-sonografia

Testou-se, através do modelo logístico, a variável contínua escore da ultra-sonografia, criada no estudo. A Tabela 19 mostra o comportamento dos escores crescentes deste preditor, em uma análise de regressão logística univariada. Este modelo também foi significativo, confirmando a indicação trazida pela forma da curva ROC, de que esta variável é um bom preditor individual de malignidade. Observou-se, ainda, que para um aumento de uma unidade no escore da ultra-sonografia, correspondeu um risco, em média, 1,325 vezes maior de se tratar de um tumor maligno.

Tabela 19

Estimadores de máxima verossimilhança, para o modelo univariado do escore da ultra-sonografia (US), em 91 pacientes com presença de processos benignos e 67 com tumores malignos

Variável Independente	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	χ^2 de Wald	p valor	Odds ratio
Intercepto	-1,4930	0,2766	29,1423	0,0001	-
US	0,2816	0,0503	31,3954	0,0001	1,325

Significância do modelo: significativo a um p valor = 0,0001 (razão de máxima verossimilhança)

ANEXO 8

Modelo de regressão logística associando o CA 125 e o escore da ultra-sonografia

A Tabela 20 mostra a associação entre dois preditores individuais de malignidade analisada através do modelo logístico. Contemplou-se neste modelo o CA 125 sérico como variável contínua e o estado menstrual em duas categorias. Este modelo também foi significativo e mostra que a associação das duas variáveis além de mantê-lo adequado para predição de malignidade dos tumores pélvicos na população estudada, aumenta o nível de significância (0,00001), quando comparado com os modelos expressos nas Tabelas 18 e 19.

Tabela 20

**Estimadores de máxima verossimilhança do modelo logístico da associação
entre CA125 sérico e estado menstrual, em 91 pacientes com presença de
processos benignos e 67 com tumores malignos**

Variável Independente	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	χ^2 de Wald	p valor	Odds ratio
Intercepto	-2,4662	0,4197	34,5319	0,0001	-
Estado menstrual	1,9804	0,4296	21,2482	0,0001	7,245
CA 125	0.0205	0.00561	13,3128	0,0003	1,021

Significância do modelo: **significante a um p valor = 0,00001 (razão de máxima verossimilhança).**