

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

CAMILA LOPES MOREIRA DA SILVA

VITÓRIA VIEIRA

**PERFIL DOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DE BIÓPSIAS DE OVÁRIO
DE UM LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA EM PATOLOGIA DE BRASÍLIA AO
LONGO DE 5 ANOS**

BRASÍLIA

2021

CAMILA LOPES MOREIRA DA SILVA

VITÓRIA VIEIRA

**PERFIL DOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DE BIÓPSIAS DE OVÁRIO
DE UM LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA EM PATOLOGIA DE BRASÍLIA AO
LONGO DE 5 ANOS**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Cristiane Henriques Soares De Paiva Lopes

BRASÍLIA

2021

AGRADECIMENTOS

Esse projeto foi desenvolvido com muito empenho. Mas não estivemos sozinhas nessa caminhada.

Por isso, nosso agradecimento mais sincero aos nossos familiares e amigos pelo incentivo, torcida e apoio, não apenas durante o período de elaboração desse projeto, mas durante todo o curso de Medicina. Nosso sucesso é resultado do companheirismo de vocês.

Somos gratas pela disponibilidade da nossa orientadora Cristiane, que nos acolheu com carinho e permitiu o progresso do nosso desenvolvimento.

Gostaríamos de agradecer especialmente a professora Flávia Mascarenhas, por ter orientado, direcionado e participado ativamente da nossa pesquisa, sempre zelando para que obtivéssemos um resultado de excelência. Nossa gratidão à sua disponibilidade e cuidado para conosco e nosso projeto. Da mesma forma, ao Dr. Marcos Segura, pela generosidade com nosso projeto, essencial para a existência deste.

RESUMO

As patologias ovarianas são um grupo heterogêneo de doenças incluindo um grande percentual de alterações benignas e um número menor de neoplasias malignas, que apresenta a maior taxa de letalidade dentre todos os tumores ginecológicos, além de representar 30% dos cânceres ginecológicos no Brasil. O estudo configurou-se como observacional, analítico e transversal e objetivou analisar o percentual de neoplasias malignas, benignas e borderline dos resultados histopatológicos de biópsias de ovário analisadas em um laboratório de referência em patologia em Brasília, entre 2015 e 2020, descrevendo o perfil etário das pacientes e os subtipos de tais neoplasias, resultando na seleção de 3348 pacientes. Dessas pacientes, observou-se que a maioria possuía entre 20 e 49 anos de idade, totalizando 61,70% dos casos. Em relação às neoplasias malignas, das 1174 amostras, 64,4% eram de pacientes com mais de 50 anos de idade. A origem dos pacientes foi predominantemente do sistema particular, sendo apenas 21 pacientes (0,63%) provenientes do serviço público e destas somente 6 (28,6%) obtiveram diagnóstico de neoplasias malignas, caracterizando maior percentual de número de casos malignos nos casos provenientes do setor público. Mais da metade dos resultados das biópsias ovarianas foram normais (58,24%). Dentre as patologias ovarianas, as neoplasias benignas foram as mais frequentes (21,23%) e dessas, o teratoma cístico maduro representou a maioria dos casos (40,37%). Os casos de endometrioma/endometriose abrangeram 12,27% do total das biópsias. Já os tumores malignos (7,38%) e borderline (2,27%) de ovário representaram 9,65% dos casos analisados no período, num total de 323 casos. O tipo histológico epitelial representou 62,35% das neoplasias malignas e, dentre esses, o adenocarcinoma seroso foi o mais comum (47,4% dos casos). Curiosamente, os tumores do cordão sexual foram mais frequentes do que os tumores de células germinativas nessa pesquisa (31,58% x 6,07%), especialmente devido ao número de tumores de Células estromais da granulosa (72 casos no período). Metade das metástases para ovário foram originárias do intestino. Câncer de ovário é um tema de extrema relevância na ginecologia, seja pela dificuldade de rastreamento e diagnóstico precoces, seja pela sua alta prevalência na população feminina. É necessário maior desenvolvimento científico e pesquisa nesse campo da ciência e esse estudo foi uma tentativa de resumir dados epidemiológicos regionais que contribuirão na construção de futuros projetos.

Palavras-chave: ovário; tumor; neoplasias ovarianas;

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 OBJETIVO GERAL	3
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
4 METODOLOGIA	13
4.1 TIPO DE ESTUDO	13
4.2 LOCAL DE ESTUDO	13
4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	13
4.4 OBJETO DE ESTUDO	14
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	14
4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	15
4.5 FONTE E COLETA DE DADOS	15
4.6 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS	16
4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	16
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

O câncer de ovário representa cerca de 30% dos cânceres ginecológicos no Brasil (INCA, 2015). Mas é mais letal que todas as outras doenças ginecológicas malignas juntas, com aproximadamente 152 mil mortes por ano (FERLAY, 2015).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimam-se 6.150 casos novos de câncer do ovário para cada ano do biênio 2018-2019. No Distrito Federal, a estimativa de incidência de neoplasia maligna de ovário era de 9,23 casos a cada 100 mil mulheres, sendo a maior do país para o ano de 2018 (INCA, 2017).

O câncer de ovário atinge principalmente a população feminina pós menopausa, tendo-se verificado que 70% dos casos e 85% das mortes ocorrem após os 55 anos de idade (HOWLADER et al, 2014). O acometimento após 64 anos está relacionado a pior prognóstico e maior mortalidade (ORSKOV, 2016), uma vez que o tratamento é menos agressivo que em pacientes mais jovens.

Além da faixa etária, existem diversos fatores de risco, modificáveis e não modificáveis, relacionados com o aparecimento desse câncer. Dentre os não modificáveis, destacam-se a predisposição genética (seja pelo antecedente pessoal de câncer de mama ou por história familiar), a etnia, a raça e alguns fatores ambientais, incluindo a procedência da paciente (o câncer é mais incidente em mulheres de países ocidentais desenvolvidos) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

Especificamente os cânceres de ovário hereditários representam apenas cerca de 10% de todos casos e a maioria resulta de mutações na linhagem germinativa dos genes BRCA1 e BRCA2 (TORRE, 2018).

Quanto aos fatores de risco modificáveis, a maioria está relacionada ao padrão de ciclos ovulatórios ininterruptos, como no caso de pacientes nulíparas ou que não usaram anticoncepcional oral hormonal, idade de menarca precoce e de menopausa tardia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020). Existem na literatura alguns fatores que permanecem

controversos, tais como: doença inflamatória pélvica, terapia de reposição hormonal, tratamentos para reversão da infertilidade, obesidade, alimentação inadequada, álcool, cafeína e tabagismo (WEIDERPASS, 2012; RASMUSSEN, 2017; LIAT, 2012).

As neoplasias de ovário podem ser divididas em tumores epiteliais, tumores de células germinativas e tumores de cordões sexuais-estroma. Os carcinomas epiteliais representam 90 a 95% dos casos, incluindo tumores indolentes com baixo potencial de malignidade (borderline) (KURMAN, 2016).

A paciente comumente apresenta sintomas inespecíficos, como aumento abdominal, urgência miccional, dor pélvica difusa, fadiga e indigestão. São queixas indistinguíveis daquelas que costumam ocorrer em mulheres e, por isso, muitas vezes o tumor de ovário é descrito como uma patologia “silenciosa”. Como corolário, cerca de três quartos das pacientes já se encontram em estádios mais avançados no momento do diagnóstico (GUIMARÃES, 2017).

Devido à escassez de sinais e sintomas característicos em estágios iniciais, é crescente o interesse no desenvolvimento de exames que possibilitem o diagnóstico ainda em fases iniciais. Na atualidade, tem-se o antígeno de carboidrato 125 (CA 125) associado ao uso da ultrassonografia transvaginal, mas ambos apresentam baixo valor preditivo para rastreamento dessa patologia se usados para a população geral (DELLA PEPA et al, 2015).

Idealmente, as pacientes deveriam ser diagnosticadas ainda em fases iniciais (I e II) para melhor prognóstico e maior taxa de sobrevivência em 5 anos (WOO, 2012). Contudo, como na maioria dos casos as pacientes já se apresentam em estágios avançados (III e IV), é necessário tratamento amplo, multimodal, que inclua a cirurgia e a quimioterapia, por exemplo, para a maioria dessas pacientes (SOCIEDADE PORTUGUESA DE GINECOLOGIA, 2013).

O prognóstico da paciente com câncer de ovário está relacionado ao tempo decorrido até o diagnóstico e tratamento e à qualidade desse tratamento, incluindo citorredução cirúrgica ótima da doença macroscópica (MATULONIS, 2016).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar os resultados histopatológicos, incluindo o percentual de neoplasias malignas, borderline e benignas das biópsias de ovário encaminhadas a um laboratório de referência em patologia de Brasília, ao longo de 5 anos (de 2015 a 2020)

2.2 Objetivos Específicos

- a. Descrever percentual de neoplasias malignas, borderline e benignas das biópsias de ovário, comparando esses resultados ao longo de 5 anos (de 2015 a 2020);
- b. Descrever as características clínicas e cirúrgicas do material anatomopatológico de ovário encaminhado: exérese do tumor ou retirada completa do ovário acometido; conservação ou não do ovário contralateral; cirurgia prevista versus cirurgia realizada;
- c. Analisar o perfil das neoplasias benignas ovarianas identificadas de 2015 a 2020
- d. Analisar os subtipos histológicos das neoplasias borderline e malignas ovarianas identificadas de 2015 a 2020, dividindo-os em tumores epiteliais, tumores de células germinativas e tumores de cordões sexuais-estroma;
- e. Correlacionar os diagnósticos das neoplasias malignas, borderline e benignas de ovário com a faixa etária das pacientes ao longo de 5 anos;

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Anualmente, ocorrem no mundo 239 mil casos e 152 mil óbitos por câncer de ovário (FERLAY et al, 2013). Apesar da alta letalidade, observa-se diminuição no número de óbitos e aumento de sobrevida em mais 5 anos em 92% dos pacientes com doença localizada em países desenvolvidos, como Estados Unidos da América (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017). Ao analisar os países desenvolvidos e subdesenvolvidos, constata-se maior número de casos e óbitos em países desenvolvidos, particularmente no ocidente; sendo que no Sudeste da Ásia e África há dois casos novos a cada 100 mil mulheres, enquanto no Leste e Norte Europeu há 15 casos novos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2015).

Existem fatores de risco relacionados ao desenvolvimento dessa patologia. A incidência geral aumenta com a idade, possivelmente porque com o envelhecimento há mais acúmulo de mutações genéticas aleatórias no ovário. Além disso, como os casos acontecem mais frequentemente após 65 anos, a alta mortalidade tem como uma de suas causas a idade da população acometida (MOHAMMADIAN et al, 2012).

A presença de história familiar positiva e, conseqüentemente, a possibilidade de envolvimento de herança genética, são fatores de risco já estabelecidos. O câncer de ovário hereditário representa a minoria dos casos, mas se torna mais prevalente naquelas pacientes com forte histórico familiar de mama e / ou câncer de ovário; nos casos de diagnóstico dessa neoplasia em uma idade mais jovem; naquelas com tumor de histologia serosa de alto grau; e, em certas populações, como aquelas com ascendência judaica Ashkenazi, em que 1:40 pessoas carregam uma das três variantes patogênicas específicas do gene BRCA (AMIN, 2020)

As variantes patogênicas do BRCA herdadas são responsáveis por 12% e 14% significativos de todos os casos de câncer de ovário. Na maioria dos casos, as mutações ocorrem nos genes BRCA1 e BRCA2. A probabilidade de mutação nesses genes aumenta com o passar dos anos, sendo inferior a 3% aos 40 anos e 10% aos 50 anos (AMIN, 2020; ANDREWS, 2017). Uma vez ocorrida a mutação, aos 80 anos, de modo cumulativo, há probabilidade de câncer de ovário de 49% em portadores de mutação em BRCA1 e 21% em BRCA2 (KOTSOPOULOS, 2018).

Ademais, uma vez mutados, os genes BRCA1 e BRCA2 também pode gerar câncer de mama. Assim, os cânceres de ovário e de mama podem se apresentar concomitantemente ou preceder um ao outro, sendo essencial a pesquisa de mutação em material genético. Em mulheres com câncer de mama, o risco de em 10 anos desenvolver câncer de ovário é 12,7% e 6,8% nas portadoras da mutação BRCA1 e BRCA2, respectivamente (ANDREWS, 2017).

A etnia judia Ashkenazi é a de maior risco para doença, devido à possibilidade de herança de algumas mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 comuns nesses grupos populacionais. Mulheres brancas têm a incidência mais alta para câncer de ovário, talvez devido a diferenças quanto à paridade e às taxas de cirurgias ginecológicas (SCHORGE, 2010).

Laqueadura e histerectomia parecem ser fatores protetores para o desenvolvimento da doença, assim como a doença inflamatória pélvica e a endometriose parecem ser fatores de risco. Em ambos os casos, postula-se que situações que dificultem ou favoreçam a ascensão de substâncias irritantes ou agentes agressores do trato genital inferior aos ovários poderiam influenciar no surgimento da neoplasia (WEIDERPASS, 2012; RASMUSSEN, 2017; LIAT, 2012; STEWART, 2013).

Situações que estimulam e lesam repetidamente o epitélio ovariano frequentemente parecem aumentar o risco de desenvolvimento da doença. Esses eventos ocorrem regularmente no processo da ovulação. Pacientes expostas a mais ciclos ovulatórios ao longo da vida, como nulíparas, pacientes com menarca precoce ou menopausa tardia estariam em maior risco. Em contrapartida, evitar a ovulação, como na gravidez, amamentação ou com o uso crônico de anticoncepcionais orais combinados, representa um fator protetor para o desenvolvimento do câncer de ovário. Em diversos estudos, foi observado que mulheres com histórico de nascido vivo ou abortamento apresentavam menor risco de desenvolver a doença. Além disso, a gestação também diminui o risco de forma invasiva da doença (POOLE et al, 2013; SU, 2013).

Quanto ao uso de pílula anticoncepcional oral, pesquisas mostraram que o risco é ainda menor se usada desde antes dos 25 anos e por longo período. O efeito protetor pode perdurar por até 10 a 15 anos após interrupção do uso da medicação (POOLE et al, 2013).

Estudos não confirmaram a associação do uso de terapia de reposição hormonal, obesidade, alimentação inadequada, álcool, cafeína ou tabagismo como fatores de risco para câncer de ovário (WEIDERPASS, 2012). Outras pesquisas sugeriram que tratamentos para reversão da infertilidade apresentariam risco para a doença. Contudo, é possível que se trate de uma predisposição ovariana inerente e não efeito iatrogênico das medicações usadas para a indução da ovulação (LIAT, 2012).

Os tumores malignos de ovário são subdivididos em três categorias. Essa divisão se baseia na origem anatômica da neoplasia, podendo ser do epitélio superficial que reveste o ovário (cânceres epiteliais ovarianos); das células germinativas (tumores ovarianos de células germinativas) e das células estromais, responsáveis pela produção dos hormônios femininos (tumores de cordões sexuais-estroma). Esses dois últimos subtipos correspondem a menos de 10% das neoplasias ovarianas e possuem características específicas que precisam ser analisadas ao se propor um tratamento (INCA 2020).

Quanto aos tumores epiteliais, os do tipo I abrangem os carcinomas serosos de baixo grau, endometrioides, de células claras, mucinosos e carcinomas de transição (Brenner). Esses apresentam-se em um estágio inicial, podem surgir de tumores ovarianos limítrofes ou endometriose e geralmente têm um bom prognóstico. Os tumores epiteliais do tipo II englobam carcinoma seroso de alto grau, carcinomas indiferenciados e tumores mesodérmicos malignos mistos, que representam cerca de 75% dos cânceres epiteliais de ovário, geralmente presentes em estágio avançado e com prognóstico ruim (KURMAN, 2011). Para cada grupo, existem processos moleculares distintos que influenciam a quimiossensibilidade, o padrão de metástase e a prognóstico (BANERJEE, 2013).

Dentre os tumores ovarianos de células germinativas, o teratoma cístico maduro, ou cisto dermóide, é o subtipo mais comum, correspondendo a 95% dos casos e é clinicamente benigno. Disgerminoma e teratoma imaturo são exemplos de tumores malignos de células germinativas. De uma maneira geral, os cânceres de células germinativas ocorrem em mulheres muito mais jovens, normalmente na adolescência ou no início da segunda década de vida, se apresentam em estágio I ao diagnóstico e são neoplasias muito responsivas à

quimioterapia. Devido a esses aspectos, costumam apresentar um melhor prognóstico em comparação aos outros subtipos histológicos (KORENAGA, 2020; COLOMBO, 2012).

Os tumores de cordões sexuais-estroma são um grupo heterogêneo de neoplasias raras com origem na matriz ovariana. Não existem fatores de risco conhecidos relacionados a essas neoplasias, assim como também não há uma predisposição genética bem definida. Acometem pacientes de qualquer faixa etária e, entre eles, são conhecidos os tumores de células da granulosa e tumores de células de Sertoli, por exemplo (COLOMBO, 2012).

O diagnóstico do tumor de ovário muitas vezes é feito após alguns sintomas inespecíficos que a paciente venha a apresentar. A dosagem anual do biomarcador CA-125 associado com a ultrassonografia transvaginal apresentou baixos valores preditivos positivos para o câncer de ovário quando realizados na população geral (BUYS, 2011).

Nos casos sintomáticos, os principais sintomas e sinais são respiratórios e gastrointestinais. Dentre eles: aumento do volume abdominal, causado por ascite, dor no dorso, dor ou massa pélvica ou abdominal, saciedade precoce, vômitos, indigestão, alterações de hábitos intestinais ou frequência urinária e derrame pleural (NICE, 2015). Mulheres que apresentam sintomas recentes, persistentes e/ou graves por semanas, sem outra causa aparente, principalmente se associados a massas pélvicas, podem sugerir disseminação e/ou invasão de câncer de ovário e devem ser investigadas. Pacientes com tumores não epiteliais, podem apresentar sinais precoces mais específicos, incluindo sangramento vaginal irregular (TORRE, 2018).

Nos tumores das células germinativas, alguns marcadores como gonadotropina coriônica humana, alfa-fetoproteína e lactato desidrogenase (LDH) estarão aumentados. As células dos tumores de cordões sexuais-estroma localizam-se na matriz ovariana e têm o potencial de produzirem hormônios sexuais femininos ou masculinos. Assim, nesses casos, níveis hormonais de estrogênio, testosterona e derivados podem ser mensurados e as pacientes podem apresentar sinais e sintomas de hiperestrogenismo ou hiperandrogenismo. (COLOMBO, 2012; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

Quando já existe suspeita clínica da doença ou no seguimento do quadro, existem diversos exames complementares que podem ser realizados. A ultrassonografia abdominal e transvaginal e CA125 são os mais indicados numa avaliação inicial. A ultrassonografia pode diferenciar tumores sólidos de cistos nos ovários. Além disso, esse exame pode distinguir tumores benignos daqueles com características de malignidade. Em geral, tumores malignos são multiloculados, mais volumosos, apresentam septos no seu interior, projeções papilares ou neovascularização, identificada com o doppler (FROYMAN, 2019). Em pacientes com doença mais avançada, a ultrassonografia é menos útil. Tomografia Computadorizada de abdômen e pelve, radiografia de tórax pósterio-anterior e perfil, ressonância nuclear magnética, hemograma completo e testes de função hepática e renal avaliam os efeitos da disseminação do processo patológico.

Para os tumores epiteliais, o marcador biológico mais estudado é o CA 125, escolhido para avaliar a terapêutica e recorrência do câncer de ovário. Entretanto, ele apresenta restrições que limitam o seu uso, tais como: não está elevado em estágio inicial da doença e, em alguns subtipos de carcinoma ovariano (como na neoplasia mucinosa), não é expresso em até 20% das pacientes com câncer. Além disso, ele pode estar aumentado em patologias benignas, como endometriose, doença inflamatória pélvica, leiomiomas e gravidez. (ROSEN et al., 2012; MAGGINO et al., 2013; SU et al, 2013; GRANDI et al, 2020).

Recentemente, outro marcador biológico, conhecido como *human epididymis protein 4* (HEP 4), foi identificado e associado de modo altamente específico a neoplasia maligna ovariana epitelial, especialmente seroso e endometrióide. Esse, quando usado isoladamente ou em associação com CA 125, demonstrou maior sensibilidade e especificidade para diferenciação entre patologias benignas e diagnóstico de câncer de ovário, especialmente em mulheres pós menopausa (FERRARO et al, 2013). Sendo assim, foi desenvolvido o índice ROMA como ferramenta para aumentar a sensibilidade do diagnóstico de câncer de ovário, ao admitir os valores de CA 125 e HEP 4 e status de menopausa, obtendo alto valor de aplicação clínica (PARK, 2012; WEI, 2016).

Devido à inespecificidade clínica, na suspeita de câncer de ovário, é necessária a realização de exame físico pélvico e ginecológico, avaliando massas palpáveis, distensão abdominal e

líquido em cavidade. Na presença de massa, esta deve ser retirada por cirurgia laparoscópica e enviada a biópsia (DEMIR, 2012).

Atualmente, a laparoscopia diagnóstica tem sido aceita como método ideal para avaliar a extensão e distribuição do tumor, sendo considerado seguro e confiável principalmente em casos de lesões pequenas e limitadas ao ovário (RUTTEN, 2012). Dessa forma, auxilia no desfecho de cirurgias citorrredutoras e evita laparotomias desnecessárias (COLLINSON, 2014; VITALE 2013).

A partir da remoção cirúrgica, é possível realizar o estadiamento e diagnóstico definitivo por meio do resultado histopatológico. Para avaliar qual paciente deve ser submetida a cirurgia, todas as mulheres com suspeita de câncer de ovário devem ser avaliadas por cirurgia oncológica, uma vez que têm mais chances de adequado estadiamento e cirurgia citorrredutora (MATULONIS, 2016). O estadiamento do câncer de ovário segue a orientação da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) e se baseia em biópsia tecidual, linfonodos removidos e líquido abdominal, conforme a Tabela I (PRAT, 2015).

Tabela 1 - Estágio de câncer de ovário de acordo com a FIGO e o estadiamento TNM

Estágio da FIGO	Descrição	Correspondente ao estágio TNM
I	Tumor confinado aos ovários e trompa de Falópio	T1
IA	Tumor limitado a um ovário (com cápsula ovariana intacta) ou trompa de Falópio; nenhum tumor na superfície do tubo ovariano ou de falópio; sem células malignas nas ascites ou lavagens peritoneais	T1a
IB	Tumor limitado a ambos os ovários (com cápsulas ovarianas intactas) ou trompas de falópio; nenhum tumor na superfície do tubo ovariano ou de falópio; sem células malignas nas ascites ou lavagens peritoneais	T1b
IC	Tumor limitado a um ou ambos os ovários ou trompas de falópio, com qualquer um dos seguintes subestágios C: <ul style="list-style-type: none">• IC1: derramamento cirúrgico no intraoperatório• IC2: cápsula rompida antes da cirurgia ou tumor na superfície do tubo ovariano ou de falópio• IC3: células malignas nas ascites ou lavagens peritoneais	T1c

II	O tumor envolve um ou ambos os ovários, ou as trompas de Falópio com extensão pélvica abaixo da borda pélvica ou câncer peritoneal primário (Tp)	T2
IIA	Extensão e / ou implantes de tumor no útero e / ou trompas de falópio e / ou ovários	T2a
IIB	Extensão do tumor a outros tecidos intraperitoneais pélvicos	T2b
III	O tumor envolve um ou ambos os ovários, trompas de falópio ou câncer peritoneal primário com disseminação citológica ou histologicamente confirmada para o peritônio fora da pelve e / ou metástase para os linfonodos retroperitoneais	T3
IIIA	Metástase para os linfonodos retroperitoneais com ou sem comprometimento peritoneal microscópico além da pelve	T1, T2, T3aN1
	IIIA1: somente linfonodos retroperitoneais positivos (patologicamente comprovados)	T1, T2, T3aN1
	IIIA1 (i): metástase de até 10 mm na maior dimensão	T3a/T3aN1
	IIIA1 (ii): metástase > 10 mm na maior dimensão	T3a/T3aN1
	IIIA2: envolvimento peritoneal extrapélvico microscópico (acima da borda pélvica) com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos	T3a/T3aN1
IIIB	Metástase macroscópica peritoneal além da pelve até 2 cm em maior dimensão, com ou sem metástase para os linfonodos retroperitoneais	T3b/T3bN1
IIIC	Metástase macroscópica peritoneal além da pelve > 2 cm em maior dimensão, com ou sem metástase para os linfonodos retroperitoneais (inclui extensão do tumor à cápsula do fígado e baço sem envolvimento parenquimatoso de qualquer órgão)	T3c/T3cN1
IV	Metástase distante, excluindo metástases peritoneais <ul style="list-style-type: none"> • IVA: derrame pleural com citologia positiva • IVB: metástases parenquimatosas e metástases para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal) 	-----

Após diagnóstico definitivo e estadiamento, as pacientes com câncer epitelial de ovário nos estágios IA e IB (G1 ou G2), ou seja, que apresentam neoplasia clinicamente restrita aos ovários, devem receber somente tratamento cirúrgico. Se em idade fértil e com desejo de engravidar futuramente, desde que apresentem tumores bem diferenciados, a salpingo-ooforectomia unilateral pode ser realizada (WRIGHT, 2016).

Para as pacientes com câncer epitelial de ovário de grau 3 e todas aquelas nos estágios IC é recomendado histerectomia abdominal total com salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia. Além disso, deve-se considerar o tratamento quimioterápico com três a seis ciclos de carboplatina e paclitaxel (WRIGHT, 2016).

Pacientes com subtipo mucinoso tem indicação de apendicectomia e investigação do trato gastrointestinal (endoscopia e colonoscopia) para excluir foco primário em trato gastrointestinal (EGGINK, 2017).

Para pacientes que se encontram nos estágios III e IV, que representam cerca de dois terços dos casos ao diagnóstico, recomenda-se uma terapia multimodal com cirurgia citorrredutora primária, para a retirada de toda a doença macroscópica, seguido de quimioterapia – ou quimioterapia pré-operatória (prévia ou neoadjuvante), englobando as lesões visíveis ou até um centímetro (ELLATAR, 2011). A ressecção total de todos os focos macroscópicos da doença, seja realizada como tratamento primário ou após a quimioterapia, foi muito importante no prognóstico dessas pacientes.

Em relação a prevenção da doença, pacientes com alto risco para o desenvolvimento de câncer de ovário, com ou sem sinais e sintomas, podem ser investigadas. Mais de 90% dos cânceres de ovário hereditários resultam de mutações na linhagem germinativa dos genes BRCA1 e BRCA2. Atualmente, há descrição de 22 alelos suscetíveis a mutações, gerando diferentes níveis de gravidade (leve, moderado e grave), de acordo com a possibilidade de invasão do câncer (TOSS, 2015).

O rastreamento deve ser realizado nos seguintes casos: mutação do gene BRCA 1 ou BRCA2; Síndrome de Lynch; mutações nos genes BRIP1, RAD51C e RAD51D; história familiar forte, mas sem mutação genética de alto risco, justificada por múltiplas neoplasias na família, idade

precoce de câncer, duas ou mais neoplasias no mesmo familiar e câncer de mama masculino (PISZCZEK, 2017).

O modelo de rastreamento na população de alto risco é variável. A *American Cancer Society* recomenda que ultrassonografia pélvica ou abdominal e dosagem de CA 125 sérico devem ser oferecidos, apesar de nenhum ser totalmente eficiente para rastreamento (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017). A *Society of Gynecologic Oncology* (SGO) sugere que seja realizado uma ultrassonografia transvaginal e CA 125 a cada 6 meses, iniciando nas idades de 30 a 35 ou 5 a 10 anos antes da idade mais jovem do diagnóstico de câncer de ovário na família (SCHORGE, 2010).

A SGO recomenda que seja realizada a salpingo-ooforectomia bilateral profilática em mulheres entre 35 e 40 anos com risco genético aumentado, ou seja, presença de mutações na linha germinativa em genes de alto risco, como BRCA1 e BRCA2. Também se recomenda biópsia do ovário e trompa de Falópio após salpingo-ooforectomia bilateral de redução de risco para descartar o câncer invasivo precoce (WALKER, 2015). Em paciente com mutação de gene BRCA2, considera-se realização entre 40 a 45 anos (PISZCZEK, 2017). Em paciente diagnosticada com síndrome de Lynch, é recomendado, além da salpingo-ooforectomia bilateral, a histerectomia a partir de 40 anos ou prole definida (TORRE, 2018)

A salpingo-ooforectomia bilateral se mostrou eficaz para redução do risco de desenvolver a doença em até 80%. Apesar disso, a realização de cirurgia em mulheres com menos de 45 anos de idade está associada a maior risco de doença cardiovascular, osteoporose e osteopenia (WALKER, 2015). Por isso, é importante ressaltar que as pacientes que são submetidas a esse procedimento devem ser esclarecidas sobre a necessidade de realizar terapia de reposição hormonal com estrogênio (se não tiverem câncer de mama) pelo menos até a idade de menopausa fisiológica e avaliação regular dos fatores de risco relacionados a hábitos de vida, doenças cardiovasculares e ósseas (ANDREWS, 2017; WALKER, 2015). Pacientes com câncer invasivo devem ser submetidas a aconselhamento e testes genéticos para a presença de gene de alto risco que possa ser transmitido a familiares e ter implicações no tratamento (NCCN, 2016).

4 MÉTODO

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal, que utilizou dados secundários obtidos do Laboratório Lâmina de Brasília e baseando-se em registros coletados a partir de 2015 a 2020.

A descrição do estado de saúde de uma população é geralmente a primeira iniciativa em uma investigação epidemiológica local e essa conduta pode ser feita a partir de dados rotineiramente coletados (dados secundários) (R. BONITA, 2010).

Os dados das pessoas que possuem algo em comum – nesse caso, patologias ovarianas – foram coletados e analisados quanto às características histopatológicas e quanto às suas perspectivas de tratamento e prognóstico, baseando na literatura, ou seja, uma predição sobre o curso da doença após o seu início (FLETCHER, 2014).

A análise foi transversal (seccional ou de prevalência), ou seja, as medidas de exposição e efeito (doença) foram realizadas ao mesmo tempo. (R BONITA, 2010).

Os estudos transversais são fáceis de conduzir, relativamente baratos, permitindo o controle dos custos de pesquisa, gerando um importante volume de dados, particularmente considerando a raridade da doença, como é o caso da neoplasia maligna de ovário (R BONITA, 2010).

4.2 Local de estudo

O estudo foi realizado em Brasília-DF e a coleta de dados foi feita no serviço de Patologia do laboratório Lâmina.

4.3 População do estudo

A população do estudo foi composta por todas as mulheres, de qualquer faixa etária, que encaminharam amostra de tecido ovariano para o laboratório Lâmina, no período de 2015 a 2020.

O laboratório Lâmina é um dos maiores laboratórios de iniciativa privada do Distrito Federal, para onde são encaminhados materiais histopatológicos provenientes de cirurgias realizadas em quaisquer dos hospitais da rede privada do Distrito Federal. Assim, considera-se que a população deste estudo seja composta por pacientes provenientes de todas as regionais do DF.

4.4 Objeto de estudo

Nessa pesquisa, o objeto de estudo foi composto por pacientes que encaminharam material histopatológico de tecido ovariano para o laboratório Lâmina, no Distrito Federal, de 2015 a 2020.

O material histopatológico coletado, geralmente no intraoperatório de uma cirurgia com essa finalidade, é utilizado como o método padrão ouro para o diagnóstico da neoplasia ovariana. A detecção precoce da doença permite um manejo precoce, interferindo na história natural e o prognóstico da doença (INCA, 2016).

Dessa maneira, entende-se a importância desse resultado histopatológico para o tratamento e o estudo prognóstico dessas pacientes.

4.5 Critérios de inclusão

Todas as pacientes, de qualquer faixa etária, que realizaram exérese (parcial ou total) do ovário e encaminharam o material histopatológico para o laboratório Lâmina no período de 2015 a 2020.

Mulheres com massa ovariana sugestiva de malignidade necessitam de ressecção cirúrgica para diagnóstico histológico definitivo, estadiamento e tratamento. A biópsia percutânea guiada por exame de imagem não costuma ser feita antes da cirurgia nesses casos por limitações técnicas.

Não há necessidade de exérese cirúrgica de massas ovarianas com características de benignidade. Contudo, as pacientes podem ter realizado uma ooforectomia nesses casos devido a certas características clínicas dessas patologias benignas, tais como grandes cistos simples ovarianos (com risco de torção ou ruptura) ou endometriose. Além disso, as pacientes

podem ser operadas devido suspeita de neoplasia maligna ovariana, porém com diagnóstico final de tumor primário de outro local e metástase ovariana.

Independentemente do diagnóstico final da massa ovariana (tumor ovariano benigno ou uma neoplasia maligna), todas as pacientes que encaminharam material histopatológico para o laboratório Lâmina no período proposto foram incluídas na pesquisa. Essa conduta deve-se a importância do diagnóstico diferencial da neoplasia maligna ovariana e porquê dessa maneira é possível uma análise comparativa da suspeita clínica com o resultado definitivo histopatológico (padrão ouro), avaliando o valor preditivo positivo do diagnóstico pré operatório.

4.6 Critérios de exclusão

Foram excluídas da pesquisa todas as pacientes que encaminharam o material histopatológico (biópsia de ovário) para o laboratório Lâmina em outro período além do referido.

4.7 Fonte e coleta de dados

Foi utilizada uma ficha de extração de dados (Ficha de Coleta de Dados – vide Apêndice 1) como instrumento de estudo destinado a recolher as informações do prontuário em relação aos detalhes do caso (data, procedência, idade da paciente, diagnóstico macroscópico, diagnóstico microscópico, etc). Os dados foram extraídos dos registros do arquivo do laboratório Lâmina.

Foi feita uma avaliação do banco de dados do laboratório, selecionando apenas registros de casos cujo material encaminhado para análise foi tecido ovariano de 2015 a 2020. Foram coletadas todas as informações sobre o caso clínico, descrição da peça cirúrgica encaminhada e diagnóstico histopatológico.

Em seguida, foram analisados os diferentes subgrupos de pacientes ao longo dos cinco anos, conforme o tipo histológico do tumor: tumores benignos, borderline e malignos de ovário. Os resultados foram avaliados conforme sua expectativa disposta na literatura.

4.8 Extração e análise dos dados

As pesquisadoras visitaram o serviço de patologia do laboratório Lâmina individualmente e pesquisaram cada caso, coletando as informações disponíveis do banco de dados, transcrevendo-as para a Ficha de Coleta de Dados, sem que haja registro de números de prontuário físico ou eletrônico, nome das pacientes ou qualquer outro dado que permita identificação da população do estudo. Foi dado tratamento sigiloso a todas as informações pessoais coletadas.

As informações obtidas foram lançadas no sistema Microsoft Excel, a fim de construir tabelas e gráficos com números absolutos e proporção de casos, relacionando-os aos diversos contextos socioepidemiológicos e clínicos considerados.

Foi realizada a associação entre variáveis independentes (características sociodemográficas e características clínicas) e os resultados histopatológicos (variável dependente).

O exame histopatológico de uma amostra de tecido ovariano foi considerado o teste padrão-ouro utilizado no diagnóstico.

4.9 Considerações éticas

A aprovação ética do projeto foi obtida do Comitê de Ética em Pesquisa do Uniceub, antes de iniciar o estudo. Uma vez que não entramos em contato com as pacientes individuais, solicitamos a dispensa do Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido.

Este estudo utilizou dados secundários nominais, contudo a coleta dos dados foi realizada baseando-se exclusivamente nos números de registro, o que garantiu o anonimato das pacientes em todas as etapas do estudo. A pesquisa é descritiva e não acarretou qualquer malefício à população estudada, além disso, possivelmente permitirá futuros benefícios com as informações coletadas, do ponto de vista coletivo.

Esse projeto segue as normas preconizadas pela Resolução CNS Nº 466/2012.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao analisar o banco de dados do laboratório Lâmina, 3500 pacientes apresentaram biópsias ovarianas no período de 2015 a 2020.

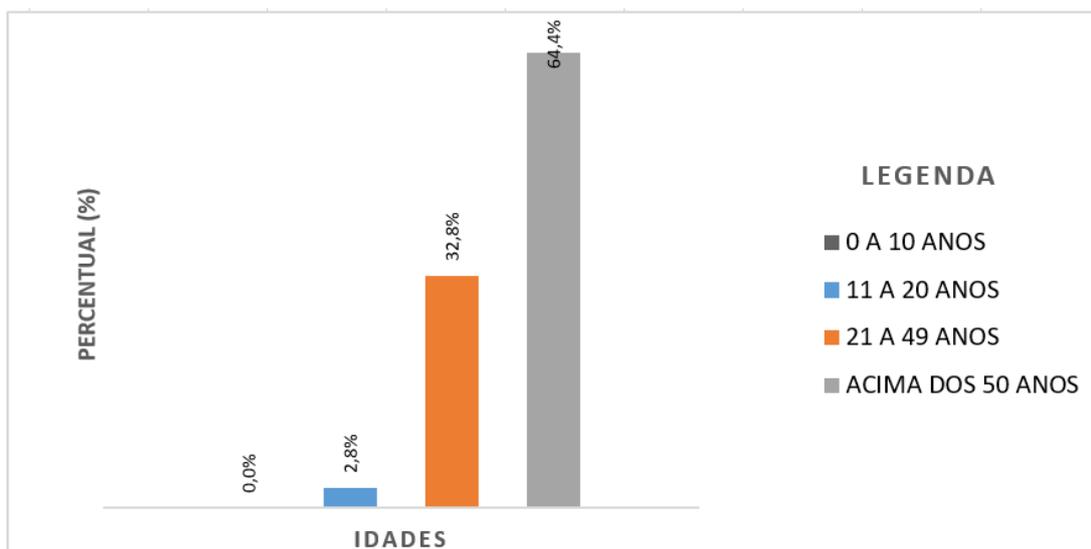
Inicialmente foi proposta uma análise dos dados ao longo de 5 anos, porém como tivemos acesso inclusive aos dados do ano de 2020, optou-se por uma avaliação de 6 anos, abrangendo todo o período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2020.

Do total de 3500 pacientes, foram excluídas 161, cujos dados estavam duplicados; cuja amostra não era de tecido ovariano (ou não se sabia a origem primária da amostra porque não havia confirmação do tecido ser ovariano); ou cujo material foi na verdade coletado em uma data fora do período analisado. Ao final, foi selecionado um total 3348 pacientes e 3466 diagnósticos, uma vez que em alguns casos obteve-se mais de um diagnóstico por ovário.

Todos os casos foram de pacientes do gênero feminino. A pesquisa avaliou resultados de biópsias (tecido) ovarianas e 100% dos casos nessa amostra, durante o período estudado, foram procedentes da glândula ovário, não havendo nenhum caso de ovotestis (presença de tecido ovariano e testicular no mesmo indivíduo, em uma mesma gônada), característico do hermafroditismo verdadeiro (BATTISON ET AL, 2017).

Quanto a faixa etária das pacientes, ao serem analisadas todas as amostras ovarianas entre 2015 a 2020, foi encontrada a seguinte distribuição: 0 a 10 anos – 2 casos, 11 a 20 anos – 106 casos, 21 a 49 anos - 2066 casos e com mais de 50 anos – 1174 casos (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Distribuição dos casos de neoplasia maligna ovariana por faixa etária de 2015 a 2020 no laboratório Lâmina - DF



A idade média ao diagnóstico de neoplasia ovariana maligna encontra-se entre os 40 e 60 anos de acordo com a literatura (RIVAS-CORCHADO, 2011). Na pesquisa, foram encontrados: Nenhum caso até 10 anos de idade, 7 casos de 11 a 20 anos de idade, 81 casos de 21 a 49 anos e 159 casos acima dos 50 anos. Sendo assim, conforme literatura, a pesquisa demonstrou maior prevalência dos casos acima dos 50 anos (64,4%), ou seja, em mulheres na perimenopausa ou pós menopausa (Gráfico 1).

As amostras foram majoritariamente provenientes de serviços de saúde privados, sendo apenas 21 pacientes (0,63%) provenientes do serviço público e 3327 (99,3%) de unidades privadas (Tabela 1). Trata-se de um resultado previsto, considerando que a pesquisa foi realizada em um laboratório particular.

Tabela 1 – Procedência das pacientes com resultados de biópsias de ovário de 2015 a 2020 no laboratório Lâmina - DF

Procedência	Frequência absoluta	Frequência relativa
Serviço de saúde privado	3327	99,37%
Serviço público	21	0,63%
TOTAL	3348	100%

No que se refere a distribuição de achados benignos e malignos e a origem das amostras, foram encontradas distinções entre os resultados das amostras procedentes do setor público versus privado. No total das 21 amostras do setor público, 6 delas (28,6%) obtiveram diagnóstico de neoplasias malignas, 2 foram metástase ovariana, 1 tumor borderline e 12

amostras neoplasias benignas. As idades de diagnóstico das neoplasias ovarianas primárias no setor público variaram na faixa entre 31 e 66 anos.

Das amostras referentes ao setor privado, foram totalizadas 3327 amostras de ovário de mulheres na faixa etária de 5 a 100 anos. Das amostras com diagnóstico de neoplasias malignas, obteve-se 242 casos (7,27%) na faixa etária de 16 a 95 anos.

A presença de biópsias em pacientes mais jovens na coleta do setor privado, pode sugerir um maior acesso a saúde e um possível diagnóstico precoce nessas pacientes, o que pode favorecer o tratamento e permitir um melhor prognóstico nos casos malignos (MENCZER, 2013). Observa-se, além de menor quantidade de amostras, um intervalo etário mais curto e maior percentual de número de casos malignos nos casos provenientes do setor público.

Os dados referentes aos resultados histológicos foram divididos em grupos e as neoplasias foram divididas conforme a classificação histológica de neoplasia de ovário da Organização Mundial da Saúde, com modificações (HOFFMAN, 2014), da seguinte forma:

- 1) Ovários normais: ovários sem alterações benignas e malignas, cistos simples, cistos hemorrágicos, hidrossalpinge, cistos de inclusão epitelial peritoneal, cistos foliculares e cistos de corpo lúteo;
- 2) Endometrioma/ Endometriose em ovários;
- 3) Neoplasias ovarianas benigna: cistoadenoma seroso e mucinoso, teratoma cístico maduro (cisto dermóide) e cistoadenofibroma;
- 4) Tumores borderline;
- 5) Neoplasia ovariana maligna
 - 5.1) Câncer epitelial de ovário
 - a) Adenocarcinoma seroso;
 - b) Tumores mucinosos: adenocarcinoma, pseudomixoma peritoneal;
 - c) Tumores endometrióides: adenocarcinoma, tumor mulleriano misto maligno (carcinossarcoma);
 - d) Adenocarcinoma de células claras
 - e) Tumor de células transicionais: tumor maligno de Brenner, carcinoma de células transicionais;
 - f) Carcinoma de células escamosas;
 - g) Carcinoma misto;

- h) Carcinoma indiferenciado;
- i) Carcinoma de pequenas células;

5.2) Tumores malignos de células germinativas ovarianas

- a) Disgerminoma;
- b) Tumor de saco vitelínico (tumor de seio endodérmico);
- c) Carcinoma embrionário;
- d) Poliembrioma;
- e) Coriocarcinoma não gestacional;
- f) Teratomas: imaturos, monodérmicos (altamente especializados), formas mistas e não especificado.

5.3) Tumores do estroma do cordão sexual

- a) Tumores de células estromais granulosas: Tumor de células da granulosa tipo adulto e infantil, grupo Tecoma-fibroma;
- b) Tumores de células estromais de Sertoli: Tumor de células de Sertoli e Sertoli-Leydig;
- c) Tumor de cordão sexual com túbulos anulares;
- d) Tumores de células esteroides: Luteoma estromal, Tumor de células de Leydig e Tumor de células esteroides não especificados;
- e) Não classificados;
- f) Ginandroblastomas;

5.4) Tumores secundários – neoplasias metastáticas para o ovário, procedentes do trato intestinal (tumor de Krukenberg), da mama, do endométrio, linfoma e outros.

Quando analisado todo o período de 2015 a 2020, um total de 1950 pacientes (58,24%) obtiveram amostras com resultados normais, isto é, não apresentaram alterações ou apresentaram os achados citados acima como normais, no grupo 1 (Tabela 2).

Tabela 2 – Resultados de biópsias ovarianas de 2015 a 2020 no laboratório Lâmina - DF

Resultados de biópsias ovarianas	Freq absoluta	Freq relativa
Achados normais	1950	56,26%
Endometrioma/ endometriose	411	11,86%
Neoplasias ovarianas benignas	711	20,52%
Tumor borderline	76	2,19%
Tumores malignos	247	7,13%

Metástase para ovário(s)	50	1,44%
Torção de ovário	4	0,11%
Gravidez ectópica	17	0,49%
TOTAL	3466	100%

Freq: Frequência

Ressalta-se que em algumas amostras, mais de um achado benigno foi encontrado. Em 2016, houve 10 amostras com mais de um diagnóstico benigno; em 2017, 2 amostras; em 2018, 5 amostras; em 2019, 1 amostra; e em 2020, 13 amostras.

Além disso, foram documentadas outras alterações benignas, tais como torção de ovário e gravidez ectópica, submetidas à análise histopatológica porventura. A primeira esteve presente em 4 amostras (0,12%) e a segunda em 17 amostras (5,07%) (Tabela 2).

O elevado percentual de achados normais como resultado de biópsias ovarianas encontrado no presente estudo pode alertar quanto a necessidade de otimizar a análise pré-operatória da paciente, avaliando a real necessidade de exérese ovariana nesses casos.

A ooforectomia bilateral (retirada de ambos os ovários) em pacientes no menacme leva a suspensão da produção hormonal dessa glândula e uma consequente menopausa cirúrgica precoce. Esse estado frequentemente é acompanhado por sintomas de abstinência de estrogênio, que impactam significativamente na qualidade de vida da mulher (OKEKE, 2013).

De maneira profilática, pode ser realizada a exérese completa de ambos os ovários em mulheres na pré-menopausa com mutações no gene BRCA, o que reduz o risco de câncer de mama em 50% e o risco de câncer de ovário em mais de 90% (HOFFMAN, 2014). Contudo, deve-se atentar ao elevado número de biópsias ovarianas com achados normais encontrado nesse estudo, abrangendo mais da metade da amostra. É possível que dentre essas pacientes algumas não tivessem indicação de remoção desse tecido funcional, caso se soubesse previamente que se tratava de um resultado dentro da normalidade.

Dessa maneira, deve-se evitar uma ooforectomia bilateral e a consequente menopausa cirúrgica, particularmente em mulheres mais jovens, fim de prevenir os efeitos hipostrogênicos, tais como ondas de calor (fogachos), aumento de risco de osteoporose ou redução da libido. Para isso, recomenda-se um assertivo diagnóstico pré-operatório,

construído com uma anamnese e exame clínico detalhados, acrescidos de exames de imagem de qualidade (FAUBION et al, 2015).

Quanto ao achado de neoplasias ovarianas benignas, no total houve 711 casos (21,23%), conforme a Tabela 2. Dentre esses, foram identificados: teratoma cístico maduro – 287 casos (40,37%), cistoadenoma seroso – 246 casos (34,6%), cistoadenoma mucinoso – 117 casos (16,45%), cistoadenofibroma – 58 casos (8,16%) e cistoadenoma não especificado – 3 casos (0,42%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Tipos histológicos de neoplasias benignas ovarianas de 2015 a 2020 no laboratório Lâmina - DF

Tipo histológico	Freq absoluta	Freq relativa
Teratoma cístico maduro	287	40,37%
Cistoadenoma seroso	246	34,6%
Cistoadenoma mucinoso	117	16,45%
Cistoadenofibroma	58	8,16%
Cistoadenoma não especificado	03	0,42%

Freq: Frequência

A alteração de endometrioma/ endometriose, em um ou em ambos os ovários, esteve presente em 411 (12,27%) amostras. O achado de tumor borderline esteve presente em 76 (2,27%) amostras ovarianas (Tabela 2).

Os tumores borderline são neoplasias mais indolentes que os tumores malignos e possuem um baixo potencial de malignidade. Eles representam dez a quinze por cento dos casos de câncer epitelial de ovário e apresentam, ao mesmo tempo, características histológicas de cistos benignos e carcinomas invasivos (HOFFMAN, 2014; CHO KR, 2019).

As neoplasias malignas com foco primário em ovários totalizaram 247 casos (7,38% da amostra total), e foram divididas de acordo com os subtipos: epitelial de ovário, células germinativas ovarianas e cordão sexual (Tabela 4). O tipo histológico epitelial de ovário abrangeu a maioria dos diagnósticos malignos, com um total de 154 casos, seguido de tumores de cordões sexuais, com 78 casos, e tumores de células germinativas ovarianas, que

apresentou 15 casos, o que configura 62,34%, 31,45% e 6,05%, respectivamente, da amostra de neoplasias malignas (Tabela 4).

Conforme a literatura, a grande maioria dos casos novos de câncer de ovário são do tipo epitelial e o restante é composto por tumores de células germinativas e células estromais (INCA, 2020). Contudo, os tumores do estroma do cordão sexual representam de 2% a 5% das neoplasias ovarianas segundo os estudos, acometendo principalmente mulheres entre 15 e 24 anos, e são o subtipo menos comum de câncer de ovário, ao contrário do que foi encontrado nessa pesquisa (D'IPPOLITO, 2006).

Tabela 4 – Tipos histológicos de neoplasias malignas ovarianas de 2015 a 2020 no laboratório Lâmina - DF

Resultado histopatológico	Freq absoluta	Freq relativa
Tumor epitelial	154	62,35%
Tumor de estroma do cordão sexual	78	31,58%
Tumor de células germinativas	15	6,07%

Freq: Frequência

Na classificação de tumores epiteliais de ovário, o adenocarcinoma seroso foi detectado em 73 casos, constituindo quase metade (47,40%) dos tumores malignos desta categoria (Tabela 5). Tal como encontrado nessa amostra, o adenocarcinoma seroso de alto grau é o subtipo mais comum dentre os carcinomas epiteliais de ovário: mais da metade dos cânceres epiteliais ovarianos apresenta histologia serosa e sua característica patognomônica na biópsia de congelação é a presença de corpos de psamoma (CHO KR, 2019).

Tabela 5 – Subtipos de tumores epiteliais de ovário de 2015 a 2020 no laboratório Lâmina - DF

Resultado histopatológico	Freq absoluta	Freq relativa
Adenocarcinoma seroso	73	47,4%
Tumor endometrióide	21	13,64%
Tumor de Brenner	21	13,64%
Tumor de células claras	17	11,04%

Tumor mucinoso	8	5,19%
Carcinoma indiferenciado	6	3,90%
Adenocarc não especificado	4	2,6%
Células transicionais	3	1,95%
Neoplasia intraepitelial	1	0,65%
TOTAL	154	100%

Freq: Frequência, adenocarc: adenocarcinoma.

Os outros tipos de tumores epiteliais seguiram a distribuição seguinte: Adenocarcinoma não especificado – 4 (2,60%), tumor mucinoso – 8 (5,19%), tumor endometrióide – 21 (14,28%), tumor de células claras – 18 (11,04%), tumor de Brenner – 21 (14,28%), células transicionais – 3 (1,95%), carcinoma indiferenciado – 6 (3,90%) e neoplasia intraepitelial – 1 (0,65%). Carcinoma de células escamosas, misto e de pequenas células não foram diagnosticados nas amostras disponibilizadas (Tabela 5). Segundo a literatura, os tumores endometrióides representam o segundo subtipo mais comum, abrangendo 15 a 20% dos tumores epiteliais de ovário, tal como foi identificado nessa pesquisa (HOFFMAN, 2014).

A distribuição dos tumores de cordão sexual se deu conforme descrito a seguir, comparativamente às outras categorias de neoplasias malignas: Células estromais da granulosa – 72 (92,31%), Células estromais de Sertoli – 1 (1,28%), Células esteroides – 1 (1,28%) e Não classificados – 4 (5,13%) (Tabela 6). Em relação ao subtipo de células estromais da granulosa, houve prevalência dos componentes tecoma-fibroma – 27 (37,5%), apenas fibroma – 21 (29,16%), granulosa do tipo adulto – 18 (25,0%), apenas tecoma – 3 (4,17%), granulosa infantil – 2 (2,78%) e estromal-esclerosante – 1 (1,39%). Cordão sexual com túbulos anulares e ginandroblastoma não foram encontrados nas amostras.

Tabela 6 – Subtipos de tumores de cordão sexual de ovário de 2015 a 2020 no laboratório Lâmina - DF

Resultado histopatológico	Freq absoluta	Freq relativa
Células estromais da granulosa	72	92,31%

Células estromais de Sertoli	1	1,28%
Células esteroides	1	1,28%
Não classificados	4	5,13%
TOTAL	78	100%

Freq: Frequência

Os tumores do estroma do cordão sexual são um grupo de neoplasias raras e agressivas, que costumam representar o subtipo menos comum de câncer de ovário, com prevalência de aproximadamente 1% (KURMAN et al, 2014). Contudo, nessa pesquisa foi identificado um número expressivo desses tumores, em especial do subtipo histológico células estromais da granulosa (Tabela 6).

Os tumores das células da granulosa abrangem cerca de 70% dos tumores do estroma do cordão sexual e podem ser de dois subtipos: forma juvenil e adulta. Cerca de 95% dos casos são do tipo adulto, acometendo mulheres na menopausa, com média de idade de 50 anos. São considerados pouco agressivos e apresentam bom prognóstico, em oposição às neoplasias epiteliais (BEZERRA et al, 2004).

Em relação aos tumores de células germinativas ovarianas, encontrou-se a seguinte distribuição: Disgerminoma – 4 (26,7%); Teratoma imaturo – 2 (13,3%); Teratoma não especificado – 1 (6,67%), Teratoma monodérmico – 5 (33,33%) e tumor misto de células germinativas – 3 (20%). Não houve casos de tumor de saco vitelínico, carcinoma embrionário, poliembrioma e coriocarcinoma não gestacional (Tabela 7).

Tabela 7 – Subtipos de tumores de células germinativas ovarianas de 2015 a 2020 no laboratório Lâmina - DF

Resultado histopatológico	Freq absoluta	Freq relativa
Teratoma monodérmico	5	33,33%
Disgerminoma	4	26,7%
Mistos	3	20%
Teratoma imaturo	2	13,3%

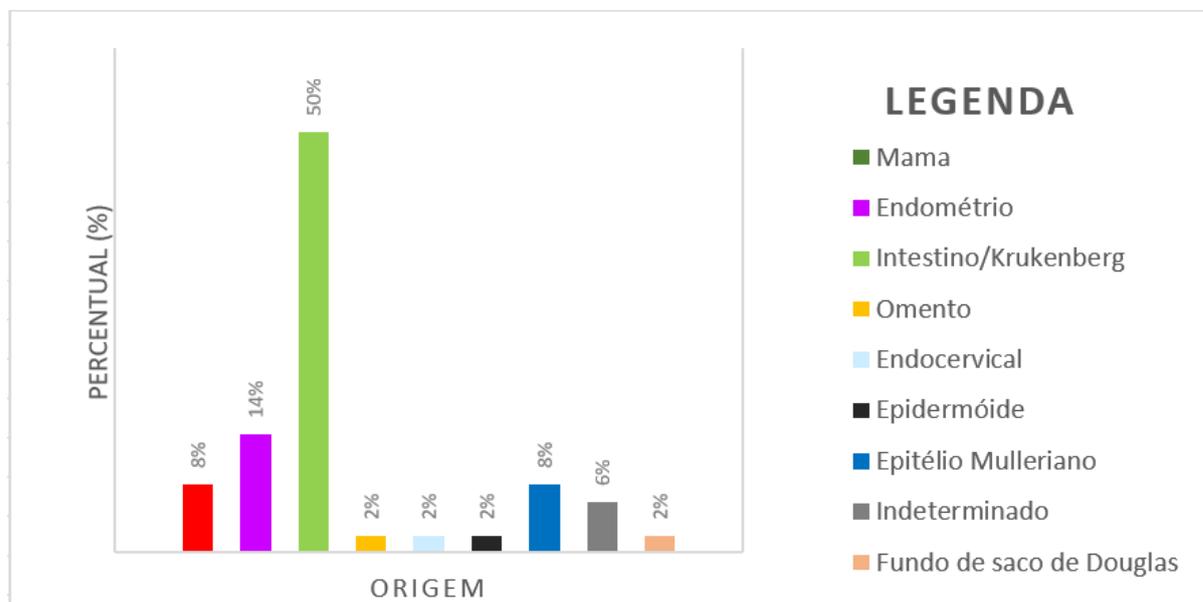
Teratoma não especificado	1	6,67%
TOTAL	78	100%

Freq: Frequência

Os disgerminomas são as neoplasias malignas ovarianas mais comumente detectadas durante a gravidez e suspeita-se que essa associação ocorra devido a uma coincidência relacionada a faixa etária e não que a gestação em si seja um fator de risco para essa neoplasia. Apesar de raros, os diggerminomas são os mais comuns no espectro de neoplasias ovarianas de células germinativas conforme a literatura, mas esse resultado não foi identificado na pesquisa (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

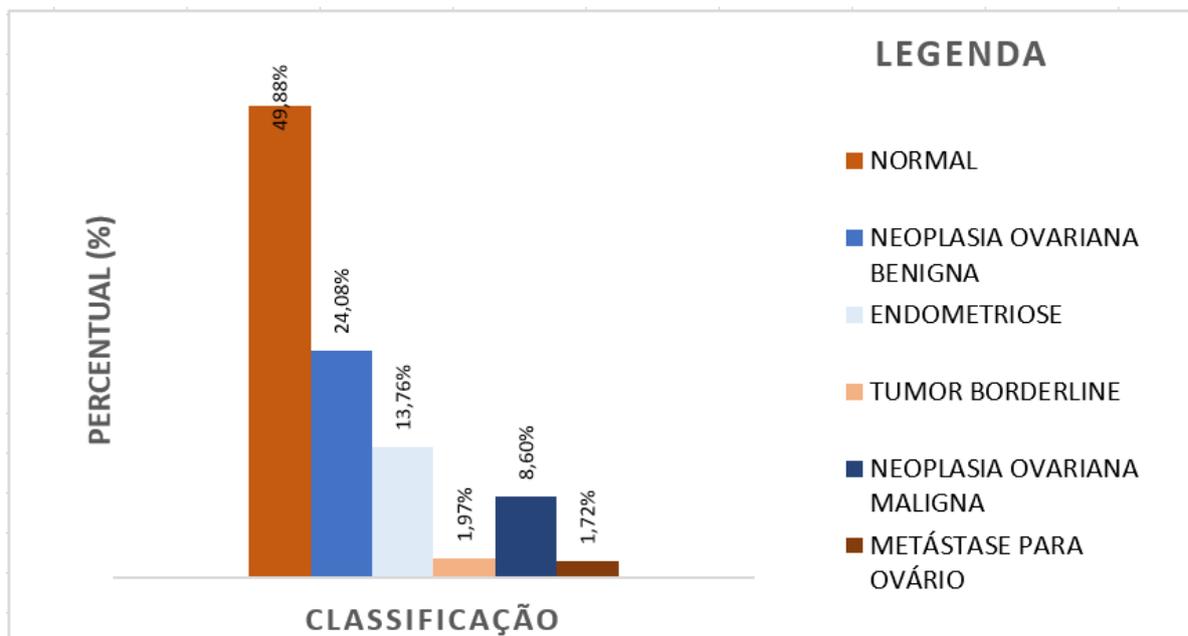
A metástase para ovários com foco primário em outro órgão foi encontrada em 50 amostras. Os focos primários foram intestinos, endométrio, epitélio mulleriano, tubas uterinas, omento, mamas, endocervical e local indeterminado. O tumor primário em trato gastrointestinal é o mais comum foco primário de metástase ovariana, com uma incidência geral de 30 a 40% (KUBEČEK, 2017). Na pesquisa, o resultado foi compatível com esse dado literário, sendo este o foco em 50% das amostras metastáticas, seguido por origem ginecológica (mama e epitélio mulleriano). No Gráfico 2 é analisada a frequência de distribuição dos focos primários de metástase ovariana.

Gráfico 2 – Origem das metástases ovarianas de 2015 a 2020 no laboratório Lâmina - DF



Em 2015, foram analisadas 407 amostras de tecido ovariano. Dessas, foram encontrados os seguintes resultados: Normais – 203 casos (49,88%), endometriose – 56 casos (13,76%), neoplasias benignas – 98 casos (24,08%), tumores borderline – 8 casos (1,72%), neoplasias malignas – 35 casos (8,6%), metástase ovariana – 7 casos (1,97%). Não foram encontrados casos de gravidez ectópica e torção ovariana neste ano. Dentre as neoplasias benignas, a maior incidência foi de casos de teratoma maduro – 48 casos (48,98%) seguido de cistoadenoma seroso – 27 (27,55%), cistoadenoma mucinoso – 17 (17,35%), cistoadenofibroma – 5 (5,1%) e cistoadenoma não especificado – 1 (1,02%). (Gráfico 3)

Gráfico 3 – Análise das biópsias ovarianas no ano de 2015 no laboratório Lâmina - DF



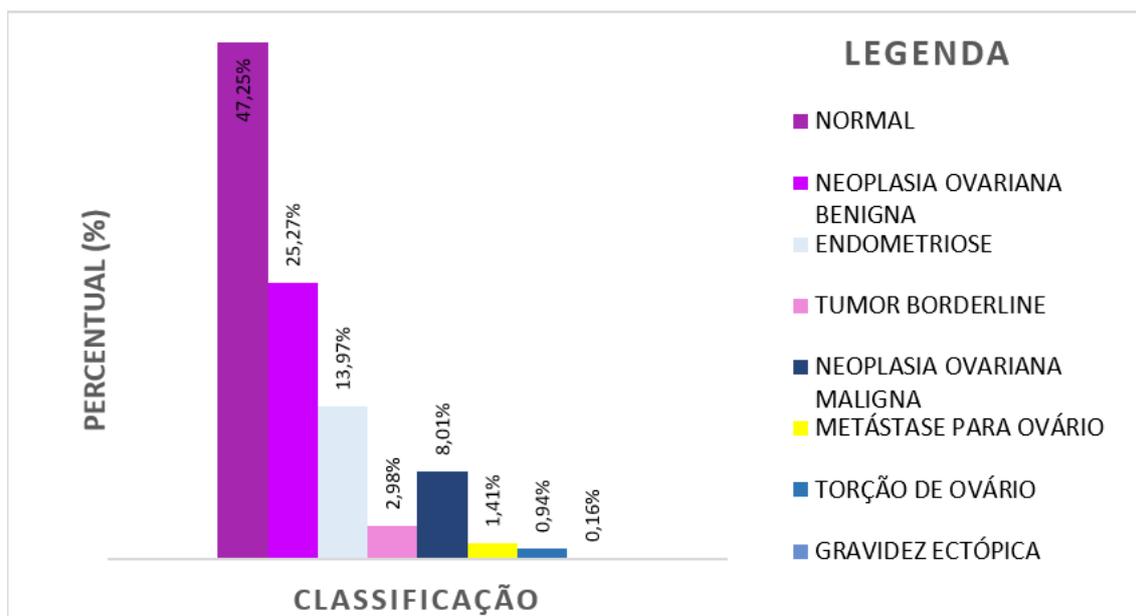
Em relação às neoplasias malignas no ano de 2015, 21 casos (60%) foram tumores epiteliais de ovário, sendo que destes, 10 casos (47,62%) de adenocarcinoma seroso, 6 casos (28,57%) de tumor de Brenner, 2 casos (9,52%) de carcinoma indiferenciado, 1 caso (4,76%) de tumor mucinoso, 1 caso (4,76%) de tumor endometrióide e 1 caso (4,76%) de adenocarcinoma indiferenciado. No tipo germinativo ovariano, foram contabilizadas 3 amostras (8,57%), sendo 1 caso (33,3%) disgerminoma e 2 casos (66,67%) teratomas monodérmicos/ altamente especializados. Os tumores de cordão sexual apresentaram 11 casos (31,43%): 10 casos (91%) de células estromais da granulosa e 1 caso (9%) de células estromais de Sertoli. Os demais

subtipos, não citados na descrição de casos, da categoria epitelial, germinativa e de cordão sexual, não registraram amostras no ano de 2015.

Das 7 amostras diagnosticadas com metástase para ovário em 2015, 6 (85,7%) delas foram registradas com foco primário em intestino/ Krukenberg e 1 (14,3%) em endométrio.

De todo o estudo realizado, 637 dados são do ano de 2016, com os seguintes resultados: Normais – 301 casos (47,25%), endometriose – 89 casos (13,97%), neoplasias benignas – 161 casos (25,27%), tumores borderline – 19 casos (3%), neoplasias malignas – 51 casos (8%), metástase ovariana – 9 casos (1,41%). Foram encontrados 6 casos (0,94%) de gravidez ectópica e 1 caso (0,16%) de torção ovariana neste ano. (Gráfico 4)

Gráfico 4 – Análise das biópsias ovarianas no ano de 2016 no laboratório Lâmina - DF



Em 2016, dentre as neoplasias benignas, o teratoma maduro teve maior número de casos – 70 casos (43,48%) seguido de cistoadenoma seroso – 38 (23,6%), cistoadenoma mucinoso – 33 (20,5%), cistadenofibroma – 19 (11,8%) e cistoadenoma não especificado – 1 (0,62%).

Dos 51 casos de neoplasias malignas ovarianas de 2016, 24 casos (47,06%) foram epiteliais de ovário, sendo que desse total 11 casos (45,83%) de adenocarcinoma seroso, 5 casos (20,83%) de tumor de Brenner, 5 casos (20,83%) de tumor endometrióide, 1 caso (4,17%) de carcinoma indiferenciado, 1 caso (4,17%) de tumor mucinoso e 1 caso (4,17%) de adenocarcinoma não diferenciado.

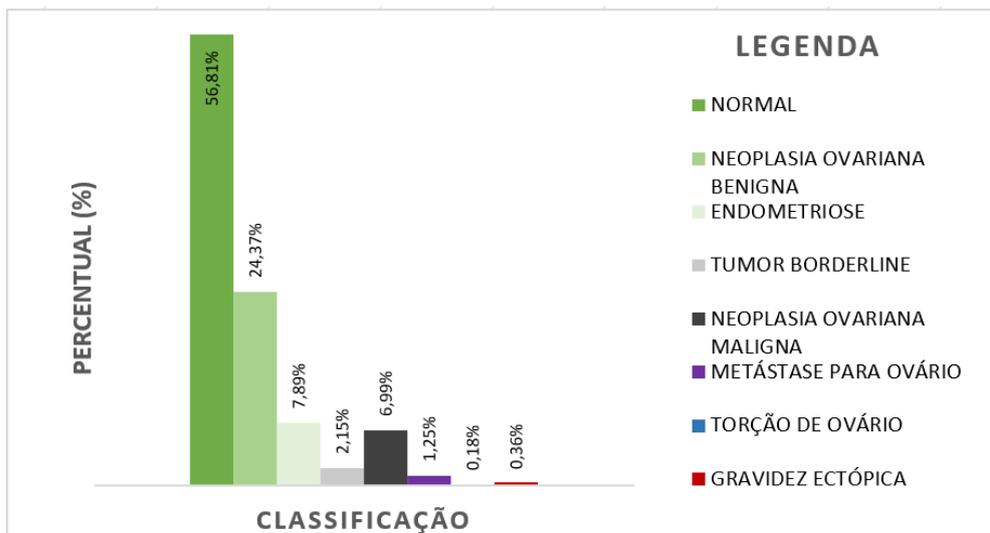
O tipo germinativo ovariano foi representado por 4 amostras (7,84%) em 2016, sendo 1 caso (25%) disgerminoma, 1 caso (25%) teratoma monodérmico/ altamente especializado e 2 casos (50%) de carcinoma misto. Os carcinomas mistos foram em uma amostra adenocarcinoma seroso e tumor de células claras e em outra amostra adenocarcinoma seroso, tumor endometrióide e tumor escamoso com traços de células uroteliais.

Os tumores de cordão sexual apresentaram 23 casos (45,1%), com distribuição de 22 casos (95,65%) de células estromais da granulosa e 1 caso (4,35%) de células estromais de Sertoli. A distribuição de tumores de células estromais da granulosa seguiu a seguinte distribuição: granulosa adulto – 3 casos, tecoma-fibroma – 11 casos, tecoma puro – 1 caso, fibroma puro – 7 casos. Os demais subtipos, não citados na descrição de casos, da categoria epitelial, germinativa e de cordão sexual, não registraram amostras no ano de 2016.

Das amostras diagnosticadas com metástase para ovário em 2016, 4 (44,44%) delas foram registradas com foco primário em intestino/ Krukenberg, 2 (22,22%) delas em endométrio, 1 (11,11 %) em omento, 1 (11,11%) epidermóide invasivo e 1 (11,11%) endocervical.

No ano de 2017, foram coletados 558 diagnósticos nas amostras, com o seguinte resultado: Normais – 317 casos (56,81%), endometriose – 44 casos (7,88%), neoplasias benignas – 136 casos (24,37%), tumores borderline – 12 casos (2,15%), neoplasias malignas – 39 casos (7%), metástase ovariana – 7 casos (1,25%). Foram encontrados 1 caso (0,18%) de gravidez ectópica e 2 casos (0,36%) de torção ovariana neste ano. (Gráfico 5)

Gráfico 5 – Análise das biópsias ovarianas no ano de 2017 no laboratório Lâmina – DF



Dentre as neoplasias benignas em 2017, o cistoadenoma seroso teve maior número de casos – 53 casos (38,97%) seguido de teratoma maduro – 51 (37,5%), cistoadenoma mucinoso – 24 (17,65%), cistoadenofibroma – 7 (5,15%) e cistoadenoma não especificado – 1 (0,73%).

Dos casos de neoplasias malignas ovarianas em 2017, 23 casos (59%) foram epiteliais de ovário, sendo que desse total 15 casos (65,22%) de adenocarcinoma seroso, 2 casos (8,7%) de tumor de Brenner, 2 casos (8,7%) de tumor endometrióide, 2 casos (8,7%) de carcinoma indiferenciado, 1 caso (4,34%) de tumor mucinoso e 1 caso (4,34%) de tumor de células claras.

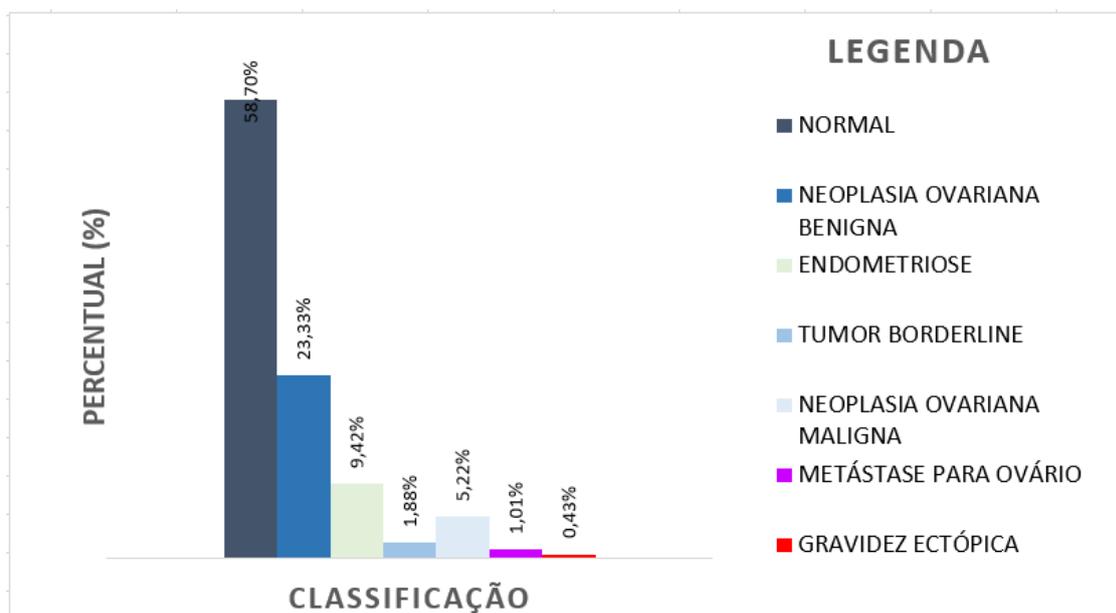
Em 2017, o tipo germinativo ovariano foi representado por 4 amostras (10,26%), sendo 2 casos (50%) teratoma imaturo, 1 caso (25%) teratoma não especificado e 1 caso (50%) de carcinoma misto, caracterizado por adenocarcinoma seroso e tumor borderline.

Os tumores de cordão sexual apresentaram 12 casos (45,1%), com distribuição de 11 casos (95,65%) de células estromais da granulosa e 1 caso (4,35%) de carcinoma intraepitelial. A distribuição de tumores de células estromais da granulosa obteve a seguinte distribuição: granulosa adulto – 3 casos, tecoma-fibroma – 1 caso, tecoma puro – 1 caso, fibroma puro – 5 casos e estromal-esclerosante – 1 caso. Os demais subtipos, não citados na descrição de casos da categoria epitelial, germinativa e de cordão sexual, não registraram amostras em 2017.

Das amostras diagnosticadas como metástase para ovário em 2017, 5 (71,44%) delas foram registradas com foco primário em intestino/ Krukenberg, 1 (14,28%) delas em tubas uterinas e 1 (14,28%) delas com foco indeterminado.

Os dados de 2018 apresentaram 690 diagnósticos, com os seguintes resultados: Normais – 405 casos (58,7%), endometriose – 65 casos (9,42%), neoplasias benignas – 161 casos (23,33%), tumores borderline – 13 casos (1,89%), neoplasias malignas – 36 casos (5,22%), metástase ovariana – 7 casos (1,01%). Foram encontrados 3 casos (0,43%) de gravidez ectópica. Não houve caso de torção ovariana. (Gráfico 6)

Gráfico 6 – Análise das biópsias ovarianas no ano de 2018 no laboratório Lâmina – DF



Dentre as neoplasias benignas em 2018, o cistoadenoma seroso teve maior número de casos – 66 casos (41%) seguido de teratoma maduro – 53 casos (32,91%), cistoadenoma mucinoso – 27 casos (16,77%) e cistadenofibroma – 15 casos (9,32%).

Dos casos de neoplasias malignas ovarianas em 2018, 17 casos (47,22%) foram epiteliais de ovário, sendo que desse total 8 casos (47,1%) de adenocarcinoma seroso, 1 caso (5,88%) de tumor de Brenner, 2 casos (11,76%) de tumor endometrióide, 1 caso (5,88%) de tumor mucinoso, 3 casos (17,65%) de tumor de células claras e 2 casos (11,76%) de adenocarcinoma não especificado.

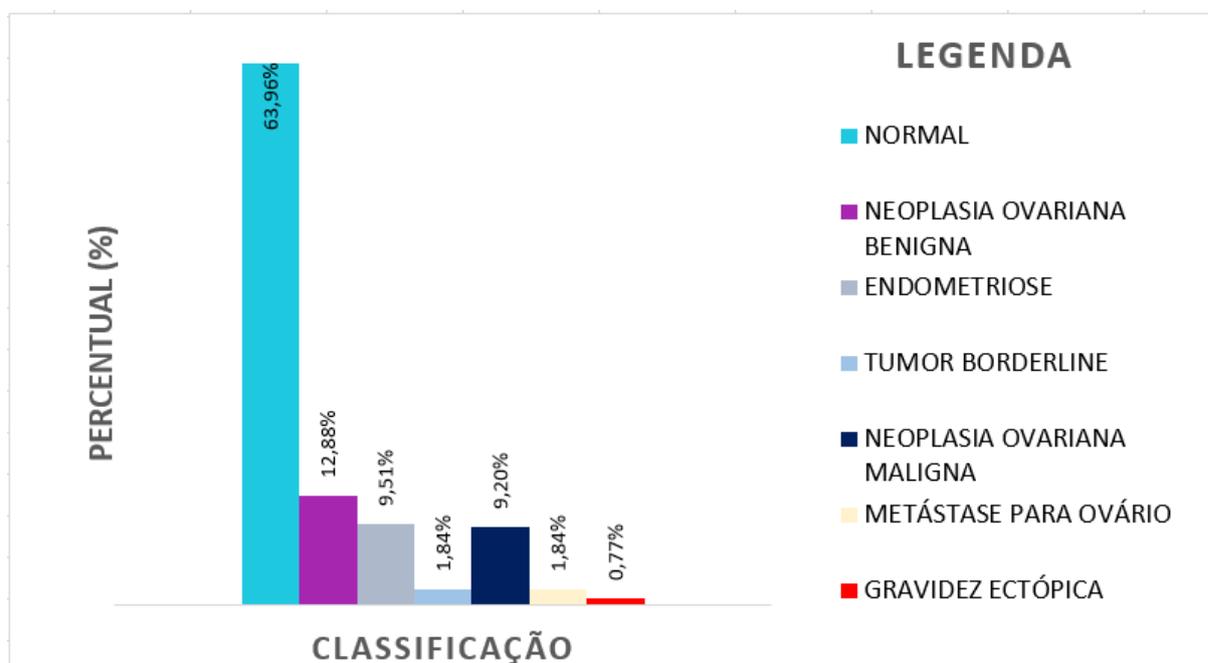
O tipo germinativo ovariano foi representado por apenas 2 amostras (5,56%), sendo ambos (100%) teratoma não especificado. Os tumores de cordão sexual apresentaram 17 casos (47,22%), com distribuição de 15 casos (88,23%) de células estromais da granulosa e 2 casos (11,77%) de não classificados. A distribuição de tumores de células estromais da granulosa

obteve a seguinte distribuição: granulosa adulto – 4 casos, tecoma-fibroma – 6 casos, tecoma puro – 1 caso, fibroma puro – 4 casos. Os demais subtipos, não citados na descrição de casos, da categoria epitelial, germinativa e de cordão sexual, não registraram amostras no ano de 2018.

Das amostras diagnosticadas com metástase para ovário em 2018, 3 (42,85%) delas foram registradas com foco primário em intestino/ Krukenberg, 1 (14,29%) delas em mamas, 1 (14,29%) delas em fundo de saco de Douglas (peritônio), 1 delas (14,29%) em epitélio Mulleriano e 1 (14,29%) delas com foco indeterminado.

No ano de 2019, foram analisados 652 diagnósticos com os seguintes resultados: Normais – 417 casos (63,96%), neoplasias benignas – 84 casos (12,88%), endometriose – 62 casos (9,51%), neoplasias malignas – 60 casos (9,2%), tumores borderline – 12 casos (1,84%) e metástase ovariana – 12 casos (1,84%). Foram encontrados 5 casos (0,77%) de gravidez ectópica. Não houve caso de torção ovariana. (Gráfico 7)

Gráfico 7 – Análise das biópsias ovarianas no ano de 2019 no laboratório Lâmina – DF



Dentre as neoplasias benignas em 2019, o teratoma maduro teve maior prevalência com 50 casos (59,52%) seguido de cistoadenoma seroso – 23 casos (27,38%), cistoadenofibroma – 6 casos (7,14%) e cistoadenoma mucinoso – 5 casos (5,96%).

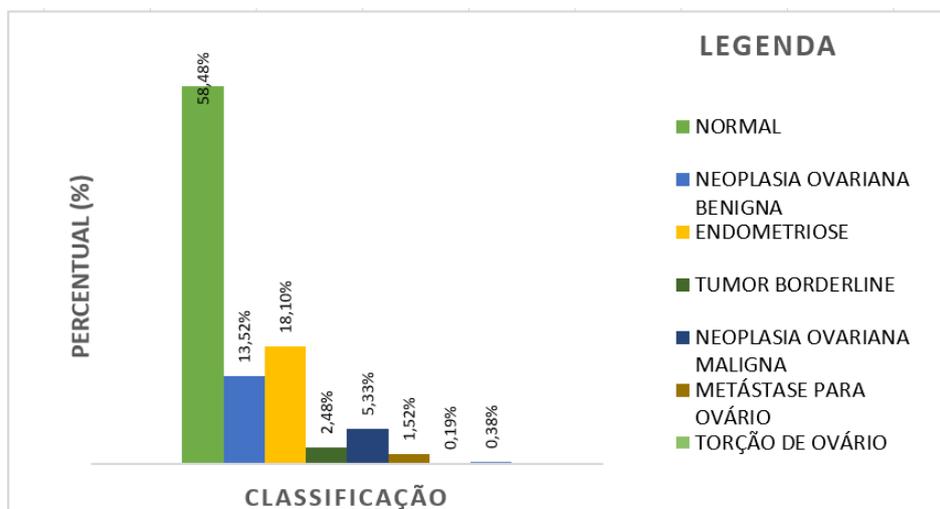
Dos 60 casos de neoplasias malignas ovarianas de 2019, 48 casos (35%) foram epiteliais de ovário, sendo que desse total 21 casos (43,75%) de adenocarcinoma seroso, 9 casos (18,75%) de tumor endometrióide, 9 casos (18,75%) de tumor de células claras, 3 casos (6,25%) de tumor de Brenner, 3 casos (6,25%) de tumor mucinoso e 3 casos (6,25%) de tumor de células transicionais.

O tipo germinativo ovariano foi representado por apenas 2 amostras (5,56%) em 2019, sendo ambos disgerminoma. Os tumores de cordão sexual apresentaram 10 casos (47,22%), com distribuição de 8 casos (80%) de células estromais da granulosa, 1 caso (10%) de não classificados e 1 caso (10%) de ginandroblastoma. Em tumores de células estromais da granulosa ocorreu distribuição da seguinte maneira: granulosa adulto – 3 casos, granulosa infantil – 1 caso, tecoma-fibroma – 3 casos e fibroma puro – 1 caso. Os demais subtipos, não citados na descrição de casos, da categoria epitelial, germinativa e de cordão sexual, não registraram amostras no ano de 2019.

Em 2019, das amostras diagnosticadas com metástase para ovário, 6 (50%) delas foram registradas com foco primário em intestino/ Krukenberg, 2 (16,67%) delas em mamas, 2 delas (16,67%) em endométrio, 1 delas (8,33%) em tubas ovarianas e 1 delas (8,33%) em epitélio Mulleriano.

Em 2020, foram analisados 525 diagnósticos com os seguintes resultados: Normais – 307 casos (58,48%), endometriose – 95 casos (18,1%), neoplasias benignas – 71 casos (13,52%), neoplasias malignas – 28 casos (5,33%), tumores borderline – 13 casos (2,48%) e metástase ovariana – 8 casos (1,52%). Foram encontrados 2 casos (0,38%) de gravidez ectópica e 1 caso (0,19%) de torção ovariana.

Gráfico 8 – Análise das biópsias ovarianas no ano de 2020 no laboratório Lâmina – DF



Dentre as neoplasias benignas de 2020, o cistoadenoma seroso teve maior prevalência com 39 casos (54,93%) seguido de teratoma maduro – 15 casos (21,13%), cistoadenoma mucinoso – 11 casos (15,49%) e cistoadenofibroma – 6 casos (8,45%).

Dentre as neoplasias malignas ovarianas de 2020, 21 casos (35%) foram epiteliais de ovário, sendo que desse total 8 casos (38,09%) foram de adenocarcinoma seroso, 4 casos (19,05%) de tumor de Brenner, 4 casos (19,05%) de tumor de células claras, 2 casos (9,52%) de tumor mucinoso e 2 casos (9,52%) de tumor de endometrióide.

No ano de 2020, não houve amostras do tipo germinativo ovariano. Os tumores de cordão sexual apresentaram 7 casos (25%), com distribuição de 6 casos (85,71%) de células estromais da granulosa e 1 caso (14,29%) de não classificado, sendo que a distribuição de tumores de células estromais da granulosa foi da seguinte forma: Granulosa adulto – 1 caso, tecoma-fibroma – 1 caso e fibroma puro – 4 casos. Os demais subtipos, não citados na descrição de casos, da categoria epitelial, germinativa e de cordão sexual, não registraram amostras no ano de 2020.

Das 8 amostras diagnosticadas como metástase para ovário em 2020, 2 delas (25%) foram procedentes do endométrio, 2 delas (25%) do epitélio Mulleriano, 1 (12,5%) delas foi registrada como foco primário em intestino/ Krukenberg, 1 (12,5%) delas em mamas, 1 delas (12,5%) em tubas ovarianas e 1 caso (12,5%) de origem indeterminada.

Quanto as características cirúrgicas do material anatomopatológico de ovário encaminhado, na maioria dos casos houve a retirada completa do ovário acometido, mas como essa informação não foi identificada em todas as amostras, não foi possível calcular esse percentual. Também não houve disponibilidade completa de dados para concluir quanto a preservação ou não do ovário contralateral ou quanto a análise da cirurgia prevista versus a cirurgia realizada.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)

As patologias ovarianas incluem um grande percentual de achados benignos, que podem comprometer o bem-estar ou mesmo gerar risco de vida para a paciente, e um número menor de neoplasias malignas, com importante taxa de letalidade. São extremamente relevantes para o estudo médico, abrangendo todas as fases da vida reprodutiva da mulher, da infância a pós menopausa, em todas as classes sociais e a nível mundial.

Esse estudo foi pioneiro ao oferecer um perfil do resultado de biópsias ovarianas no Distrito Federal. Mais da metade dos resultados das biópsias ovarianas foram considerados normais e isso pode indicar a necessidade de uma melhor avaliação quanto a exérese ovariana nesses casos. As neoplasias malignas e borderline de ovário perfizeram quase 10% dos casos analisados e notou-se um elevado número de tumores do cordão sexual, particularmente o de tumores de células estromais da granulosa. É recomendável a elaboração de trabalhos futuros comparando este estudo com outros projetos, a fim de reiterar ou descartar hipóteses e ideias.

Também se recomenda mais pesquisas sobre o assunto, a fim de elucidar questões ainda incertas, tais como a fisiopatologia de alguns tumores, fatores determinantes genéticos, hereditários e ambientais. Esse conhecimento pode futuramente viabilizar uma detecção precoce, especialmente da neoplasia maligna ovariana, que tem seu prognóstico geralmente comprometido pelo diagnóstico tardio.

A neoplasia ovariana ainda é o mais letal dos tumores ginecológicos. Pesquisas nessa área podem reinventar essa realidade no futuro, com resultados mais precisos, com maior assertividade no diagnóstico, tratamento e seguimento das pacientes.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer facts & figures 2017. Atlanta, GA.: American Cancer Society, 2017.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2020.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Ovarian cancer: early detection, diagnosis, and staging. Last Medical Review: April 11, 2018. Last Revised: April 11, 2018. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8775.00.pdf>.

ANDREWS L, MUTCH DG. Hereditary ovarian cancer and risk reduction. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.** 2017;41:31–48. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.10.017

BANERJEE, Susana; KAYE, Stanley B. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. **Clinical cancer research**, v. 19, n. 5, p. 961-968, 2013.

BATTISTON F G, RAMPAZZO B, FERREIRA G A F, CAREGNATTO N, ZILLI D C. (2017). O QUE É HERMAFRODITISMO HUMANO?. **Anuário Pesquisa E Extensão Unoesc** Xanxerê, 2, e13281.

BEZERRA A L R, LORENZATO F R B. Granulosa Cell Tumors of the Ovary: A Study of 24 Cases. **RBGO** 26 (8): 605-610, 2004.

BONITA R, BEAGLEHOLE R, KJELLSTROM T. **Epidemiologia Básica.** 2ª ed. São Paulo: Grupo Editorial Nacional; 2010.

BUYS SS, PARTRIDGE E, BLACK A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. **JAMA** 305(22):2295, 2011

COLLINSON F, QIAN W, FOSSATI R, LISSONI A, Williams C, Parmar M, et al. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. **Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.** 2014 Jun;25(6):1165-71. Doi: 10.1093/annonc/mdu116. Epub 2014 Mar 14.

CHO KR, SHIH IEM. Ovarian cancer. **Annu Rev Pathol.** 2009;4:287-313.
Doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092246

COLOMBO, N. et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of oncology**, v. 23, n. suppl_7, p. vii20-vii26, 2012.

DEMIR, Richard H.; MARCHAND, Greg J. Adnexal masses suspected to be benign treated with laparoscopy. **JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons**, v. 16, n. 1, p. 71, 2012.

DELLA PEPA, Chiara et al. Low grade serous ovarian carcinoma: from the molecular characterization to the best therapeutic strategy. **Cancer treatment reviews**, v. 41, n. 2, p. 136-143, 2015.

DERCHAIN, S.F.M., FRANCO, E.D., SARIAN, L.O. Panorama atual e perspectivas em relação ao diagnóstico precoce do câncer ovário. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. ISSN 1806-9339. Vol. 31, no 4, Rio de Janeiro, Apr. 2009.

D'IPPOLITO, Giuseppe et al. Neoplasias sólidas de ovário: análise sistematizada e ensaio iconográfico. **Rev Image**; v. 28 n. 3: p. 165–170. 2006.

EGGINK, Florine A.; KOOPMANS, Corine M.; NIJMAN, Hans W. Surgery for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: which patient, when and extent?. **Current opinion in oncology**, v. 29, n. 5, p. 351-358, 2017.

ELATTAR, **Ahmed** et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 8, 2011.

FAUBION SS, KUHLE CL, SHUSTER LT, ROCCA WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. **Climacteric**. 2015;18(4):483-91. doi: 10.3109/13697137.2015.1020484.

FERLAY, J. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide. **Int J câncer**, 136 (5), E359-86. **Section of Cancer Surveillance, Internacional Agency for Research no Cancer**, Lyon, France, 2013.

FERRARO, Simona et al. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. **Journal of clinical pathology**, v. 66, n. 4, p. 273-281, 2013.

FERREIRA, D. Rastreamento no cancro de ovário: será que os benefícios superam os riscos? **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar** vol 29, no. 6 Lisboa nov. 2013.

FLETCHER, Robert; FLETCHER Suzanne; FLETCHER Grant. **Epidemiologia Clínica: Elementos essenciais**. 5. ed. São Paulo: Artmed, 2014.

FROYMAN W, TIMMERMAN D. Methods of Assessing Ovarian Masses: International Ovarian Tumor Analysis Approach. **Obstet Gynecol Clin North Am**. 2019 Dec;46(4):625-641. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.003. Epub 2019 Sep 25.

GONÇALVES, M.A.G., BADALOTI M, PETRACCO A. **Ginecologia Básica e Avançada**. Primeira ed. Editora EDIPUCR, 2017. 624 p. ISBN: 9788539710461

GRANDI G, PERRONE AM, TOSS A, VITAGLIANO A, FRISO S, FACCHINETTI F, et al. The generally low sensitivity of CA 125 for FIGO stage I ovarian cancer diagnosis increases for endometrioid histotype. **Minerva Med**. 2020 Apr;111(2):133-140. doi: 10.23736/S0026-4806.20.06474-5.

HENDERSON, Jillian T.; WEBBER, Elizabeth M.; SAWAYA, George F. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. **JAMA**, v. 319, n. 6, p. 595-606, 2018.

HOFFMAN, Barbara L. et al. **Ginecologia de WILLIAMS**. 2 ed. Porto Alegre. Artmed. 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Tipos de câncer de ovário. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-ovario>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2018. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2016. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

KORENAGA TK, TEWARI KS. Gynecologic cancer in pregnancy. **Gynecol Oncol**. 2020 Apr 5. pii: S0090-8258(20)30231-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.015. [Epub ahead of print]

KOTSOPOULOS J, GRONWALD J, KARLAN B, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. **Gynecol Oncol**. 2018 Jul. 150(1):85–91. doi:10.1016.

KUBEČEK O, LACO J, ŠPAČEK J, et al. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review. **Clin Exp Metastasis**. 2017;34(5):295-307. doi:10.1007/s10585-017-9856-8

KURMAN, Robert J.; SHIH, Ie-Ming. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. **The American journal of pathology**, v. 186, n. 4, p. 733-747, 2016.

KURMAN, Robert J.; SHIH, Ie-Ming. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. **Human pathology**, v. 42, n. 7, p. 918-931, 2011.

KURMAN RJ, CARCANGIU ML, HERRINGTON CS, YOUNG RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. Lyon. **IARC WHO Classification of Tumours**. 2014.

LIAT, Lerner-Geva et al. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. **Gynecological Endocrinology**, v. 28, n. 10, p. 809-814, 2012.

MATULONIS UA, SOOD AK, FALLOWFIELD L, HOWITT BE, SEHOULI J, Karlan BY. Ovarian cancer. **Nat Rev Dis Primers**. 2016 Aug 25; 2:16061

MENCZER J. Conservative fertility-sparing surgical treatment of invasive epithelial ovarian cancer: when is it acceptable? **Isr Med Assoc J**. 2013;15(2):116-20.

MOHAMMADIAN, Mahdi et al. Variations in the incidence and mortality of ovarian cancer and their relationship with the human development index in European Countries in 2012.

Biomedical Research and Therapy, v. 4, n. 8, p. 1541-1557, 2017. doi:10.15419/bmrat.v4i08.228

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CANCER (UK et al). Suspected cancer: recognition and referral. 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Fort Washington, 2016. Accessed: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf (2016).

NICE. Guideline Suspected cancer: recognition and referral. Published: 23 June 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>. ISBN: 978-1-4731-1164-6

HOWLADER, N., NOONE, A.M., KRAPCHO, J. Garshell, D. Miller, S.F. Altekruse, C.L. Kosary, M. Yu, J. Ruhl, Z. Tatalovich, A. Mariotto, D.R. Lewis, H.S. CHen, E.J. Feuer, K.A. Cronin, SEER Cancer Statistics Review, 1975–2011, **National Cancer Institute Bethesda, MD.**, 2014

ØRSKOV, Mette et al. Predictors of mortality within 1 year after primary ovarian cancer surgery: a nationwide cohort study. **BMJ open**, v. 6, n. 4, p. e010123, 2016.

PARK, Yongjung et al. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer. **International journal of cancer**, v. 130, n. 5, p. 1136-1144, 2012.

PISZCZEK, Carolyn et al. Cancer Risk-Reducing Opportunities in Gynecologic Surgery. **Journal of minimally invasive gynecology**, v. 25, n. 7, p. 1179-1193, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.10.025>

POOLE, Elizabeth M. et al. Hormonal and reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer by tumor aggressiveness. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 22, n. 3, p. 429-437, 2013.

PRAT J and FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. **J Gynecol Oncol**. 2015 Apr;26(2):87-9. doi: 10.3802/jgo.2015.26.2.87.

RASMUSSEN, Christina B. et al. Is pelvic inflammatory disease a risk factor for ovarian cancer?. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 26, n. 1, p. 104-109, 2017.

RIVAS-CORCHADO LM, GONZÁLEZ-GERONIZ M, HERNÁNDEZ-HERRERA RJ. Perfil epidemiológico del cáncer de ovario. **Ginecol Obstet Mex**. 2011; 79(9): 558-64.

RUTTEN MJ, GAARENSTROOM KN, VAN GORP T, VAN MEURS HS, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa-trial): a multicentre randomized controlled study. **BMC Cancer**. 2012 Jan 20;12:31. ISSN: 1471-2407.

SCHORGE, John O. et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. **Gynecologic oncology**, v. 119, n. 1, p. 7-17, 2010.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE GINECOLOGIA. Cancro Ginecológico: Consensos Nacionais 2013. 2012.

STEWART, Louise M. et al. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. **Gynecologic oncology**, v. 128, n. 2, p. 260-264, 2013.

SU, Dada et al. Ovarian cancer risk is reduced by prolonged lactation: a case-control study in southern China. **The American journal of clinical nutrition**, v. 97, n. 2, p. 354-359, 2013. doi:10.3945/ajcn.112.044719

OKEKE T, ANYAEHIE U, EZENYEAKU C. Premature menopause. *Ann Med Health Sci Res*. 2013 Jan;3(1):90-5. doi: 10.4103/2141-9248.109458.

TORRE, Lindsey A. et al. Ovarian cancer statistics, 2018. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 4, p. 284-296, 2018.

TOSS, Angela et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

VITALE SG, MARILI I, LODATO M, TROPEA A, CIANCI A. The role of cytoreductive surgery in advanced-stage ovarian cancer: a systematic review. **Updat Surg.** 2013 Dec;65(4):265-70. Doi: 10.1007/s13304-013-0213.4.

WALKER, Joan L. et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. **Society of Gynecologic Oncology**, v. 121, n. 13, p. 2108-2120, 2015.

WEIDERPASS, Elisabete et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Japan—results from the Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort. **International journal of oncology**, v. 40, n. 1, p. 21-30, 2012. doi:10.3892/ijo.2011.1194

WEI, S. U.; LI, H. U. I.; ZHANG, B. E. I. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer. **Biomedical reports**, v. 5, n. 1, p. 41-44, 2016. <https://doi.org/10.3892/br.2016.682>

WOO, Yin Ling et al. Centralisation of services for gynaecological cancers—a Cochrane systematic review. **Gynecologic oncology**, v. 126, n. 2, p. 286-290, 2012.

WRIGHT, Alexi A. et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **Gynecologic oncology**, v. 143, n. 1, p. 3-15, 2016.