

Índice de Risco de Malignidade para Tumores do Ovário Incorporando Idade, Ultra-sonografia e o CA-125

Index of Malignancy Risk for Ovarian Tumors Incorporating Age, Ultrasound and CA-125

Luis Roberto Araujo Fernandes, Umberto Gazi Lippi, Fausto Farah Baracat

RESUMO

Objetivos: *calcular a sensibilidade, a especificidade e a acurácia das variáveis: idade da paciente, aspecto ultra-sonográfico e dosagem do marcador CA-125 para o diagnóstico diferencial entre tumores malignos e benignos do ovário. Estabelecer, ainda, índice de risco de malignidade (IRM) com a incorporação dessas três variáveis e calcular a sua sensibilidade, especificidade e acurácia para aquele diagnóstico diferencial.*

Métodos: *foram incluídas prospectivamente 100 pacientes portadoras de tumor do ovário com indicação cirúrgica. As variáveis idade, resultado da ultra-sonografia e níveis do CA-125 foram avaliadas isoladamente e depois em conjunto, sob a forma de índice (IRM). O estudo compreendeu a avaliação da sensibilidade, da especificidade e da acurácia diagnóstica e a aplicação das medidas: razão de probabilidade, razão de chances e dos testes: t de Student, χ^2 e regressão logística com análise uni e multivariada.*

Resultados: *para a variável idade, a sensibilidade, a especificidade e a acurácia diagnóstica foram respectivamente 58,8, 68,2 e 65,0%. Para a ultra-sonografia, 88,2, 77,3 e 81,0%. Para a dosagem do CA-125 esses valores foram 64,7, 74,2 e 71,0%. Quando as três variáveis foram agrupadas sob a forma do IRM observou-se sensibilidade de 76,5%, especificidade de 87,9% e acurácia diagnóstica de 84,0%.*

Conclusões: *o IRM constituído pela associação das variáveis idade da paciente, resultado da ultra-sonografia e dosagem do CA-125 é indicador valioso para se distinguir entre tumores malignos e benignos de ovário, principalmente no que diz respeito à sua especificidade.*

PALAVRAS-CHAVE: CA-125. Ultra-sonografia. Ovário:câncer. Ovário: cistos

Introdução

A única maneira de interferir na história natural do câncer do ovário é o estabelecimento precoce de seu diagnóstico e correta abordagem terapêutica. O fato de que mesmo em países desenvolvidos pouco se avançou em termos de diagnóstico precoce tem colaborado para a manuten-

ção de taxa de mortalidade por esta doença em níveis elevados.

Outro fato de importância é o diagnóstico diferencial de benignidade e malignidade dos tumores do ovário. Caso a suspeita de malignidade seja elevada, a paciente deverá ser encaminhada para centro de atendimento especializado para o tratamento adequado, por equipe capacitada para a abordagem dessa doença.

É raro o aparecimento do câncer epitelial do ovário antes dos 30 anos. A faixa etária de maior incidência está acima dos 50 anos. Cutler e Young¹ verificaram que a prevalência do câncer do ovário era de 30 por 100.000 mulheres aos 40 anos de idade, elevando-se para 70 por 100.000 aos 60. Estudos de DeLand et al.² mostraram que a média de idade das portadoras de câncer do ovário era

Faculdade de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" São Paulo - SP
Correspondência:
Luis Roberto Araújo Fernandes
Av. Cel Joaquim Montenegro 73 apt. 52
11035-001 - Santos - SP
Tel (fax): (13) 3238-3458
e-mail: luisroberto@unimes.com.br

de 50 anos, contra 34 anos das portadoras de neoplasias benignas.

Yancik et al.³ verificaram uma incidência de carcinoma de ovário de 15,7 por 100.000 mulheres entre 40 e 44 anos, elevando-se para 35 após os 50 anos, com um pico de 54 entre os 75 e 79 anos. Para Ries⁴, a incidência de câncer do ovário em mulheres com menos de 65 anos é de 9,4 por 100.000, passando a 54,8 após os 65. Há também maior incidência nos casos de menopausa tardia provavelmente devido ao maior número de posturas ovulares⁵. Cass et al.⁶ afirmaram que a doença ovariana é rara indicação para cirurgia em mulheres com menos de 20 anos.

O diagnóstico precoce também assume importância pelo fato de ter sido verificado que o prognóstico é pior em mulheres com idade mais avançada. Ries et al.⁷ estudaram 20.772 casos de câncer do ovário a partir do banco de dados do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, e verificaram que a sobrevida varia de acordo com o estágio e também que a sobrevida de jovens é bem maior do que a de idosas, mesmo após o ajuste de acordo com a expectativa de vida em cada grupo etário. Amunni et al.⁸ estudaram 115 pacientes portadoras de câncer de ovário e observaram que nas pacientes com idade superior a 65 anos, o prognóstico foi pior, tanto devido à neoplasia como à prevalência de tumores mais indiferenciados.

A ultra-sonografia é, na atualidade, o método propedêutico mais solicitado para o diagnóstico diferencial de tumores pélvicos. É método com elevada acuidade para a determinação de presença, tamanho, localização e caráter dos tumores pélvicos. Vários estudos foram e têm sido conduzidos no sentido de verificar alterações ultra-sonográficas sugestivas de malignidade. Quanto mais complexo à ultra-sonografia mostra-se o tumor ovariano, maior o risco de ser maligno. Vários aspectos ultra-sonográficos têm sido utilizados para caracterizar a benignidade ou a malignidade de tumores ovarianos: tamanho, multilocularidade, presença de partes sólidas, excrescências papilares, septos e suas características, alteração da ecogenicidade, bilateralidade, ascite e metástases.

O tamanho do tumor é importante, principalmente na pós-menopausa. Prado Filho et al.⁹ pesquisaram 36 mulheres na pós-menopausa portadoras de tumores pélvicos e observaram que a mediana do volume dos tumores benignos foi de 85,2 cm³, e dos malignos, 452,5 cm³. A presença de septo espesso é achado que sugere malignidade. Meire et al.¹⁰ encontraram nove casos de malignidade (47,4%) em 19 portadoras de cistos ovarianos com septos finos e sete em oito (87,5%)

portadoras de cistos ovarianos com septos espessos. A presença de áreas sólidas é também considerada critério de malignidade. É importante caracterizar o tipo de tumor sólido, pois muitas vezes o que é descrito como lesão complexa trata-se apenas do resíduo ovariano ainda presente dentro da formação cística. Herrmann et al.¹¹ verificaram que os tumores benignos apresentavam-se com partes sólidas em 58% dos casos e os malignos em 93%.

A literatura especializada contém vários estudos sobre critérios e escores para o diagnóstico diferencial quanto à benignidade e malignidade dos tumores pélvicos. Os trabalhos de Jacobs et al.¹², bem como os de Szejnfeld¹³ e os de Merz et al.¹⁴, descreveram vários achados ultrasonográficos suspeitos de malignidade. Apesar do avanço tecnológico, segundo Wikland e Granberg¹⁵ “não é possível encontrar critério ultra-sonográfico típico de malignidade”.

O CA-125 é um antígeno glicoprotéico de alto peso molecular descoberto por Robert Bast em 1981. Trata-se de um dos marcadores tumorais mais utilizados em oncologia ginecológica. Não é encontrado em ovário adulto normal, mas está presente na superfície celular do carcinoma ovariano. Bast et al.¹⁶ verificaram que este anticorpo monoclonal murino reage com as seis linhagens celulares das neoplasias malignas epiteliais do ovário, a saber: serosa, endometrióide, mucinosa, de células claras, indiferenciada e de histologia mista. A revisão de Yedema et al.¹⁷ confirma a importância desse marcador. Esses autores verificaram ainda que há maior frequência de casos com valores superiores aos valores de corte quanto mais avançado o estadiamento do tumor.

No intuito de melhorar a metodologia para distinguir entre benignidade e malignidade dos tumores do ovário foram estudadas associações de métodos ou variáveis. Jacobs et al.¹² foram os primeiros autores a idealizar um índice de risco de malignidade (IRM) para tumores do ovário, estudando idade, ultra-sonografia e o marcador CA-125; observaram elevação significativa quanto à sensibilidade e à especificidade quando comparado a cada variável isolada.

O objetivo deste trabalho prospectivo foi calcular a sensibilidade, especificidade e acurácia das variáveis idade da paciente, resultado da ultra-sonografia e dosagem do marcador CA-125 para a distinção entre tumores malignos e benignos do ovário. Também foi o objetivo estabelecer IRM incorporando as variáveis anteriores, e também calcular sua sensibilidade, especificidade e acurácia para aquela distinção.

Pacientes e Métodos

Foram incluídas no estudo, de forma prospectiva, 100 mulheres portadoras de tumor do ovário e com indicação cirúrgica, laparotômica ou laparoscópica. As pacientes foram atendidas no período de julho de 1996 a dezembro de 2000 e eram provenientes de clínica particular (64 casos), do Hospital Ana Costa de Santos (19 casos), do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" de São Paulo (15 casos) e do Hospital Guilherme Álvaro de Santos (2 casos).

A idade variou entre 16 e 79 anos, com média de 48,5 anos. Noventa e uma eram brancas, cinco negras e quatro amarelas. Nenhuma paciente estava grávida. Todas as pacientes foram submetidas à análise sérica pré-operatória do CA-125. A coleta foi efetuada por punção venosa na prega do cotovelo, pela manhã, após jejum de 8 horas, fora do período pré e menstrual, nos casos pertinentes. Os níveis do CA-125 foram quantificados por radioimunoensaio. Tomou-se como nível de corte o valor de 35 U/mL. O exame ultra-sonográfico foi realizado quando possível pela via transvaginal. Foram excluídas as pacientes sem indicação cirúrgica ou aquelas em que não se obtiveram os exames acima, incluindo o anatomopatológico.

Foram calculadas a sensibilidade, especificidade e a acurácia dos testes. Para o cálculo do IRM, foram definidas três variáveis: idade da paciente, resultado da ultra-sonografia e valor sérico do marcador CA-125.

Em relação à idade, as pacientes foram subdivididas em três grupos, com menos de 40 anos, de 40 a 49 anos e com 50 ou mais anos, com a seguinte pontuação para o índice etário (IE): com menos de 40 anos = 1 ponto; entre 40 e 49 anos = 2 pontos; com 50 ou mais anos = 3 pontos.

Para o estudo ultra-sonográfico, foram considerados como critérios de malignidade: tamanho do tumor (maior do que 10 cm no seu maior diâmetro), multilocularidade, massa sólida ou parcialmente sólida, excrescências papilares, septos espessos ou irregulares, espessamento ou irregularidade da cápsula, alteração da ecogenicidade, bilateralidade, presença de ascite e evidência de metástases. A seguinte pontuação foi utilizada para o índice ultra-sonográfico (IU): ausência de critérios de malignidade = 1 ponto; presença de um critério de malignidade = 2 pontos; mais de um critério de malignidade = 3 pontos.

A pontuação do valor do CA-125 foi assim estabelecida: <de 35 U/mL = 1 ponto; entre 35 e 64,9 U/mL = 2 pontos; >65 U/mL = 3 pontos.

O cálculo do IRM foi feito pela soma do índice etário (IE) com o IU e com a pontuação do CA-125, conforme mostra a fórmula:

$$\text{IRM} = \text{IE} + \text{IU} + \text{índice do CA-125}.$$

Todos os tumores tiveram confirmação de suas características pelo estudo anatomopatológico. Os resultados do presente trabalho foram submetidos a análise estatística, com a utilização do teste de hipóteses e nível de significância estatística. Quando a probabilidade (p) da hipótese de nulidade foi baixa, esta foi rejeitada em favor da hipótese alternativa. Probabilidades menores do que 5% ($p < 0,05$) foram consideradas significantes. O teste *t* de Student foi empregado para duas médias independentes com variância homogênea, empregado para comparar médias de variáveis quantitativas de dois grupos, e o teste do χ^2 para proporções independentes, aplicado nas tabelas 2 x 2 (duas colunas por duas linhas).

Para verificar se havia vantagem em usar as três variáveis (idade, ultra-sonografia e CA-125) conjuntamente em vez de isoladamente, e para o cálculo das probabilidades teóricas empregamos o modelo de regressão logística.

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos.

Resultados

No tocante à distribuição dos tumores do ovário quanto a benignidade e malignidade, dos 100 casos, 66 foram benignos e 34 malignos. Na Tabela 1 encontram-se listadas as freqüências dos tumores benignos: cisto endometrióide, 20 casos (30,3%); cisto seroso, 19 casos (28,8%); teratoma adulto, 10 casos (15,1%); fibroma, 8 casos (12,1%); cisto mucinoso, 4 casos (6,1%); cisto hemorrágico, 3 casos (4,6%); tumor de célula da granulosa, 1 caso (1,5%) e cisto de inclusão ovariano, 1 caso (1,5%).

Tabela 1 - Distribuição dos tumores benignos do ovário de acordo com os diagnósticos histopatológicos.

	n	%
Cisto endometrióide	20	30,3
Cisto seroso	19	28,8
Teratoma adulto	10	15,1
Fibroma	8	12,1
Cisto mucinoso	4	6,1
Cisto hemorrágico	3	4,6
Tumor de células da granulosa	1	1,5
Cisto de inclusão ovariano	1	1,5
Total	66	100,0

A distribuição dos tumores malignos do ovário (Tabela 2) revelou 14 casos (41,2%) de cistoadenocarcinoma seroso 10 casos (29,5%) de cistoadenocarcinoma mucinoso, 3 casos (8,8%) de carcinoma indiferenciado, 2 casos (5,9%) de carcinoma de células claras, 2 casos (5,9%) de carcinoma endometrióide, 1 caso (2,9%) de disgerminoma, 1 caso (2,9%) de rabdomyosarcoma, 1 caso (2,9%) de tumor metastático.

Tabela 2 - Distribuição dos tumores malignos do ovário de acordo com os diagnósticos histopatológicos.

	n	%
Cistoadenocarcinoma seroso	14	41,2
Cistoadenocarcinoma mucinoso	10	29,5
Carcinoma indiferenciado	3	8,8
Carcinoma de células claras	2	5,9
Carcinoma endometrióide	2	5,9
Disgerminoma	1	2,9
Rabdomyosarcoma	1	2,9
Metastático	1	2,9
Total	34	100,0

Quanto à idade, dos 34 casos diagnosticados como malignos, em 20 as pacientes tinham 50 ou mais anos de idade (58,8%) e 14 (41,2%), menos de 50 anos. Das 66 pacientes com diagnóstico de tumores benignos, 21 (31,8%) estavam na faixa etária de 50 ou mais anos, e 45 (68,2%) abaixo dos 50 anos. A aplicação do teste estatístico χ^2 revelou percentagem significativamente maior de tumores malignos na faixa etária igual ou maior que 50 anos. As pacientes portadoras de tumores malignos do ovário apresentaram média de idade de 53,5 anos, contra 43,6 anos daquelas com tumores benignos, sendo essa diferença significativa.

Em relação às alterações suspeitas de malignidade à ultra-sonografia, dos 34 casos de neoplasias malignas, em 30 (88,2%) foi encontrada mais de uma alteração ultra-sonográfica suspeita, e em quatro (11,8%), nenhuma ou uma alteração suspeita. Já nos 66 casos de tumores benignos, em 15 (22,7%) observou-se mais de uma alteração ultra-sonográfica suspeita de malignidade, e em 51 (77,3%) verificou-se haver uma ou nenhuma alteração suspeita. A análise pelo teste do χ^2 mostrou percentagem significativamente maior de tumores malignos do ovário no grupo cujos tumores apresentaram mais de uma alteração ultra-sonográfica suspeita.

No que se refere à avaliação dos níveis séricos do marcador CA-125, dos 34 casos de tumores malignos do ovário, em 22 (64,7%) os ní-

veis do CA-125 foram iguais ou superiores ao nível de corte, e em 12 (35,3%), foram inferiores. Em 17 dos 66 casos benignos, os valores do CA-125 foram iguais ou superiores ao nível de corte (25,8%), e em 49 (74,2%), inferiores. A aplicação do teste estatístico χ^2 revelou percentagem significativamente maior de tumores malignos no grupo de CA-125 ≥ 35 U/mL.

Quando foram analisados os resultados do IRM, conforme fórmula apresentada, e com nível de corte de 6 (seis), dos 34 casos de tumores malignos, 26 (76,5%) apresentavam-se com IRM maior que 6, ao passo que em oito casos (23,5%) o índice era < 6 . Dos 66 casos de tumores benignos, oito (12,1%) apresentavam índice acima do nível de corte e 58 (87,9%) apresentavam índice com valor inferior. O teste χ^2 mostrou percentagem significativamente maior de tumores do ovário malignos no grupo de IRM > 6 .

Esses resultados permitiram calcular a sensibilidade, especificidade e acurácia das variáveis idade da paciente, resultado da ultra-sonografia e dosagem do marcador CA-125, para a distinção entre tumores malignos e benignos do ovário: quanto à idade, os valores foram de 58,8, 68,2 e 65,0%; quanto à ultra-sonografia: 88,2, 77,3 e 81,0%, e para o marcador CA-125: 64,7, 74,2 e 71,0%, respectivamente. Estabeleceu-se índice de risco de malignidade baseado na idade da paciente, resultado da ultra-sonografia e na dosagem do marcador CA-125. Para este IRM, a sensibilidade, a especificidade e a acurácia do teste para a distinção entre tumores malignos e benignos do ovário foram respectivamente: 76,5, 87,9 e 84,0% (Tabela 3).

Tabela 3 - Sensibilidade, especificidade e acurácia da idade, ultra-sonografia, valor sérico do CA-125 e índice de risco de malignidade para o diagnóstico de tumores malignos do ovário.

	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia do teste
Idade	58,8	68,2	65,0
Ultra-sonografia	88,2	77,3	81,0
CA-125	64,7	74,2	71,0
IRM	76,5	87,9	84,0

IRM = índice de risco de malignidade

Notas: Idade - nível de corte de 50 anos; ultra-sonografia - mais de uma alteração suspeita de malignidade; CA-125 - nível de corte de 35 U/mL; IRN - maior do que 6.

Discussão

A análise pré-operatória acurada das características de um tumor do ovário é fundamental para decidir o tipo e a via (laparoscópica ou laparo-

tômica) da cirurgia a ser realizada. A primeira laparotomia não é apenas importante para a determinação exata da extensão da doença, mas a melhor oportunidade para a redução máxima do volume do tumor. Tendo em vista esses pressupostos, pode-se aquilatar a importância do diagnóstico diferencial pré-operatório entre tumores benignos e malignos.

Avolumam-se os estudos para o diagnóstico prévio da malignidade dos tumores do ovário. Trabalhos mais recentes têm estudado a associação e a racionalização desses métodos, com o intuito de melhor acurácia para o diagnóstico diferencial. Uma das variáveis utilizadas é a idade da paciente. No estudo aqui apresentado, a média das idades foi 43,6 e 53,5 anos, respectivamente, para portadoras de tumores benignos e malignos, o que está de acordo com os achados de Herrmann et al.¹¹ e também com os de Malkasian et al.¹⁸, que encontraram 43,5 e 63,5 anos. Em trabalho de Soper et al.¹⁹, no qual utilizaram como nível de corte a idade de 50 anos, como neste estudo, a sensibilidade e a especificidade respectivamente foram de 81,0 e 100,0% para as pacientes acima do nível de corte. No presente estudo a sensibilidade encontrada foi de 58,8% e a especificidade de 68,2%, enquanto a acurácia foi de 65,0% (Tabela 3). Esses resultados orientam para atenção especial em relação às pacientes com idade avançada, portadoras de tumores pélvicos.

A incorporação da ultra-sonografia ao arsenal diagnóstico dos tumores pélvicos trouxe grande avanço quer para diagnosticá-los, quer para avaliar as características morfológicas dos mesmos. A literatura mostra que quanto maior o número de alterações ultra-sonográficas suspeitas, maior a acurácia para o diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos do ovário. No presente estudo, dos 34 casos de tumores malignos, encontrou-se mais de uma alteração ultra-sonográfica suspeita em 30 casos (88,2%), sendo que nos 66 casos de tumores benignos, apenas em 15 (22,7%) foi encontrada mais de uma alteração suspeita. Merz et al.¹⁴ utilizaram dez parâmetros ultra-sonográficos suspeitos de malignidade, e pontuando-os de 0 a 2, empregaram nível de corte de 9. Incluíram no seu estudo 314 pacientes na pré-menopausa portadoras de massas pélvicas, e encontraram sensibilidade de 96,4% e especificidade de 80,7%. Os casos falso-positivos foram tumores inflamatórios, teratomas, cistos endometrióides, cistoadenomas e cistos hemorrágicos. Neste estudo, tomando-se como nível de corte a presença de mais de uma alteração morfológica suspeita de malignidade, a ultra-sonografia para o

diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos do ovário apresentou sensibilidade de 88,2% e especificidade de 77,3%, enquanto a acurácia do exame foi de 81,0%.

Outro parâmetro de extrema valia no diagnóstico diferencial entre tumores do ovário benignos e malignos são os marcadores tumorais. Entre os vários já estudados ou em estudo atualmente, o que tem mostrado melhores resultados é o antígeno glicoprotéico CA-125, especialmente para as neoplasias epiteliais.

Para nível de corte de 35 U/mL do CA-125, a sensibilidade para o diagnóstico diferencial entre tumores do ovário malignos e benignos foi 64,7%, a especificidade 74,2% e a acurácia do teste 71,0% (Tabela 3). Caso no presente estudo não fossem computados três casos de neoplasias ovarianas não epiteliais (rabdmiossarcoma, carcinoma metastático e disgerminoma), a sensibilidade elevar-se-ia para 70,9%, com especificidade mantida.

No que concerne aos tumores benignos, o encontro de um quarto dos casos associados a valores do CA-125 superiores a 35 U/mL está de acordo com os dados da literatura¹⁷. A neoplasia benigna na qual tipicamente pode-se detectar níveis de CA-125 superiores ao nível de corte é o cisto endometrióide. De fato isso ocorreu nos casos aqui apresentados: dos 20 casos com estes cistos, em onze (55,0%) o resultado foi superior ao nível de corte. Yedema et al.¹⁷, em 36% de 717 pacientes portadoras da doença, observaram valores de CA-125 superiores a 35 U/mL. A explicação para esse fato deve-se, em parte, ao fato de que o epitélio endometrial e o epitélio ovariano têm origem comum: o epitélio celômico.

Outra discussão de grande interesse é o uso do CA-125 como marcador para neoplasias malignas epiteliais de origem mucinosa. Nos resultados aqui assinalados, havia dez casos de cistoadenocarcinoma mucinoso, de um total de 34 neoplasias malignas. Em quatro deles foram observados valores inferiores a 35 U/mL e em seis, valores superiores. Na revisão de Yedema et al.¹⁷, os casos em que o valor de corte era suplantado somavam 18,5%. As três possíveis explicações para tal fato são: o imunoenensaio distribuído comercialmente foi desenvolvido por meio do uso do anticorpo monoclonal murino OC-125 gerado pela hibridização de células de mieloma de ratos às células de baço de rato imune com células de carcinoma epitelial seroso do ovário (OVCA 433). Outra hipótese seria relacionada à localização predominantemente intra-ovariana dos neoplasmas mucinosos, o que dificultaria o acesso do antígeno ao compartimento vascular, teoria esta preconizada por Einhorn et al.²⁰. A ter-

ceira hipótese, como cita a literatura²¹, é que nos tumores do ovário, quanto mais indiferenciados (grau III), maior a positividade para o CA-125, fato que justificaria a baixa positividade do marcador nos mucinosos do ovário, pois a maior parte dos mesmos pertence ao grau I histológico.

Como se pode verificar, todas as variáveis estudadas, isto é, idade, resultado da ultra-sonografia e dosagem do CA-125, apresentam particularidades que interferem na sensibilidade e especificidade do método. A ultra-sonografia apresenta falso-positivos para os casos de tumores benignos sólidos do ovário, bem como para aqueles de ecotextura complexa como os teratomas. Apresenta também variabilidade de resultados de acordo com o preparo do especialista que realiza o exame, bem como a qualidade dos equipamentos. O CA-125, uma das esperanças para o diagnóstico precoce, falha nos tumores epiteliais de origem histológica mucinosa, falha nos estádios iniciais e nos tumores não epiteliais. Apresenta alta incidência de resultados falso-positivos para os casos benignos de cistos endometrióides.

A associação de métodos parece ter maior acurácia. Neste estudo, associaram-se variáveis fáceis de serem obtidas, como a idade da paciente, o resultado da ultra-sonografia e o valor do CA-125, acoplando-os em um IRM para a distinção entre tumores ovarianos benignos e malignos. Este apresenta sensibilidade de 76,5% e especificidade de 87,9% (Tabela 3), o que permite inferir, com elevada probabilidade, sobre a malignidade do tumor.

Os oito casos benignos em que o IRM foi superior a 6 incluíam três casos de cisto endometrióide do ovário, dois de fibromas, dois de teratomas císticos com padrões ultrasonográficos de malignidade e um de cisto hemático com CA-125 elevado. Já no estudo dos oito casos de tumores malignos do ovário com resultados falso-negativos do IRM (até 6), três não eram de origem epitelial (rabdomiossarcoma, metastático e disgerminoma) e outro era de origem epitelial mucinosa. Os quatro epiteliais serosos estavam no estágio I.

Os resultados encontrados mostram por meio de estudo de regressão logística que as três variáveis, idade, ultra-sonografia e valor sérico do marcador CA-125, são importantes para o diagnóstico diferencial de malignidade e benignidade de tumor do ovário.

Deve-se salientar que a probabilidade pós-teste está intimamente relacionada à prevalência da doença, que neste caso foi de 34%, porém não espelhando a real incidência de malignidade de tumores do ovário na população. O teste razão de probabilidade (RP), sim, é independente da prevalência, e aqui encontraram-se valores de RP+

de 6,3 e RP- de 3,7, o que significa que as possibilidades de malignidade em mulher com tumor do ovário e IRM >6 são 6,3 vezes maiores que naqueles com IRM <6.

A principal vantagem da utilização do IRM para a distinção entre tumores de ovário benignos e malignos quando comparado a outros parâmetros mais complexos como a dopplervelocimetria, ou mais dispendiosos como a utilização de vários marcadores tumorais, é que apresenta índices de acurácia elevados e com menos custos.

Conclui-se, pois, que os parâmetros utilizados neste estudo e a simplicidade do cálculo do IRM são capazes de fornecer, com sensibilidade e especificidade, razoáveis subsídios para o diagnóstico diferencial pré-operatório entre tumores benignos e malignos e assim possibilitar à paciente receber os recursos terapêuticos mais adequados.

ABSTRACT

Purpose: to estimate the sensitivity, specificity and accuracy of patient age, ultrasound result and CA-125 marker variables for the differential diagnosis between malignant and benign ovarian tumors. In addition, to establish a risk of malignancy index (RMI) incorporating these three variables and to estimate its sensitivity, specificity and accuracy for the differential diagnosis.

Methods: one hundred patients with ovarian tumors with surgical indication were included. The age, ultrasonographic findings and CA-125 level variables were evaluated separately and later on together as the RMI. The study was performed based on the evaluation of the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy and the use of the measurements: likelihood ratio, odds ratio, and the Student's t test, χ^2 , and logistic regression with univariate and multivariate analysis.

Results: for the age variable, sensitivity, specificity and diagnostic accuracy were 58.8, 68.2 and 65.0%, respectively. For ultrasound, 88.2, 77.3 and 81.0%. For CA-125 dosage, the values were 64.7, 74.2 and 71.0%. When the three variables were put together, as the RMI, a sensitivity of 76.5%, a specificity of 87.9% and a diagnostic accuracy of 84.0% were observed.

Conclusions: RMI, made up of the association of patient age, ultrasound results and CA-125 dosage variables is a valuable indicator to distinguish between malignant and benign ovarian tumor, especially in regard to its specificity.

KEYWORDS: CA-125. Ultrasound. Ovary: cancer. Ovary: cysts.

Referências

1. Cutler SL, Young JL. Third national cancer survey: incidence data. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 41:1-454.
2. DeLand M, Fried A, van Nagell JR, Donaldson ES. Ultrasonography in the diagnosis of tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148:346-8.
3. 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; 154:639-47.
4. Ries LA. Ovarian cancer. Survival and treatment differences by age. *Cancer* 1993; 71 Suppl:524-9.
5. Abrão FS, Abrão MS, Marziona F. Tratamento cirúrgico e prognóstico. In: Abrão FS, editor. *Tratado de Oncologia Genital e Mamária*. 2ª ed. São Paulo: Roca; 1995. p.427-42.
6. Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, et al. Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *J Pediatr Surg* 2001; 36:693-9.
7. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, Hartman AM, Edwards BK. *Cancer statistics review 1973-88*. Bethesda: National Cancer Institute; 1991. (NIH Publication, nº 91-2789).
8. Amunni G, Villanucci A, Tavella K, et al. Il "fattore età" nei carcinomi dell'ovario. *Minerva Med* 1998; 89:65-75.
9. Prado Filho, FCRC, Andrade JM, Silva CL, et al. Tumores pélvicos em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1999; 21:47-54.
10. Meire HB, Farrant P, Guha T. Distinction of benign from malignant ovarian cysts by ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85:893-9.
11. Herrmann UJ Jr, Locher GW, Goldhirsch A. Sonographic patterns of ovarian tumors: prediction of malignancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69:777-81.
12. Jacobs I, Oram J, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:922-9.
13. Szejnfeld S. Tumores ovarianos. In: Pastore A, Cerri GG, editores. *Ultra-sonografia - Ginecologia - Obstetrícia*. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 1997. p.615-37.
14. Merz E, Weber G, Bahlmann F, Kiesslich R. A new sonomorphologic scoring system (Mainz Score) for the assessment of ovarian tumors using transvaginal ultrasonography. Part I: A comparison between the scoring-system and the assessment by an experienced sonographer. *Ultraschall Med* 1998; 19:99-107.
15. Wikland M, Granberg S. Ultrasonographic diagnosis of ovarian cystic tumours. In: Bruhat MA, editor. *The Management of Adnexal Cysts*. 1st ed. London: Blackwell; 1994. p.41-4.
16. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309:883-7.
17. Yedema KA, Von Mensdorff-Pouilly S, Kenemans P, Verheijen RHM, Bom BG, Hilgers J. Update on serum tumour marker CA 125. In: Bruhat MA, editor. *The Management of Adnexal Cysts*. 1st ed. London: Blackwell; 1994. p.75-98.
18. Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign and from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:341-6.
19. Soper JT, Hunter VJ, Daly L, Tanner M, Creasman WT, Bast RC Jr. Preoperative serum tumor-associated antigen levels in women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1990; 75:249-54.
20. Einhorn N, Bast RC Jr, Knapp RC, Tjernberg B, Zurawski VR Jr. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67:414-6.
21. Makar AP, Kristensen GB, Kaern J, Bormer OP, Abeler VM, Tropé CG. Prognostic value of pre- and postoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer: new aspects and multivariate analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79:1002-10.

*Recebido em: 7/3/2003
Aceito com modificações em: 30/5/2003*