

Tumores proliferativos do ovário. Estudo retrospectivo com análise clínico-patológica, imagiológica e terapêutica.

Daniela Couto*, Fernando Mota**, Teresa Silva***, Luís A. Sousa****, Carlos de Oliveira*****

Este trabalho foi apresentado como comunicação livre no 9º CONGRESSO NACIONAL DE ONCOLOGIA que decorreu em Lisboa, nos dias 13, 14 e 15 de Outubro de 2002.

RESUMO

Introdução: Os tumores proliferativos – *borderline* – do ovário representam 10 a 20% dos tumores epiteliais do ovário. Os autores apresentam uma revisão dos casos diagnosticados nos HUC num período de 17 anos (1985 – 2001).

Material e métodos: Foram diagnosticados 29 casos, correspondendo a 9,3% dos tumores epiteliais malignos do ovário. Procedeu-se à respectiva revisão clínica e anátomo-patológica, tendo sido analisados vários parâmetros: idade, antecedentes ginecológicos e obstétricos, achados clínicos e ecográficos, características do tumor, tratamento instituído, tempo de controlo clínico e situação actual.

Resultados: A idade média no diagnóstico foi de 50 anos. Em 23 casos o tratamento instituído foi apenas cirúrgico, tendo-se realizado cirurgia conservadora em 2 deles; nos restantes 6 foi associada quimioterapia. 90% (26) dos casos foram diagnosticados no estágio I. Os restantes 3 casos correspondiam a estádios IIA, IIIB e IIIC. O tipo histológico mais frequente foi o mucinoso, presente em 62% (18) dos casos. O tempo médio de controlo clínico foi de 76,4 meses. À data da revisão, 3 doentes tinham falecido (2 por recorrência), 6 tinham abandonado a instituição e 20 estavam vivas sem evidência de doença.

Conclusão: Os tumores proliferativos do ovário são frequentemente diagnosticados num estágio clínico precoce e têm um comportamento biológico quase sempre, mas não invariavelmente, benigno. Seria importante identificar factores de risco que permitissem instituir terapêutica adjuvante às doentes de risco.

Palavras chave: tumores proliferativos; *borderline*; ovário

SUMMARY

Introduction: Borderline tumors of the ovary account for 10 to 20% of all epithelial ovarian malignant tumors. The authors present a review of all cases diagnosed at the University Hospital of Coimbra between 1985 and 2001.

* Interna Complementar de Ginecologia e Obstetrícia dos HUC

** Assistente Hospitalar de Ginecologia dos HUC e Professor Auxiliar de Ginecologia da Faculdade de Medicina

*** Assistente Hospitalar Graduada de Anatomia Patológica dos HUC

**** Assistente Hospitalar Graduado de Ginecologia dos HUC

***** Director do Serviço de Ginecologia dos HUC

Material and methods: During the period 1985 to 2001, 29 borderline tumors of the ovary were diagnosed in our institution accounting for 9.3% of all epithelial ovarian malignant tumors diagnosed in the same period. A retrospective review was made including several clinical and histopathological features, age, gynaecologic and obstetrical history, clinical and ultrasound findings, tumor characteristics, treatment, follow-up and current situation.

Results: The mean age at presentation was 50 years. Twenty-three patients underwent surgical treatment only, which had been conservative in two of them. 90% (26) of the tumors were diagnosed in stage I. The remain were classified as stage IIA, IIIB and IIIC according to FIGO classification. 62% (18) were of mucinous histological subtype. The mean follow-up was 76.4 months. By the time this review was made 3 patients had died (2 of them due to tumor recurrence), 6 had left the institution and 20 were alive and free of disease.

Conclusion: Borderline tumors of ovary are usually diagnosed in early stages and have generally, but not always, a benign biologic behaviour. The challenge will be to identify more discriminative prognostic factors in order to give adjuvant therapy to high risk patients.

Key words: borderline tumors; ovary; proliferative tumors.

INTRODUÇÃO

Os tumores proliferativos – *borderline* – do ovário representam 10 a 20% dos tumores epiteliais malignos do ovário¹.

Foram descritos pela primeira vez por Taylor², em 1929, como um grupo especial de tumores epiteliais do ovário com quadro histopatológico e comportamento biológico intermédios entre tumores claramente benignos e tumores francamente malignos, então designados como “semi-malignos” ou “carcinomas de baixo potencial de malignidade”. Em 1971 este grupo de tumores foi reconhecido pela FIGO e em 1973 pela OMS sob a designação de “tumores *borderline* do ovário”.

Histologicamente, caracterizam-se pela presença de proliferação celular epitelial com formação de papilas e pseudoestratificação, actividade mitótica aumentada, atípias nucleares e, facto essencial, ausência de invasão do estroma³.

As mulheres afectadas são geralmente mais jovens em comparação com as doentes com carcinoma invasivo, com uma idade média no diagnóstico de 45 anos. A maioria (80 a 90%) dos casos é diagnosticada no estadio I⁴. O prognóstico desta neoplasia é excelente com uma sobrevivência global e sem doença aos 5 anos de 80 a 90%^{5,6}.

Com o objectivo de avaliar os diversos parâmetros epidemiológicos, anátomo-clínicos e terapêuticos deste grupo particular de tumores do ovário, os autores

fizeram uma revisão dos casos diagnosticados no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra num período de 17 anos (1985 a 2001).

MATERIAL E MÉTODOS

Foi feita a revisão epidemiológica, clínica e anátomo-patológica de 29 tumores proliferativos do ovário diagnosticados no Serviço de Ginecologia dos HUC entre Janeiro de 1985 e Dezembro de 2001.

Foram analisados os seguintes parâmetros: idade, antecedentes ginecológicos, obstétricos e familiares, achados clínicos e ecográficos, tratamento instituído, características do tumor, tempo de vigilância clínica e situação actual.

RESULTADOS

No período entre Janeiro de 1985 e Dezembro de 2001 foram diagnosticados, no Serviço de Ginecologia dos HUC, 311 tumores epiteliais malignos do ovário, dos quais 29 (9,3%) correspondiam a tumores de malignidade “*borderline*”.

Foram excluídos 2 casos de tumor proliferativo do ovário associado a pseudomixoma peritoneal, devido à coexistência de tumor do apêndice ileo-cecal, não se conseguindo determinar a origem do tumor primário.

As doentes tinham idades compreendidas entre os 22 e os 86 anos, sendo a idade média no diagnóstico de 50 anos.

Foi feita uma avaliação dos antecedentes ginecológicos e obstétricos, uma vez que mulheres com história de infertilidade e nulíparas têm um risco aumentado para tumores do ovário, ao contrário da gravidez, amamentação e toma de contraceptivos orais que mostraram ter um efeito protector. Na nossa casuística verificou-se que 31% eram nulíparas, 10% tinham história de infertilidade, 28% usavam ou tinham usado contracepção oral e 55% eram pré-menopáusicas.

Relativamente aos antecedentes familiares não foram identificados dados clinicamente relevantes.

Em todos os casos o diagnóstico foi feito com base em achados clínicos e/ou ecográficos. Como complemento foi doseado o marcador tumoral CA-125.

A queixa mais frequente que motivou a consulta presente em 14 das pacientes foi a existência de algias pélvicas, presente em 14 das pacientes, com um tempo de evolução variável, até aos 24 meses. Em 8 casos o sintoma de apresentação foi o aumento do volume abdominal e em 3 casos uma hemorragia uterina anormal. As restantes 4 doentes eram assintomáticas, tendo sido o tumor detectado numa ecografia pélvica de rotina (Quadro I).

Quadro I

Clínica dos tumores proliferativos do ovário (29 casos).

Formas sintomáticas	25
Algias pélvicas	14
Distensão / aumento do volume abdominal ...	8
Hemorragia uterina anormal	3
Formas assintomáticas	4
Ecografia de rotina	4

A ecografia pélvica foi realizada nas 29 doentes e apenas num caso não foi detectada qualquer formação tumoral na dependência do anexo. Esta doente foi submetida a histerectomia total e anexectomia bilateral por útero miomatoso, tendo sido o diagnóstico de tumor "borderline" do ovário um achado histopatológico.

Nos estudos ecográficos realizados, a dimensão das formações tumorais ováricas variou entre os 7 e

Figura 1

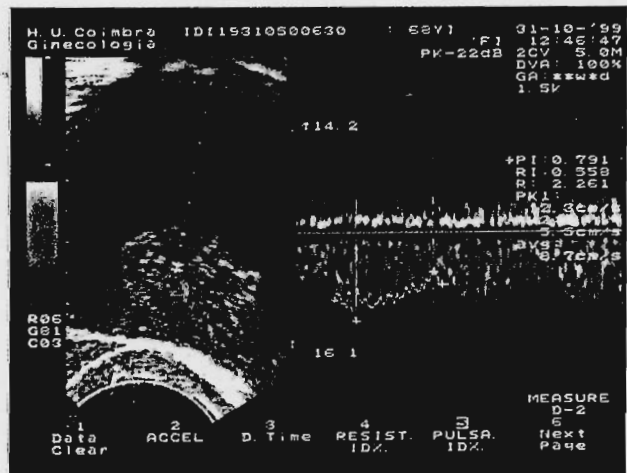
Ecografia de tumor proliferativo do ovário, heterogêneo e com dimensões de 68x53mm.



os 22 cm. A figura 1 é um exemplo característico. Em 12 casos foi identificada a presença de septos e em 13 existiam vegetações no interior da formação tumoral. Foi efectuado estudo Doppler em 13 doentes e em todos os casos os índices de resistência e pulsatilidade eram baixos, reforçando a suspeita de malignidade (fig. 2).

Figura 2

Estudo Doppler de tumor proliferativo do ovário cujos índices de resistência e pulsatilidade eram sugestivos de malignidade.



O marcador tumoral CA-125 foi determinado pré-operatoriamente em 19 dos 29 casos, estando elevado em 16 (84%). Após a cirurgia os níveis séricos deste marcador tumoral normalizaram e apenas se verificou,

posteriormente, a sua elevação nos dois únicos casos em que houve recorrência tumoral.

Foi realizada cirurgia típica dos tumores invasivos do ovário (histerectomia total com anexectomia bilateral associada a omentectomia e biópsias múltiplas, com ou sem apendicectomia) em 21 das 29 doentes. Em 4 destes casos procedeu-se, inicialmente, a anexectomia unilateral, tendo-se realizado a cirurgia completa num segundo tempo operatório. Em 2 destes casos foi também efectuada linfadenectomia pélvica bilateral. Em duas doentes a cirurgia foi conservadora (anexectomia unilateral) e nas restantes 6 foi realizada histerectomia total com anexectomia bilateral com ou sem apendicectomia (Quadro II).

Quadro II

Tratamento cirúrgico instituído nas 29 pacientes com tumores proliferativos do ovário

Anexectomia unilateral	2
HT + AB	3
HT + AB+ Apendicectomia	3
HT + AB+ Omentectomia + BM	10
HT + AB+ Omentectomia + BM + Apendicectomia	9
HT + AB+ Omentectomia + BM + Linfadenectomia	2

HT = histerectomia total; AB = anexectomia bilateral; BM = biópsias múltiplas.

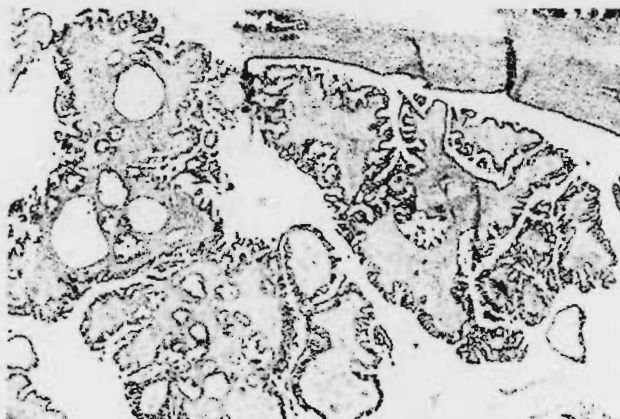
O estudo extemporâneo da peça operatória foi efectuado em oito ocasiões: numa das doentes o resultado foi negativo (tumor benigno), em 2 casos coincidiu com o diagnóstico histopatológico definitivo e nos restantes 5 não foi possível o diagnóstico diferencial entre tumor proliferativo e tumor invasivo.

O tipo histológico predominante foi o mucinoso, presente em 18 (62%) dos casos. Destes, 11 eram do tipo endocervical e 7 do tipo intestinal. Os restantes 11 (38%) tumores eram do tipo seroso (Quadro III e Figura 3). Verificou-se a existência de tumores proliferativos ováricos bilaterais em 5 mulheres (2 tumores mucinosos e 3 serosos).

Os tumores mucinosos apresentavam dimensões superiores, com um diâmetro médio de 18,1 cm em

Figura 3

Tumor seroso proliferativo do ovário (HE 40x).



Quadro III

Histologia dos tumores proliferativos do ovário (29 casos).

Mucinosos	18
Endocervical	11
Intestinal	7
Serosos	11

comparação com um diâmetro médio de 9,3 cm nos tumores serosos.

Noventa por cento dos tumores proliferativos do ovário foram diagnosticados no estágio I (22 tumores no estágio IA e 4 no estágio IB). Os restantes 3 casos correspondiam a estádios IIA, IIIB e IIIC (Quadro IV).

Quadro IV

Estádios da FIGO dos tumores proliferativos do ovário (29 pacientes).

Estádio	26
IA	22
IB	4
Estádio IIA	1
Estádio IIIB	1
Estádio IIIC	1

Foi associada quimioterapia adjuvante em 6 casos: nos 3 estádios mais avançados e em 3 casos inicialmente diagnosticados como cistadenocarcinomas, tendo sido o diagnóstico de tumor proliferativo feito *à posteriori*, após revisão de lâminas.

O tempo médio de vigilância clínica foi de 76,4 meses, variando entre os 3 e os 189 meses.

A taxa de recorrências foi de 6,9%, correspondendo a 2 tumores que recidivaram quatro e oito anos após o diagnóstico. Uma das doentes, de 42 anos, foi submetida a histerectomia total com anexectomia bilateral associada a omentectomia e biópsias múltiplas por tumor mucinoso do tipo endocervical de malignidade "borderline" com 30 cm de diâmetro e no estágio IA. Fez quimioterapia adjuvante e foi-lhe diagnosticada uma recorrência pélvica 8 anos depois. Por este facto, fez quimioterapia paliativa e acabou por falecer seis meses mais tarde.

A outra recorrência ocorreu numa doente de 68 anos submetida a histerectomia total com anexectomia bilateral associada a omentectomia por tumor mucinoso do tipo endocervical de malignidade "borderline" com 12 cm de diâmetro e também no estágio IA. Quatro anos após a cirurgia foi-lhe diagnosticada uma recorrência local (a nível da cúpula vaginal) e à distância (a nível do pulmão). Fez quimioterapia e acabou por falecer cinco meses depois.

À data da revisão, três doentes tinham falecido (duas como consequência da doença neoplásica), seis tinham abandonado a vigilância clínica periódica e vinte estavam vivas sem evidência de doença. A sobrevivência livre de doença aos 5 anos foi de 93%.

DISCUSSÃO

A incidência dos tumores proliferativos ("borderline") do ovário verificada nesta revisão referente à casuística do Serviço de Ginecologia dos HUC no período compreendido entre Janeiro de 1985 e Dezembro de 2001 foi de 9.3%, o que é ligeiramente inferior à encontrada na literatura (10 a 20%)¹, e que, de modo algum, é significativo.

A idade média no diagnóstico (50 anos) foi um pouco superior ao que está descrito na literatura, embora 55% das nossas pacientes se mostrassem pré-menopáusicas. As mulheres com tumores proliferativos são geralmente mais jovens (idade média de 45 anos) em comparação com as doentes com carcinoma invasivo cuja idade média por ocasião do diagnóstico é de 60 anos⁴.

É bem conhecido o papel protector dos contraceptivos orais para cancro do ovário. Contudo, apesar de 8 mulheres (28% na presente série) terem usado contraceptivos orais, vieram a desenvolver tumores proliferativos do ovário. Esta aparente discrepância poderá ser explicada pelo papel protector dos contraceptivos orais contra os quistos ováricos funcionais bem como tumores malignos, mas não contra os tumores benignos, como foi recentemente demonstrado⁷. Os tumores proliferativos do ovário, tal como o corrente estudo também documenta, demonstram um comportamento biológico benigno numa percentagem muito significativa de casos.

A maioria das doentes referia sintomatologia associada e o tumor apresentava grandes dimensões com um diâmetro médio de 14,7 cm. Refira-se, contudo, que em 14 mulheres (48%) a sintomatologia era absolutamente inespecífica e representada por algias pélvicas, o que constitui um grave entrave ao diagnóstico precoce e é, infelizmente, habitual na patologia ovárica.

A ecografia pélvica revelou-se de grande valor na identificação dos tumores proliferativos do ovário na nossa casuística. De facto, por uma única ocasião um falso negativo foi demonstrado. Em 13 das 29 mulheres (45%) havia mesmo forte suspeita imagiológica de malignidade. Em suma, a sensibilidade da ecografia mostrou-se excelente mas com uma fraca especificidade.

A análise da presente série mostra que, de um modo geral e que é consistente ao longo dos anos, a terapêutica cirúrgica dos tumores proliferativos do ovário tem-se pautado por uma atitude pouco conservadora. De facto, somente duas pacientes foram submetidas a anexectomia unilateral e seis outras foram sujeitas a anexectomia bilateral com histerectomia total. Nas restantes situações a cirurgia seguiu os parâmetros próprios da terapêutica do carcinoma invasivo do ovário. Tal procedimento deveu-se a dois factores. Os achados ecográficos eram sugestivos de tumor invasivo em 13 casos e a "radicalidade" cirúrgica apenas se traduziu pela realização de omentectomia e biópsias múltiplas (somente duas mulheres foram submetidas a linfadenectomia pélvica). Tomando esta atitude, o incremento da

morbilidade cirúrgica é desprezível e evita-se a realização de uma possível segunda laparotomia, obrigatória para estadiamento, no caso do estudo anátomo-patológico da peça operatória revelar tumor invasivo do ovário. Contudo, na mulher jovem com um tumor proliferativo do ovário e desejo procriativo é aceitável a realização de uma simples tumorectomia ou ooforectomia unilateral mantendo uma vigilância clínica periódica.

As dificuldades do estudo histopatológico extemporâneo, no esclarecimento diagnóstico da patologia tumoral ovárica, são bem conhecidas e foram demonstradas no presente estudo.

De acordo com a literatura, o tipo histológico mais frequente é o seroso, representando 55% dos tumores "borderline"; 40% são tumores mucinosos "borderline" e destes, 85% são do tipo intestinal e 15% do tipo endocervical⁸. Os resultados obtidos na nossa revisão não correspondem aos descritos na maioria das séries. O tipo mucinoso foi o mais frequentemente encontrado e nestes o tipo endocervical foi o predominante. Estas diferenças poderão ser atribuídas ao número de casos variável para as diferentes séries.

Em 90% dos casos a doença foi diagnosticada no estágio I, tal como está descrito na literatura⁴.

O prognóstico destes tumores é excelente com uma taxa de sobrevivência global e sem doença aos 5 anos de 80 a 90% (e de 95 a 100% no estágio I)^{5,6}. No entanto, 10 a 15% das doentes têm recorrências e morrem da doença. No nosso estudo retrospectivo a taxa de recorrências foi de 6,9% e 93% das doentes estavam vivas sem evidência de doença aos 5 anos.

O marcador tumoral CA-125 contribuiu para o diagnóstico de patologia tumoral ovárica ao apresentar concentrações plasmáticas acima do limiar da normalidade em 84% das pacientes (16 em 19) com tumores proliferativos. O CA-125 também demonstrou uma correlação íntima com as recorrências tumorais. Nas duas únicas ocasiões em que houve elevação dos seus níveis séricos, no pós-operatório,

verificou-se a existência de recidiva tumoral. Apesar do número reduzido de observações, parece indiscutível o valor do CA-125, tanto como contributo para o diagnóstico, como na vigilância pós-terapêutica das mulheres com tumores proliferativos do ovário.

É de salientar que as duas únicas doentes falecidas em consequência da doença neoplásica (7% dos casos) tinham tumores proliferativos no estágio IA. Pelo contrário, três pacientes cuja neoplasia se estendia para além dos ovários, e sujeitas a quimioterapia adjuvante, mantêm-se livres de doença. Estas observações apoiam a necessidade de desenvolver mais estudos com o objectivo de melhor compreender o comportamento biológico dos tumores proliferativos do ovário. Estes tumores são frequentemente diagnosticados num estágio precoce e têm um comportamento quase sempre, mas não invariavelmente, benigno. Seria, pois, importante identificar factores de prognóstico que permitissem instituir terapêutica adjuvante a doentes de risco.

BIBLIOGRAFIA

1. Tropé C, Kaern J. Management of Borderline Tumors of the Ovary: State of the Art. *Semin Oncol*, 25: 372-380, 1998.
2. Taylor HC. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstetr* 48: 204, 1929.
3. Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. *Cancer* 31: 1031, 1973.
4. Trimble CL, Trimble EL. Management of epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 55: 52, 1994.
5. Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow-up of 990 cases. *Obstetr Gynecol* 37:1, 1971.
6. Kaern J, Tropé CJ, Abeler VM. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1979 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer* 71: 1810, 1993.
7. Westhoff C, Britton JA, Gammon MD, Wright T, Kelsey JL. Oral contraceptives and benign tumors of the ovary. *Am J Epidemiol* 152: 242-6, 2000.
8. Prat J. Ovarian Tumors of Borderline Malignancy (Tumors of Low Malignant Potential): A Critical Appraisal. *Advances in Anatomic Pathology* 6(5): 247-74, 1999.