

# ESTUDO COMPARATIVO DE TUMORES BENIGNOS E MALIGNOS DO OVÁRIO

MARGARIDA F. DIAS, HELENA S. PEREIRA, L. ALMEIDA E SOUSA,  
ISABEL REIS TORGAL, C. FREIRE DE OLIVEIRA  
Serviço de Ginecologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

## RESUMO

O presente estudo pretendeu comparar múltiplos parâmetros epidemiológicos, clínicos e laboratoriais entre tumores benignos e malignos do ovário com o objectivo de estabelecer critérios estatisticamente significativos que contribuam para a definição de Índices de Risco de Malignidade. Verificou-se a maior incidência de cancro do ovário nas mulheres pós-menopáusicas que nunca utilizaram contraceptivos orais; ao contrário, neste estudo não foi possível estabelecer qualquer correlação entre a esterilidade, infertilidade ou nuliparidade e o cancro do ovário. A idade da menarca, da menopausa ou do primeiro parto de termo não mostraram qualquer influência no grau de risco. A avaliação laboratorial mostrou valores significativamente mais elevados de CA 125 ( $p < 0,001$ ) no soro de doentes com cancro do ovário em relação às portadoras de tumores benignos, valores esses com elevada sensibilidade e especificidade. Os critérios ecográficos foram de difícil avaliação pela sua subjectividade. Encontrou-se, no entanto, diferença significativa no que respeita às dimensões, bilateralidade, percentagem de componente sólido e presença de ascite, todos estes parâmetros mais frequentes nos tumores malignos. Torna-se imperativo utilizar Índices de Risco de Malignidade envolvendo elevado grau de confiança para estabelecer estratégias de rastreio eficazes e rentáveis, aplicadas fundamentalmente a grupos de risco previamente definidos.

## SUMMARY

### COMPARATIVE STUDY OF BENIGN AND MALIGNANT TUMORS OF THE OVARY

This study concerns the evaluation of epidemiologic, clinical and laboratory parameters and the comparison of the multiple parameters between benign and malignant tumors of the ovary to establish significant criteria allowing a Malignant Risk Index to be defined. The incidence of ovarian cancer was higher among post-menopausal women with no use of oral contraceptives. There was no correlation between sterility, infertility or nuliparity and ovarian cancer. The age at menarche, menopause or first term delivery showed no influence on the risk of ovarian cancer. The Authors verified significant differences ( $p < 0,001$ ) in the levels of serum CA 125 between patients with benign ovarian tumors and patients with ovarian cancer. Those differences showed high sensitivity and specificity. Ultrasonographic criteria were difficult to interpret because of their subjectivity. However, there were significant differences concerning the size of the tumors, the bilaterality, the solid component and ascitis; all these criteria were more frequent among malignant masses. It is imperative to define a high confidence degree Malignant Risk Index for ovarian tumors allowing the establishment of screening strategies applicable to risk populations.

## INTRODUÇÃO

As formas de rastreio e diagnóstico precoce de cancro do ovário obrigam à consideração e ao estudo dos tumores benignos deste órgão, com os quais há que estabelecer um diagnóstico diferencial.

Os tumores benignos do ovário representam cerca de 90% da totalidade das formações tumorais anexiais em geral, sendo causa frequente de morbilidade no sexo feminino, causa de elevado número de internamentos hospitalares e de intervenções cirúrgicas.

Ao contrário, o cancro do ovário mantém uma incidência relativamente modesta, embora com tendência a

augmentar. No entanto, apesar da baixa incidência e prevalência, a gravidade destes tumores é bem real, sendo ainda responsáveis pela quinta causa de morte por cancro no sexo feminino e a principal causa de morte por cancro ginecológico.

Estabelecido o diagnóstico de uma massa anexial torna-se imperativo definir o seu potencial de malignidade. No entanto, a total ignorância que ainda hoje persiste em relação à história natural desta neoplasia, a ausência de critérios clínicos em estadios iniciais e a falta de especificidade de critérios morfológicos impede frequentemente o diagnóstico precoce destes tumores.

A ecografia endovaginal tem mostrado um enorme valor no diagnóstico de massas anexiais e, se acoplada a outros exames complementares tais como o Doppler a cores e o doseamento de marcadores tumorais (CA-125, OVX1), o seu valor preditivo de malignidade é, na maioria das situações, considerado aceitável.

## OBJECTIVOS

O objectivo deste estudo consistiu em avaliar diversos parâmetros epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos em doentes portadoras de formações tumorais anexiais comparando estes parâmetros entre formações tumorais benignas e malignas.

## MATERIAL E MÉTODOS

A amostra consistiu em 179 doentes submetidas a intervenção cirúrgica no Serviço de Ginecologia dos HUC por formação tumoral do ovário diagnosticada clínica e/ou ecograficamente, durante um período de 29 meses (1 de Janeiro de 1993 a 31 de Maio de 1995).

Procedeu-se ao estudo retrospectivo longitudinal dos processos das doentes e ao respectivo tratamento estatístico, utilizando testes de significância com  $\alpha = 0,05$  (intervalo de confiança de 95 %).

## RESULTADOS

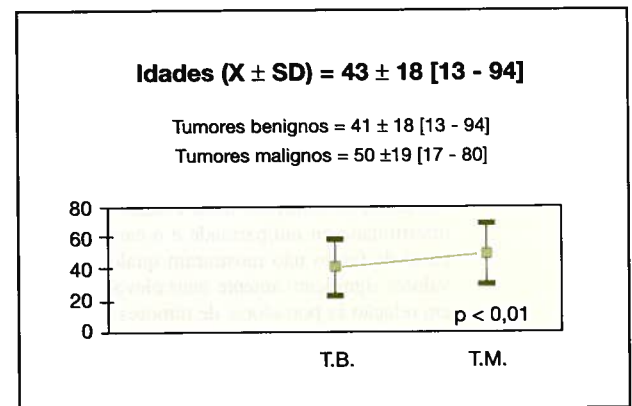
No total de 179 tumores estudados, 137 (76,5 %) eram tumores benignos, 24 (13,4 %) tumores malignos e 18 (10,1 %) lesões extra-ovárias (*Quadro I*).

*Quadro I* – Tumores benignos, tumores malignos e lesões extra-ovárias

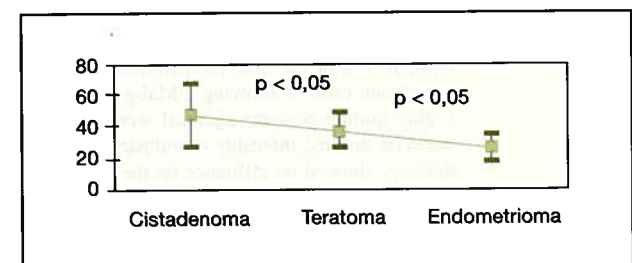
<b>Tumores benignos</b>	<b>137</b>
Cistadenoma seroso	10
Cistadenoma mucinoso	10
Cistadenoma sero-mucinoso	6
Teratoma quístico maduro	31
Endometrioma	22
Fibroma	10
Quisto luteínico	4
Corpo amarelo hemorrágico	3
Quisto folicular	3
<b>Tumores malignos</b>	<b>24</b>
Cistadenocarcinoma seroso	11
Cistadenocarcinoma mucinoso	5
Adenocarcinoma endometrióide	4
Sarcoma	2
Linfoma	1
Disgerminoma	1
<b>Lesões extra-ovárias</b>	<b>18</b>
Quisto / mioma do paraovário	7
Salpingite / abscesso	4
Aderências pélvicas	3
Mioma do ligamento largo	2
Pseudoquisto retroperitoneal	1
Gravidez ectópica	1

No grupo dos tumores benignos a maior percentagem correspondeu aos cistadenomas (46,7 %), seguida dos teratomas (22,6 %) e endometriomas (16,1 %). Os tumores malignos representaram 13,4 % do total da amostra; 10,1 % foram rotulados ecograficamente como sendo tumores do ovário, tratando-se afinal de lesões extra-ovárias de diversa índole.

A diferença na média das idades de doentes com tumores benignos e malignos era de cerca de 9 anos ( $p < 0,01$ ) (*Fig. 1*). Existiam igualmente diferenças significativas nas idades das doentes com diversos tipos de tumores benignos (*Fig. 2*).



*Fig. 1* – Média das idades das doentes com tumores benignos e malignos do ovário.



*Fig. 2* – Média das idades das doentes portadoras de cistadenomas, teratomas e endometriomas.

A idade da menarca em ambos os tipos de tumores não apresentava diferença mas em relação à menopausa verificou-se que 55/179 eram pós-menopáusicas, correspondendo a 27,1 % das doentes com tumores benignos e 54,2 % das doentes com tumores malignos.

Esta amostra comportava 13 casos de doentes com esterilidade primária, uma das quais veio a sofrer de cancro do ovário. Além disso, 35,2 % da totalidade das doentes era nulípara. Ainda em relação à fertilidade verificou-se que as doentes portadoras de tumores malignos foram mães, em média, 2 anos mais tarde em relação às doentes com tumores benignos ( $p > 0,05$ ) (*Quadro II*).

**Quadro II** – Médias das idades das doentes com tumores benignos e malignos do ovário na data do primeiro parto de termo

Idade do 1.º parto		
Tumores benignos	23 ± 4	(15 - 34)
Tumores malignos	25 ± 5	(20 - 42)

Quanto ao uso de contraceptivos orais observou-se que 65,2% dos tumores benignos e 62,5% dos tumores malignos ocorreram em doentes que nunca utilizaram pílula (Fig. 3). Neste aspecto verificaram-se ainda algumas diferenças entre os principais grupos de tumores benignos (Fig. 4), sendo o grupo dos cistadenomas o mais influenciado pelo uso de contraceptivos orais.

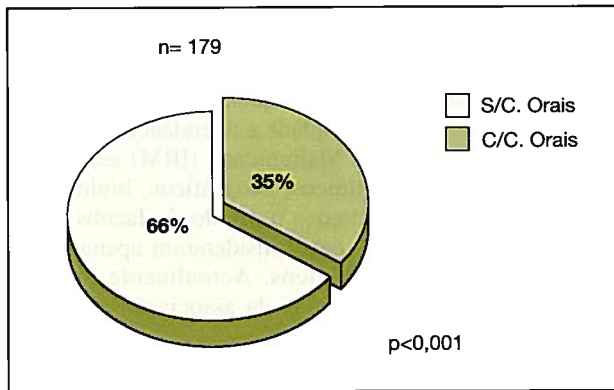


Fig. 3 – Utilização de contraceptivos.

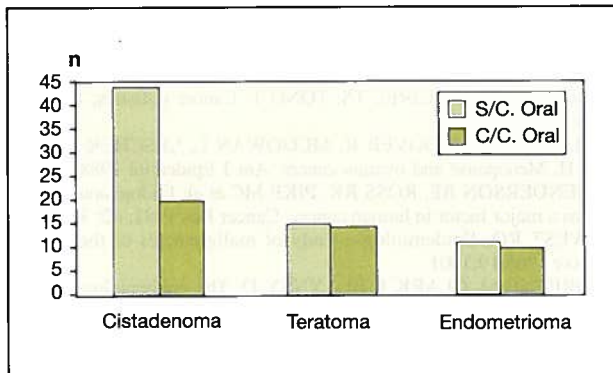


Fig. 4 – Influência da utilização de contraceptivos orais nos principais tipos de tumores benignos (cistadenomas, teratomas e endometriomas).

Estas doentes apresentaram como sintoma dominante as algias pélvicas, embora de carácter variável; não é, no entanto, de desprezar a percentagem de doentes completamente assintomáticas (28,5%), embora neste grupo apenas uma apresentasse cancro do ovário, corres-

pondendo a um cistadenocarcinoma seroso papilar, estágio IIa.

A Fig. 5 representa o tipo de cirurgia efectuada nos tumores benignos. Todos os tumores malignos foram submetidos a cirurgia de citorredução excepto um em que apenas foi possível realizar biópsias.

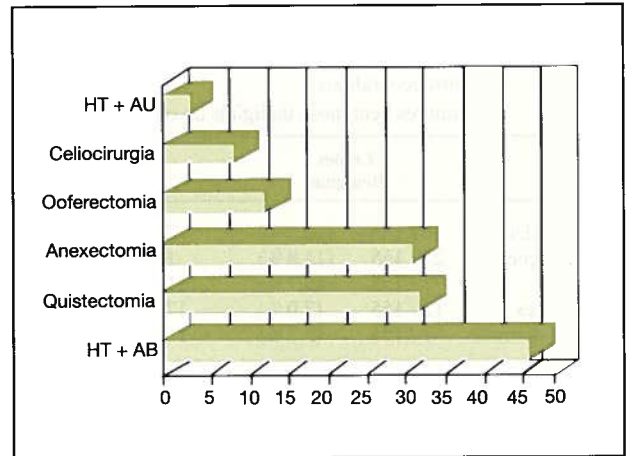


Fig. 5 – Tipo de cirurgia efectuada nos tumores benignos do ovário.

Os níveis de CA-125 sérico determinados antes da intervenção cirúrgica revelaram diferenças altamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre os tumores benignos e malignos (33 U/ml vs 268 U/ml respectivamente) com elevada sensibilidade e especificidade aceitável (Quadro III).

**Quadro III** – Valores do CA 125 ( $x \pm SD$ ) das doentes com tumores benignos e malignos do ovário

	Tumores benignos	Tumores malignos
CA-125 (U/ml)	33,4 ± 53,2 (8 - 314)	267,8 ± 223,6 (13 - 780)
	Sensibilidade = 98 %	
	Especificidade = 94 %	

Em relação aos critérios ecográficos, a ausência de uniformidade descritiva associada ao componente subjectivo impediu uma correcta avaliação e comparação dos diversos parâmetros. Verificou-se, contudo, que existia uma diferença de 4,3 cm entre a média dos maiores diâmetros dos tumores benignos e malignos ( $p < 0,01$ ), observando-se ainda que no grupo dos tumores benignos eram os cistadenomas em geral que apresentavam maiores dimensões (Quadro IV).

Outros critérios ecográficos encontrados estão resumidos no Quadro V, com todas as reservas referidas.

Quadro V – Dimensões ecográficas ( $x \pm SD$ ) dos cistadenomas, teratomas e endometriomas

<b>Tumores benignos</b>	<b>8,04 ± 5,38</b>	<b>(2,5 - 36)</b>
Cistadenomas	9,1 ± 2,5	(2,9 - 30)
Teratomas	7,3 ± 2,5	(2, - 12)
Endometriomas	5,7 ± 1,8	(3,5 - 10)
<b>Tumores malignos</b>	<b>12,33 ± 6,94</b>	<b>(1,3 - 25)</b>

Quadro V – Critérios ecográficos dos tumores benignos e malignos do ovário

	Lesões Benignas		Tumores Malignas	
Bilateralidade	16 / 155	(10,3 %)	7 / 27	(29,2 %)
Calcificações	23 / 155	(14,8 %)	1 / 24	(4,2 %)
Septos	77 / 155	(49,7 %)	11 / 24	(45,8 %)
Vegetações	12 / 155	(7,0 %)	17 / 24	(70,8 %)
Ascite / derrame	8 / 155	(5,2 %)	16 / 24	(66,7 %)

## DISCUSSÃO

Factor de risco indiscutível para cancro do ovário é a idade das doentes, encontrando-se uma diferença significativa entre as portadoras de tumores benignos e malignos. No grupo dos tumores benignos os AA encontraram ainda uma diferença significativa na média das idades das doentes com os três tipos principais destes tumores, embora não existam outros estudos comparativos que permitam qualquer conclusão.

Tem-se verificado alguma controvérsia no que diz respeito à influência da idade da menarca e da menopausa das doentes com neoplasia do ovário. Segundo Whittemore<sup>1</sup> parece que, mais importante do que a idade absoluta da menarca e da menopausa, seria o intervalo de tempo entre uma e outra, ou seja, o tempo total de ovulações na vida da mulher.

Absolutamente fora de questão está o facto de que o risco para cancro do ovário aumentar cerca de 12 vezes após a menopausa, com incidência máxima 15-20 anos depois da instalação desta<sup>2,3,4,5,6,7</sup>.

O presente estudo mostra conclusões contrárias às da maioria dos AA<sup>8,9,10</sup> quanto à fertilidade como factor protector do cancro do ovário, embora careça de significado estatístico. De acordo com outros estudos<sup>11</sup>, a idade materna na data do primeiro parto não parece influenciar o grau de risco para cancro do ovário.

O uso de contraceptivos orais é hoje consensualmente aceite como factor protector de tumores do ovário, sendo esta protecção proporcional à duração de utilização<sup>12,13,14,15</sup>. No nosso estudo verificou-se ainda que esta protecção se fazia sentir essencialmente no grupo dos tumores malignos e dos cistadenomas benignos. Não existem na literatura estudos comparativos do efeito protector dos estroprogestativos entre os diversos tipos de tumores benignos.

Os critérios ecográficos foram de difícil análise por ausência de uniformidade descritiva, impedindo uma

correcta avaliação e comparação dos diversos parâmetros.

Verificou-se, de acordo com a literatura<sup>16,17,18,19,20,21,22</sup>, que os tumores malignos tinham em média maiores dimensões, eram mais frequentemente bilaterais e apresentavam-se com vegetações em maior percentagem, acompanhando-se frequentemente de ascite.

Em relação ao marcador sérico mais utilizado entre nós, o CA 125, verificou-se no nosso estudo um elevado grau de sensibilidade e especificidade aceitável, comparável com outros resultados<sup>25,26,27,28</sup>.

São necessários estudos prospectivos, completos e objectivos, facilmente reprodutíveis, de modo a estabelecer índices de malignidade com valores preditivos aceitáveis.

Parece-nos que a ecografia endovaginal com aparelhos de alta resolução, acoplada ao estudo Doppler e à avaliação do CA 125 e, eventualmente, do OVX1<sup>29,30</sup>, com factores de correcção para o estatuto menopáusico da doente, possibilitaria o estabelecimento de índices de malignidade com elevada sensibilidade e especificidade.

Existem poucos estudos de quantificação de parâmetros de benignidade/malignidade e a tendência é para definir Índice de Risco de Malignidade (IRM) associando diversos parâmetros (clínicos, ecográficos, biológicos). Como exemplos encontramos o estudo de Jacobs<sup>31,32,33</sup>; Herrmann<sup>34</sup> e Sassone<sup>35</sup> que consideraram apenas critérios ecográficos morfológicos. Actualmente é unanimemente aceite a importância da associação ao estudo Doppler<sup>36,37</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITNYRE J, THE COLLABORATIVE OVARIAN CANCER GROUP: Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 case-controlled studies. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184.
2. YANCIK R, RIES LG, YATES JW: Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Results Program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:639.
3. BORING CC, SQUIRES TS, TONG T: Cancer statistics, 1993. *CA Canc J Clin* 1993;43.
4. HARTAGE P, HOOVER R, MCGOWAN L, LESCHER L, NORRIS H. Menopause and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988;127:990.
5. HENDERSON BE, ROSS RK, PIKE MC et al: Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 3232.
6. WEST RO: Epidemiologic study of malignancies of the ovaries. *Cancer* 1966;19:1001.
7. GREENE M, CLARK J, BLAYNEY D: The epidemiology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1984;11:209.
8. WHITTEMORE AS, WU ML, PAFFENBARGER RS et al: Epithelial ovarian cancer and the ability to conceive. *Cancer Res* 1989;49:4047.
9. NASCA PC, GREENWALD P, CHOROST S et al: An epidemiologic case-control study of ovarian cancer and reproductive factors. *Am J Epidemiol* 1984;119:205.
10. HARTAGE P, SCHIFFMAN MH, HOOVER R, et al: A case-control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:10.
11. FRANCESCHI S, LAVECCHIA C, HALMRICH S, MANGIONI C, TOGNONI G: Risk factors for epithelial ovarian cancer in Italy. *Am J Epidemiol* 1982;115:714.
12. FATHALLA M: Incessant ovulation: A factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163.
13. WEISS NS, LUON JL, LIFF JM et al: Incidence in ovarian cancer in relation to the use of oral contraceptives. *Int J Cancer* 1981;28:669.
14. ROSENBERG L, SHAPIRO S, SLONE D et al: Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA* 1982;247:3210.

15. CASAGRANDE JT, PIKE MC, ROSS RK et al: "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet* 1979;2:170.
16. MEIRE H, FARRANT P, GUHA T: Distinction of benign from malignant ovarian cysts by ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:893.
17. RODRIGUEZ MH, PLATT LD, MEDEARIS AL, LACARRA M, LOBO RA: The use of transvaginal sonography for evaluation of postmenopausal ovarian size and morphology. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:810.
18. FLEISCHER AC: Transabdominal and transvaginal sonography of ovarian masses. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:433.
19. LUXMAN D, BERGMAN A, SAGI J, DAVID MP: The postmenopausal adnexal mass: correlation between ultrasonic and pathologic findings. *Obstet Gynecol* 1991;77:726.
20. DELAND M, FRIED A, NAGELE JR, DONALDSON ES: Ultrasonography in the diagnosis of tumours of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:346.
21. GRANBERG S, NOSROM A, WIKLAND M: Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal sonography. *Gynecol Oncol* 1990;37:224.
22. VANNAGELL JR, DEPRIEST PD, GALLIAN HH, PAVLIK EJ: Ovarian cancer screening. *Cancer* 1993;71:1523.
23. CAMPBELL S, ROYSTON P, BHAN V, WHITEHEAD MI, COLLINS WP: Novel screening strategies for early ovarian cancer by transabdominalultrasonography. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:304.
24. DEPRIEST JD, VANNAGELL JR: Transvaginal ultrasound screening for ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:40.
25. LI XE, CHEN DX, SCHWARTZ PE et al: A study of the monoclonal antibody OC 125 to diagnose malignant ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1989;32:327.
26. EINHORN N, BAST RC, KNAPP RC et al: Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986;67:414.
27. MALKASIAN GD, KNAPP RC, LAVIN PT et al: Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:341.
28. PASTNER B, MANN WJ: The value of preoperative serum CA 125 levels in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:873.
29. XU FJ, YU YH, LI BY et al: Development of two new monoclonal antibodies reactive to a surface antigen present on human ovarian epithelial cancer cells. *Cancer Res* 1991;41:4012.
30. XU FJ, YU YH, DALY L, et al: The OVX1 radioimmunoassay complements CA 125 for predicting the presence of residual ovarian carcinoma at second look surgical surveillance procedures. *J Clin Oncol* 1993;11:1506.
31. JACOBS I, ORAM D, FAIRBANKS J et al: A risk of malignancy index incorporating Ca 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922.
32. JACOBS I, STABILE I, BRIDGES J et al: Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1988;268 8580.
33. JACOBS I, DAVIES AP, BRIDGES J et al: Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *Br Med J* 1993; 306: 1030.
34. HERRMANN UJ, GOTTFRIED W, LOCHER GW, GOLDHIRSCH A: Sonographic patterns of ovarian tumors: Prediction of malignancy. *Obstet Gynecol* 1987;69:777.
35. SASSONE AM, TIMOR-TRITSCH IE, ARTNER A, WESTHOFF C, WARREN WB: Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70.
36. WEINER Z, THALER I, BECK D et al: Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal colour flow imaging. *Obstet Gynecol* 1992;79:159.
37. BOURNE T, CAMPBELL S, STEER C, WHITEHEAD MI, COLLINS WP: Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *Br Med J* 1989;299:1367.