

Diagnóstico clínico e radiológico do cancro do ovário

I. Henriques, M. Horta, T.M. Cunha e P. Correia

O CANCRO DO OVÁRIO É UMA DOENÇA SILENCIOSA OU É PRECEDIDO DE SINTOMAS?

A sintomatologia do cancro do ovário é inespecífica ou mesmo ausente nos estádios iniciais. O seu diagnóstico nestes estádios ocorre habitualmente aquando da realização de um exame ginecológico de rotina ou na investigação clínica e/ou imagiológica de uma dor pélvica. Os sintomas surgem de forma inespecífica, seja sob a forma de sintomas do foro gastrointestinal tais como náuseas, enfiamento, diarreia /obstipação seja como sintomas do foro urológico como poliquiúria e urgência miccional. Não menos frequentemente, surgem sintomas, como sensação de peso e/ou dor pélvica. Metrorragias e alterações do ciclo menstruais também podem ocorrer.

Em estádios mais avançados, estádios III e IV, cerca de 75% dos casos diagnosticados quando a massa tumoral atinge grande volume ou está presente carcinomatose peritoneal é mais comum o aumento do volume abdominal com aparecimento de ascite e/ou dor abdominal por compressão do tumor nos órgãos intra-abdominais, anorexia e/ou emagrecimento progressivo. O quadro clínico pode igualmente apresentar-se sob a forma de dispneia e polipneia quando está presente um quadro de derrame pleural e/ou metástase pulmonar.

O QUE FAZER PERANTE UMA MASSA ANEXIAL?

Perante a deteção de uma massa anexial suspeita de malignidade, a abordagem diagnóstica deve ser efetuada tendo como base uma história clínica cuidadosa que inclua o exame físico geral da doente, exame ginecológico e toque retal. A idade e a história familiar de neoplasias da mama ou ovário são informações importantes devido ao risco acrescido de neoplasia ovárica. Da avaliação clínica da massa anexial deve constar a sua localização, consistência, mobilidade e tamanho. A presença de dor e sua característica, local de irradiação, alterações intestinais ou urinárias e febre podem ajudar a esclarecer a origem primitiva da massa anexial.

Após a avaliação clínica devem ser solicitados exames complementares de diagnóstico e bioquímicos de forma criteriosa e objetiva para a ajudar no diagnóstico diferencial com outras causas de massas pélvicas que não malignas.

Dos exames complementares de diagnóstico, a ultrasonografia transvaginal (US) ocupa o primeiro lugar na sequência de exames imprescindíveis no estudo imagiológico de uma massa pélvica bem como a determinação do marcador tumoral CA 125. A utilização indiscriminada da ecografia transvaginal veio aumentar o número de deteções de massas anexiais. Em termos epidemiológicos

30% dos tumores do ovário são malignos na mulher pós-menopáusia, versus 7% nas mulheres pré-menopáusias.

Os parâmetros morfológicos e a utilização de exame Doppler a cores permite a avaliação do fluxo sanguíneo da formação ovárica e identificar a presença de neovascularização. Características consideradas como massa complexas tais como tumor sólido ou heterogêneo, com septos espessos, parede com vegetações, aumento do fluxo sanguíneo, bilateralidade e presença de ascite, são indicativas de tumor maligno.

A ressonância magnética (RM) pélvica contribui para caracterizar lesões anexiais com características ecográficas suspeitas. A tomografia axial computadorizada (TC) abdomino-pélvica permite a avaliação da extensão tumoral, identificação de doença irressecável e exclusão de doença metastática que não de origem ovárica.

Serão considerados outros estudos tais como a determinação de marcadores tumorais antígeno carboidrato (CA 125), antígeno carcinoembrionário (CEA), ratio CA 125/CEA, CA 19.9 e CA 72.4, e estudo do tubo digestivo se clinicamente justificados. A imagiologia de intervenção ou laparoscopia diagnóstica e/ou estadiamento devem ser solicitadas no sentido de contribuir para a toma de decisão de administração de quimioterapia neoadjuvante.

QUAL O PAPEL DOS MARCADORES TUMORAIS NO DIAGNÓSTICO DO CANCRO DO OVÁRIO?

O marcador tumoral CA 125 (valor normal < 35 U/ml), embora não específico do carcinoma epitelial do ovário é o mais frequentemente determinado no processo de diagnóstico desta neoplasia. A sua sensibilidade varia entre 24 e 97%, pois depende do estágio e do tipo histológico, sendo tão mais sensível quanto maior a extensão da doença. Só em 50% dos casos apresentam elevação no estágio I. Encontra-se aumentado em 83% dos câncros epiteliais do ovário e deve ser

determinado como rotina perante uma suspeita de neoplasia ovárica. Na mulher pré-menopáusia situações como endometriose, leiomiomatose, gravidez, doença inflamatória pélvica e adeniose podem determinar a elevação do CA 125 e outras neoplasias, não ginecológicas (pulmão, mama, gastrointestinal) também podem cursar com a sua elevação.

Na mulher pós-menopáusia um valor de CA 125 > a 35 UI/ml que cursa com uma massa pélvica tem um valor preditivo positivo de 85%. A sua determinação juntamente com a ecografia transvaginal aumenta consideravelmente a eficácia diagnóstica. Outros marcadores tumorais como CA 19.9, CA 72.4 e o CEA deverão ser requisitados em casos de doença avançada e quando um tumor do tubo digestivo primitivo ou síncrono não possa ser excluído. Na presença de carcinomatose peritoneal o ratio CA 125/CEA > 25, sugere origem ovárica e o resultado oposto mais sugestivo de tumor de origem intestinal.

Outros marcadores como o CA 15.3 e CA 19.9, desidrogenase láctica, α -fetoproteína, inibina e β -HCG podem ser úteis na investigação de outros tipos histológicos de cancro, como os tumores mucinosos e ou de células germinativas, entidades mais frequentes em idades jovens.

A determinação da *human epididymis protein 4* (HE4) (não considerado como exame de rotina), juntamente com a determinação do CA 125 e o algoritmo de risco de malignidade ovárica (ROMA) apresenta-se útil na avaliação da malignidade de uma massa pélvica. Contudo um estudo recente concluiu que a avaliação por ecografia transvaginal é superior na suspeita de malignidade de uma massa pélvica¹.

COMO SE FAZ O ESTADIAMENTO DO CANCRO DO OVÁRIO?

O estadiamento do cancro do ovário é cirúrgico. Só poderá ser aceite outro estadiamento que não cirúrgico, em casos de

doença considerada irressecável, ou se houver contra-indicação cirúrgica (nestas situações são aceitáveis os dados fornecidos pelos exames imagiológicos).

A TC axial ou RM permitem em estádios mais avançados estabelecer um planeamento da cirurgia e ainda identificar os critérios de irressecabilidade do tumor em cerca de 70 a 90% dos casos. A capacidade de deteção de implantes peritoneais em ambos os exames são dependentes da sua localização, tamanho e presença de ascite. Contudo, a TC é a modalidade de imagem de escolha com vista ao estadiamento do cancro do ovário, sendo indispensável na avaliação pré-operatória, tanto no sentido da otimização da cirurgia de citorredução máxima como pelo contrário, na de decisão de quimioterapia neoadjuvante.

Deverá ser considerada a radiografia do tórax que permite a identificação de derrame pleural ou metastases pulmonares. Na presença de derrame pleural deverá ser efetuado toracocentese diagnóstica, para estudo citológico do líquido pleural, com vista a estadiamento e orientação terapêutica.

A biópsia dirigida por US ou TC abdominal-pélvica deverá ser realizada nas situações em que a imagiologia nos orienta para o benefício de quimioterapia neoadjuvante. Deverá também ser executada nas situações em que a origem primitiva é duvidosa.

Pode ser preconizada a realização de laparoscopia diagnóstica no sentido de selecionar as doentes que irão beneficiar ou não de uma cirurgia de citorredução máxima, ou para realização de biópsia para estudo anátomo-patológico.

A utilização de tomografia por emissão de positrões FDG-PET/TC no estudo do estadiamento do cancro do ovário ainda não está estabelecida. Pode ser uma mais valia na deteção de metástases em zonas de difícil interpretação por TC ou RM tais como: mediastino, regiões supra-claviculares, pequenos implantes peritoneais, ou adenopatias

malignas de dimensões não aumentadas². Exames do foro gastrointestinal, tais como rectossigmoidoscopia/colonoscopia ou endoscopia digestiva alta (EDA) são indicados caso exista sintomatologia que assim o justifique.

A mamografia pode ajudar no diagnóstico e deve ser incluída nos exames pré-operatórios em mulheres com idade superior a 40 anos, que não a tenham realizado nos 6 a 12 meses prévios uma vez que a metastização ovárica, geralmente bilateral, pode ocorrer.

QUAL É O PAPEL DA RADIOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DO CANCRO DO OVÁRIO?

Perante a suspeita clínica de um tumor anexial, o primeiro exame radiológico que deve ser realizado é a ecografia pélvica por via transvaginal. Apesar de permitir uma ótima resolução da morfo-ecoestrutura da lesão, existem situações nas quais a abordagem isolada por este método é manifestamente insuficiente. A ecografia pélvica por via supra-púbica é essencial perante tumores de origem incerta (nos quais é necessário caracterizar a sua posição anatómica relativamente às estruturas adjacentes), perante tumores anexiais situados em locais que ultrapassam o campo de visão limitado da sonda transvaginal e perante tumores de grandes dimensões (Fig.1).

O estudo ecográfico em modo B deve ser complementado com o estudo Doppler cor, com vista à deteção de eventual neovascularização tumoral, se a lesão anexial se apresentar sólida ou complexa.

Vários critérios ecográficos têm sido associados a malignidade como a existência de componentes sólidos numa lesão quística sob a forma de nódulos, vegetações, excrescências ou projeções papilares; parede ou septos com uma espessura > 3 mm; lesão totalmente sólida; lesão quística multiloculada > 100 mm; lesão de contornos irregulares ou lobulados; vascularização abundante dos

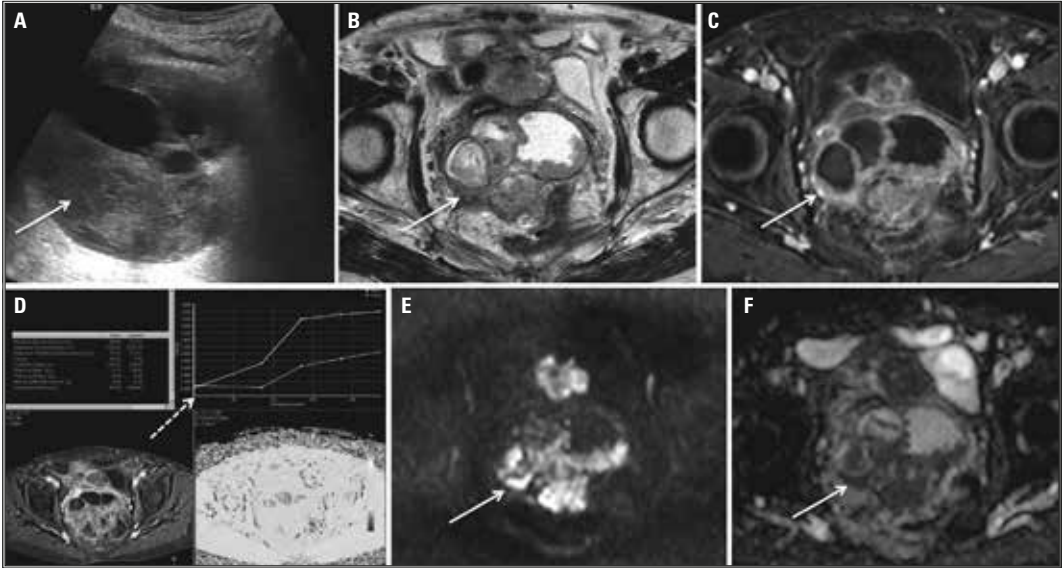


Figura 1. Carcinoma seroso do ovário direito numa mulher com 88 anos. Ecografia pélvica por abordagem supra-púbica (A). Imagens de RM ponderadas em T2 no plano axial (B) e em T1 com saturação de gordura após administração de gadolínio no plano axial (C). Análise semi-quantitativa dinâmica da captação de contraste endovenoso pelo tumor através de curvas tempo-intensidade (D). Estudo de difusão com sequência ponderada em $b = 1.000 \text{ smm}^2$ (E) e respetivo mapa de ADC (F). Volumoso tumor do ovário direito com componente quístico e sólido, apenas visualizado na sua totalidade por ecografia por via supra-púbica (A). As áreas sólidas do tumor apresentam sinal intermédio em T2 e as áreas quísticas hipersinal em T2 (B). Verifica-se uma captação ávida e precoce de contraste pelas áreas sólidas tumorais, traduzindo-se numa curva tempo-intensidade do tipo 3 (C e D). Os componentes sólidos tumorais revelam restrição à difusão (E e F).

componentes sólidos intra-lesionais; ascite e implantes peritoneais (Fig.1).

Na tentativa de melhorar a sensibilidade e a especificidade desta técnica foram criados vários modelos de risco e modelos matemáticos como o modelo de regras simples e o modelo de regressão logística (LR2). Já o modelo de risco clínico e ecográfico *The Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa Risk model (ADNEX model)* avalia as seguintes nove variáveis: diâmetro máximo da lesão; proporção de componentes sólidos; número de projeções papilares; presença de > 10 locas quísticas; presença de cone de sombra; ascite; idade; valor sérico do CA 125 e tipo de hospital.

Contudo, apesar da ecografia conseguir diferenciar a maioria das lesões anexiais

benignas das malignas, existem lesões cuja natureza não consegue ser determinada por esta técnica, apresentando uma especificidade inferior a outras técnicas radiológicas e uma acuidade diagnóstica significativamente dependente da experiência do operador.

A RM convencional, apresenta um papel fundamental na determinação da natureza destas lesões indeterminadas (Fig.1). É uma técnica mais específica, permitindo o diagnóstico de um vasto número de lesões benignas, que pela avaliação ecográfica são por vezes consideradas indeterminadas/suspeitas, como: teratomas maduros; fibromas, endometriomas e leiomiomas subserosos pediculados³. O diagnóstico destas lesões permite que as mulheres sejam tratadas de modo conservador ou com uma

excisão simples (preservando a fertilidade) num centro não especializado³.

O recente acréscimo de sequências funcionais à RM convencional (perfusão e difusão) traduziu-se numa acuidade de 91-98% na caracterização de lesões anexiais, independentemente da experiência do radiologista (2, 7 e 20 anos) (Fig.1)⁴.

Tem vindo a ser demonstrado o papel da perfusão, através da análise semi-quantitativa dinâmica da captação de contraste endovenoso pelas lesões anexiais, pela análise de curvas tempo-intensidade.

Verificou-se que comparando a curva tempo-intensidade da lesão anexial com a do miométrio adjacente se definiam três padrões que se correlacionavam com o grau de malignidade da lesão (Fig.1).

Ultrapassando a limitação ecográfica relativa à dependência do operador, uma classificação por RM foi proposta para as lesões indeterminadas complexas – o *ADNEX MR SCORING system*. Esta classificação apresenta acuidades diagnósticas muito elevadas (AUC ROC > 0,94), com uma reprodutibilidade inter-observador praticamente perfeita ($\kappa > 0,80$) tanto para radiologistas experientes como para radiologistas inexperientes⁵.

A RM pélvica deve ser realizada perante uma lesão anexial complexa com características ecográficas suspeitas; uma lesão de grandes dimensões cuja origem é difícil de determinar por ecografia; uma lesão anexial sólida e perante a presença de uma lesão adjacente ao útero tornando difícil a determinação da sua origem.

QUAL O PAPEL DAS BIÓPSIAS DIRIGIDAS POR RADIOLOGIA NESTA DOENÇA?

Se a doente não for candidata a cirurgia citorredutora ótima mas a quimioterapia neoadjuvante, será necessário o diagnóstico histológico dos implantes peritoneais para determinação definitiva de doença primária do ovário. Nestas situações está indicada a

biópsia de lesão acessível, habitualmente do grande epíploon, guiada por TC ou por ecografia, obviando a necessidade de biópsia cirúrgica ou laparoscópica⁶.

QUAL O PAPEL DA RADIOLOGIA NA AVALIAÇÃO DA RESSECABILIDADE?

O estadiamento do cancro do ovário é cirúrgico. O estadiamento radiológico deve contudo ser aceite após determinação de irressecabilidade ou quando a cirurgia está contraindicada⁷.

Uma vez que o objetivo cirúrgico primário é a citorredução ótima ou completa (sem lesões visíveis macroscópicas), a avaliação radiológica pré-operatória é imprescindível para a determinação de quais as doentes com doença ressecável⁷.

A TC abdomino-pélvica com administração de contraste endovenoso é a técnica radiológica de eleição para a avaliação pré-cirúrgica de ressecabilidade do cancro do ovário (estadiamento pré-cirúrgico), bem como para o planeamento operatório⁶.

A RM abdomino-pélvica só deve ser realizada para este efeito se a doente é jovem, está grávida ou se existe contraindicação para a administração de contraste iodado endovenoso.

A ecografia não tem valor na avaliação da ressecabilidade do cancro do ovário, uma vez que é limitada no diagnóstico de implantes peritoneais, particularmente no abdómen superior⁶. Estudos recentes têm vindo a demonstrar o papel da tomografia por emissão de positrões (PET)/TC no diagnóstico de doença em situações de difícil acesso por RM e TC, contudo ainda não existe evidência científica suficiente para a determinação do seu valor no estadiamento pré-cirúrgico do cancro do ovário.

No relatório do radiologista deve constar a caracterização da lesão anexial assim como a avaliação das estruturas cujo envolvimento determina os vários estádios da *International*

Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Devem ser referidas a presença ou a ausência de ascite bem como a sua localização e quantidade; metástases e/ou implantes peritoneais na pélvis e/ou fora da pélvis (> ou < 20 mm); adenomegalias (menor eixo > 10 mm e se cardiofrénicas > 5 mm); invasão da parede pélvica, da bexiga e/ou do cólon; derrame pleural e/ou metástases pleurais e a existência de complicações como trombose venosa e/ou hidronefrose⁶.

Os critérios de ressecabilidade do cancro do ovário devem ser definidos na instituição de acordo com a experiência da equipa cirúrgica de ginecologia oncológica.

Segundo as orientações da *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR), os critérios radiológicos que podem sugerir irresssecabilidade da doença são: existência de implantes peritoneais > 20 mm no diafragma, no hilo hepático, na fissura intersegmentar, na retrocavidade dos epíploons, no ligamento gastrohepático, no ligamento gastrocólico e no mesentério; invasão da parede abdominal; doença pré-sagrada retroperitoneal e implantes peritoneais na superfície hepática com crescimento invasivo (subcapsulares) ou metástases no parênquima hepático⁶.

QUAL O PAPEL DA LAPAROSCOPIA NA AVALIAÇÃO DA RESSECABILIDADE?

A presença de doença residual após a cirurgia constitui um dos mais importantes fatores de prognóstico nas doentes com cancro do ovário em estádios avançados. A cirurgia de citorredução tumoral constitui, assim, o elemento principal no tratamento do cancro do ovário. Só a citorredução tumoral ótima melhora a sobrevivência da doente.

A definição de citorredução ótima tem vindo a sofrer alterações, sendo atualmente aceite pela comunidade científica que corresponde a uma cirurgia em que a doente fica sem doença residual visível. A avaliação atual

da previsibilidade de citorredução ótima baseia-se num conjunto de dados, que inclui marcadores tumorais, como o CA 125, critérios imagiológicos e dados obtidos pela laparoscopia.

A laparoscopia permite confirmar o diagnóstico de carcinoma do ovário e o tratamento cirúrgico nos estádios iniciais da doença quando executada por equipas com experiência em cirurgia oncológica. Nos estádios avançados permite a exploração da cavidade abdomino-pélvica, avaliando a extensão da doença. Nomeadamente a extensão do envolvimento do intestino, do mesentério, do diafragma e do envolvimento do tronco céliaco e pedículo hepático^{8,9}.

Nas situações de informação inadequada ou contraditória quanto à extensão da doença, a laparoscopia permite selecionar as doentes em que é previsível a ressecabilidade (citorredução ótima) e as doentes em que a doença é irressecável, devendo estas últimas iniciar o seu tratamento com quimioterapia neoadjuvante.

A laparoscopia permite a deteção de lesões de reduzidas dimensões, está associada a internamentos curtos e recuperação rápida, não atrasando desta forma o início do tratamento com citostáticos nos casos de doença irressecável, quando comparada com a laparotomia. Embora estejam descritas complicações como disseminação da doença devido ao pneumoperitoneu e das metástases nas portas da laparoscopia, de acordo com os estudos publicados, estes não interferem com a sobrevivência das doentes.

É POSSÍVEL IMPLEMENTAR O DIAGNÓSTICO PRECOZE?

Enquanto a mortalidade por cancro do ovário se mantiver elevada, a deteção precoce do cancro em estádios iniciais constitui um enorme desafio. Porém, os testes atualmente disponíveis carecem de sensibilidade e especificidade adequadas, ou seja, não existe um método de rastreio eficaz¹⁰.

Estudos prospetivos demonstram que o uso combinado do CA 125 e da ecografia transvaginal melhora a especificidade dos testes de deteção de casos cancros do ovário em fase pré-clínica. O impacto do rastreio na mortalidade por cancro do ovário está ainda por demonstrar¹⁰.

A necessidade de rastreio eficaz do cancro do ovário é particularmente importante para mulheres portadoras de mutações nos *BRCA1* e *BRCA2* e nos genes de reparação (*MLH1*, *MLH2*, *MSH6*, *PMS2*), alterações nas quais o risco de cancro do ovário é elevado. Estima-se que o cancro hereditário do ovário corresponda a 5-10% de todos os cancros do ovário. O cancro hereditário é diagnosticado em média 10 anos mais cedo que o cancro esporádico do ovário.

Poucos estudos existem relativamente aos resultados de intervenções efetuadas para redução do risco em mulheres com suscetibilidade genética para cancro do ovário. Em consequência, as recomendações são principalmente fundamentadas em opiniões de consenso.

Os testes/marcadores de cancro do ovário disponíveis, não estão suficientemente estudados de modo a justificarem o seu uso na rotina clínica com o objetivo de rastreio, mesmo na população com risco genético elevado. Apesar disso, estão publicadas orientações recomendando o rastreio com o doseamento sérico do CA 125 e ecografia transvaginal a cada 6 a 12 meses, com início aos 30-35 anos de idade ou 5-10 anos antes do caso positivo mais jovem.

A QUE CENTROS SE DEVEM REFERENCIAR AS DOENTES COM SUSPEITA DE CANCRO DO OVÁRIO?

Perante a suspeita de cancro do ovário as doentes deverão ser encaminhadas para

serviços de ginecologia com experiência no diagnóstico e tratamento do cancro do ovário. Sendo a cirurgia de extrema importância no tratamento desta doença, com impacto na sobrevivência, esta deverá ser executada por equipas experientes em cancro ginecológico. Como a experiência só se adquire com a concentração dos casos, será benéfico não dispersar a abordagem dos casos de cancro do ovário por muitos serviços, dada a dimensão do nosso país e a incidência do cancro do ovário em Portugal. Desta forma as doentes devem ser referenciadas para centros com equipas multidisciplinares experientes na abordagem de cancro do ovário. Contrariamente a outras patologias oncológicas ainda não estão previstos centros de referência nesta patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. González Martín A, Redondo A, Jurado M, et al. GEICO (Spanish Group for Investigation on Ovary Cancer) treatment guidelines in ovarian cancer. 2012.
2. NCCN Guidelines Version 1.2013. Epithelial Ovarian cancer /Fallopian Tube Cancer /Primary Peritoneal Cancer.
3. Spencer JA, Forstner R, Cunha TM, et al. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *Eur Radiol.* 2009; 20(1):25-35.
4. Thomassin-Naggara I, Toussaint I, Perrot N, et al. Characterization of complex adnexal masses: value of adding perfusion- and diffusion-weighted MR imaging to conventional MR imaging. *Radiology.* 2011;258(3):793-803.
5. Thomassin-Naggara I, Aubert E, Rockall A. Adnexal Masses: Development and Preliminary Validation of an MR Imaging Scoring System. *Radiology.* 2013;267(2):432-43.
6. Forstner R, Sala E, Kinkel K, et al. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol.* 2010;20(12):2773-80.
7. "Cancro ginecológico [Internet]". Coimbra, 24 de Novembro de 2012: Consenso Cancro ginecológico – Consensos Nacionais 2013; Disponível em: <http://www.spginecologia.pt/notcias-da-spg/consenso-cancro-ginecologico-consensos-nacionais-2013.html>. Acesso em 11/01/2015
8. Deffieux X, Castaigne D, Pomel C. Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:Suppl.1:35-40.
9. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:642.e1.
10. Mota F. Compêndio de ginecologia oncológica. LIDEL. 2012;259-87.

