



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Patrícia Maria Rodrigues Seabra
Endometriose e Neoplasia Maligna do Ovário

março, 2012

FMUP

Patrícia Maria Rodrigues Seabra
Endometriose e Neoplasia Maligna do Ovário

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia e Obstetrícia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Prof. Doutora Maria Antónia Moreira Nunes da Costa**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**

março, 2012

FMUP

Eu, Patrícia Maria Rodrigues Seabra, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801103, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/3/2012

Assinatura: Patrícia Maria Rodrigues Seabra

Nome: Patrícia Maria Rodrigues Seabra

Endereço eletrónico: patriciamrseabra@gmail.com **Telefone ou Telemóvel:** 914448897

Número do Bilhete de Identidade: 13371705

Título da Monografia: Endometriose e Neoplasia Maligna do Ovário

Orientador: Prof. Doutora Maria Antónia Moreira Nunes da Costa

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto: Ginecologia e Obstetrícia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/3/2012

Assinatura: Patrícia Maria Rodrigues Seabra

Endometriose e Neoplasia Maligna do Ovário

Endometriosis and Malignant Neoplasm of the Ovary

Autora: Patrícia Maria Rodrigues Seabra

Afiliação institucional: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Endereço: Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200 Porto

E-mail: patriciamrseabra@gmail.com

Telefone: 914448897

Contagem de palavras:

Resumo: 297 palavras

Abstract: 274 palavras

Texto principal: 4964 palavras

Endometriose e Neoplasia Maligna do Ovário

Resumo

Introdução: A endometriose é uma doença inflamatória benigna, afetando principalmente mulheres em idade reprodutiva. Encontra-se descrita a associação desta entidade ao carcinoma do ovário. Sendo este carcinoma o mais letal entre as neoplasias ginecológicas malignas, a associação destas duas patologias poderá ter um impacto relevante na prevenção e diagnóstico precoce destes casos. O objetivo deste trabalho é perceber a etiopatogenia do cancro do ovário associado a endometriose e os principais mecanismos que poderão explicar esta associação.

Material e métodos: Foram incluídos estudos pesquisados na base de dados *MEDLINE (Pubmed)*, escritos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, publicados desde 1 de janeiro de 2007 até 31 de dezembro de 2011, excluindo-se artigos de nível de evidência V. As palavras-chave utilizadas foram “*endometriosis*” e (“*ovarian cancer*” ou “*ovarian neoplasms*”).

Resultados: De 354 artigos obtidos, foram selecionados 40, sendo incluídos mais 10 artigos adicionais: 16 com nível de evidência I, 15 com nível de evidência II, 4 com nível de evidência III e 15 com nível de evidência IV. A prevalência de cancro do ovário parece ser maior em mulheres com endometriose associada. Estes casos apresentam-se normalmente em mulheres mais jovens, em estadios mais precoces, sendo lesões de menor grau de diferenciação histológica. Os subtipos mais frequentes são o de células claras e o endometrióide, estando associados a melhor sobrevida. Existem várias vias de carcinogénese da endometriose possíveis, sendo este processo encarado como multifatorial.

Discussão e conclusão: A origem do carcinoma do ovário associado a endometriose permanece desconhecida, mas acredita-se que a endometriose ovárica possa ter potencial carcinogénico através de processos genéticos, oxidativos, inflamatórios e/ou hormonais. É necessária mais investigação nesta área, para esclarecer a etiopatogenia desta entidade, com vista a fornecer informação útil para o estabelecimento de novos métodos de rastreio, diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: *endometriosis, ovarian, cancer, neoplasms.*

Endometriosis and Malignant Neoplasia of the Ovary***Abstract***

Introduction: Endometriosis is an inflammatory benign disease, affecting mainly women of reproductive age. It has been described its association to ovarian carcinoma. Being the most lethal among all of the gynecological malignant neoplasms, the association between these two pathologies could have a relevant impact in prevention and early diagnosis in these cases. The aim of this study is to understand the etiopathogeny of ovarian cancer associated to endometriosis and the main mechanisms that explain this association.

Material and Methods: It were included studies searched on the MEDLINE database (Pubmed), written in English, Portuguese or Spanish, published from the January 1st of 2007 to the December 31st of 2011, excluding evidence level V articles. The keywords used were “endometriosis” and (“ovarian cancer” or “ovarian neoplasms”).

Results: From 354 articles obtained, 40 were selected, plus 10 additional articles: 16 with evidence level I, 15 with evidence level II, 4 with level of evidence III and 15 with level of evidence IV. The ovarian cancer prevalence seems to be higher in women with associated endometriosis. These cases normally present in younger women, as earlier stages, being lower histological grade lesions. The most frequent subtypes are clear cell and endometrioid, being associated to a better survival. There are several possible endometriosis carcinogenic pathways, and it seems to be a multifactorial process.

Discussion and conclusions: The endometriosis associated-ovarian carcinoma origin remains unknown, but it is believed that the ovarian endometriosis could have carcinogenic potential, through genetic, oxidative, inflammatory and/ or hormonal processes. It is necessary more research in this area, in order to provide useful information to establish new screening, diagnosis and treatment methods.

Keywords: endometriosis, ovarian, cancer, neoplasms.

Índice

Lista de abreviaturas	8
Introdução	9
Material e métodos.....	10
Resultados	10
I) Pesquisa bibliográfica	10
II) Epidemiologia	11
III) Factores prognósticos.....	14
IV) CA125	14
V) Atipia.....	15
VI) Alterações genéticas.....	17
VIa) LOH e instabilidade genética	17
VIb) Mutações do gene PTEN.....	18
VIc) Mutações do gene TP53	18
VIId) Mutações do gene ARID1A.....	19
VIe) Mutações do gene PIK3CA.....	19
VIf) Outras mutações genéticas.....	20
VII) Ferro e stress oxidativo	20
VIII) Inflamação.....	21
IX) Hormonas esteróides	23
Discussão e Conclusão	23
Agradecimentos.....	26
Referências bibliográficas	27
Apêndice	34
Anexos.....	56

Lista de Abreviaturas

AR- recetor do androgénio

ARID1A- domínio 1A interactivo rico em AT

CA125- antigénio do cancro 125

COX- ciclooxigenase

DNA- ácido desoxirribunucleico

ER- recetor do estrogénio

IL- interleucina

IL-R- recetor da interleucina

LOH- perda de heterozigotia

OR- *Odds Ratio*

PIK3CA- cinase do fosfatidilinositol 3 catalítica alfa

PR- recetor da progesterona

PTEN- homólogo do fosfato e da tensina

SIR- *Standardized Incidence Ratio*

TGF- factor de crescimento de transformação

TP53- proteína tumoral 53

VEGF- factor de crescimento vascular endotelial

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória benigna do trato reprodutivo feminino, que atinge principalmente mulheres em idade reprodutiva e define-se como a presença de tecido glandular e estromal, semelhante ao endométrio, fora da cavidade uterina^{1, 2}. É raro o seu aparecimento ocorrer antes da menarca e normalmente entra em regressão após a menopausa. A sua prevalência ronda os 10-15% na população feminina em idade reprodutiva, podendo ser de 25-30% em mulheres inférteis ou chegando mesmo aos 40-60% em mulheres com dismenorreia³. A etiopatogenia da endometriose permanece por esclarecer. Existem diversas teorias, que apontam uma etiologia multifatorial, no entanto aceita-se o processo de menstruação retrógrada, com adesão e crescimento de fragmentos de tecido endometrial na cavidade peritoneal, como o que melhor explica o desenvolvimento desta doença².

A neoplasia epitelial do ovário corresponde a 90% dos tumores primários do ovário e é a neoplasia maligna ginecológica com maior taxa de mortalidade⁴. Este facto deve-se principalmente a que, na maioria dos casos, o diagnóstico é efetuado, quando já existe disseminação extra-ovárica. Além de não existir um método de rastreio preconizado, em estadios precoces do desenvolvimento da doença, não existe sintomatologia associada ou esta é pouco específica. Os subtipos histológicos de carcinoma epitelial do ovário mais frequentes são os subtipos seroso e endometrióide, os menos frequentes são o subtipo de células claras e o mucinoso⁵.

Tem-se vindo a sugerir que mulheres com endometriose apresentam uma maior prevalência de neoplasias, entre elas, destaca-se o cancro do ovário⁶. Existem muitos estudos clínicos que descrevem a coexistência de endometriose e neoplasia epitelial do ovário, especialmente dos subtipos endometrióide e de células claras. Estes dois subtipos histológicos distinguem-se dos restantes devido às suas características clínicas e carcinogénicas⁷. Os mecanismos pelos quais a endometriose e o carcinoma do ovário se relacionam estão ainda por esclarecer, não podendo ser reconhecida oficialmente como uma lesão precursora de cancro. No entanto, têm-se vindo a desenvolver vários trabalhos sobre fatores epidemiológicos,

histopatológicos e moleculares, que sugerem que a endometriose tem capacidade de transformação maligna⁸.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho passa por fazer uma revisão bibliográfica sobre associação entre endometriose e cancro do ovário, descrevendo os principais mecanismos, que poderão contribuir para o desenvolvimento maligno da endometriose.

MATERIAL E MÉTODOS

Neste trabalho realizou-se a revisão da literatura científica sobre os possíveis mecanismos, que poderão explicar o risco aumentado de neoplasias malignas do ovário nas mulheres com endometriose. A pesquisa bibliográfica foi efetuada na base de dados *MEDLINE (Pubmed)*, combinando as palavras-chave “*endometriosis*” e (“*ovarian cancer*” ou “*ovarian neoplasms*”). Os critérios de inclusão para a pesquisa bibliográfica foram: artigos publicados no período de 1 de janeiro de 2007 até 31 de dezembro de 2011, em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, excluindo-se estudos com nível de evidência científica V. Incluíram-se artigos adicionais considerados relevantes após a revisão das referências bibliográficas dos artigos previamente selecionados, independentemente do ano de publicação destes.

RESULTADOS

I) PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Obteve-se um total de 354 artigos, dos quais, após a leitura dos títulos e resumos foram selecionados 40 artigos (critérios de exclusão: nível de evidência V e tema abordado fora do âmbito do objetivo do trabalho). Dez artigos adicionais e considerados relevantes, que foram encontrados através da revisão das referências dos artigos previamente selecionados, foram também incluídos na revisão bibliográfica do trabalho, independentemente do ano de publicação destes. De um total de 50 artigos, 16 tinham nível de evidência I, 15 nível de evidência II, 4 nível de evidência III e 15 nível de evidência IV.

II) EPIDEMIOLOGIA

Existem padrões epidemiológicos comuns às duas doenças. Ambas possuem fatores etiopatogénicos em comum, como por exemplo lesão do epitélio de superfície do ovário, níveis elevados de gonadotrofinas, excesso de androgénios e deficiência de progesterona, inflamação crónica, predisposição familiar, fatores imunobiológicos, fatores de adesão celular e fatores angiogénicos. Fatores protetores, como contraceptivos orais, laqueação das trompas, histerectomia ou gravidez, e fatores de risco como menarca precoce e menopausa tardia, são também partilhados pelas duas doenças⁸.

Quer a prevalência de neoplasias do ovário parece ser maior em mulheres com endometriose associada do que na população geral, quer a prevalência de endometriose encontra-se aumentada em doentes com cancro do ovário, sendo que existem vários estudos realizados, que apoiam este facto⁹.

*Brinton LA et al.*¹⁰ realizaram a revisão de 20686 mulheres hospitalizadas e com alta com diagnóstico de endometriose entre 1969 e 1983 na Suécia, identificando-se 738 casos de neoplasias, dos quais 29 eram cancro do ovário, com um *Standardized Incidence Ratio* (SIR) de 1,9 para esta neoplasia. A incidência nas doentes com um seguimento igual ou superior a 10 anos acresceu para 2,5 e o maior risco de cancro foi detetado em mulheres com um maior número de anos de diagnóstico de endometriose (SIR 4,2).

*Borgfeldt C e Andolf E.*¹¹ por sua vez, analisaram uma coorte de 42217 mulheres com cisto ovárico, 17998 mulheres com cisto funcional e 28163 mulheres com endometriose, hospitalizadas entre 1969 e 1996 na Suécia e para cada caso fizeram corresponder 3 controlos. As mulheres com endometriose tinham um risco aumentado de 1,3 de cancro do ovário e a idade de diagnóstico de carcinoma do ovário foi significativamente mais baixa para os três grupos de mulheres quando comparadas com os grupos de controlo respetivos (cisto ovárico: 47,6 vs 54,1 anos; cisto funcional: 40,7 vs 49,1 anos; endometriose: 49,9 vs 51,5 anos; $p < 0,05$ para todas as comparações).

*Melin A et al.*¹² reviram registos clínicos de 63630 mulheres com hospitalização e alta com diagnóstico de endometriose, na Suécia de 1969 a 2002. Um número total de 3822 casos de cancro foram diagnosticados durante este período, tendo excluído os casos diagnosticados no primeiro ano de seguimento. Este número total de casos de cancro não demonstrou um risco acrescido em relação à população geral (SIR 1.01), mas quando analisado particularmente, o risco de cancro do ovário estava elevado neste grupo de doentes (SIR 1.37).

No Japão têm-se vindo a realizar vários estudos com o mesmo objetivo de encontrar uma associação entre endometriose e o risco de cancro do ovário, visto que o número de casos de cancro do ovário nesta população tem vindo a aumentar¹³⁻¹⁵. *Kobayashi H et al.*¹⁵ realizaram um estudo coorte com seguimento de 17 anos, onde foram incluídas 6398 mulheres com diagnóstico de endometriomas ováricos e realizaram a avaliação do risco de cancro do ovário. Durante o seguimento, 46 mulheres desenvolveram neoplasia maligna ovárica (SIR 8,95). Este risco aumentou à medida que o diagnóstico de endometriose foi mais tardio (SIR 13.2 em mulheres com idade igual ou superior a 50 anos). Com este estudo estabeleceu-se uma incidência estimada de carcinoma do ovário associado a endometriose de 0,72%. *Kobayashi H et al.*¹³, mais tarde, tentaram definir fatores de risco de cancro do ovário na população Japonesa com endometriomas ováricos no estudo referido anteriormente, ficando demonstrado que 39% dos casos de carcinoma eram histologicamente de células claras e 35% eram endometrióides. Por análise multivariável, demonstrou-se que o tamanho dos endometriomas igual ou superior a 9cm e idade pós-menopáusia eram fatores preditivos independentes de desenvolver cancro de ovário em mulheres com endometriomas ováricos. *Kawagushi R et al.*¹⁴ analisaram 18 mulheres com carcinoma do ovário e história de endometrioma. Estas pacientes eram na maioria (78%) pré-menopausicas, com uma idade média de 45,2 anos, sendo que 62% dos casos eram carcinomas de células claras. Demonstraram intervalos de latência longos de desenvolvimento de cancro (média de 4,6 anos), sendo que as mulheres mais velhas tiveram intervalos de latência mais curtos (média de 1 ano).

Outro estudo que sugere a transformação maligna da endometriose foi o efetuado por *Valenzuela P et al.*¹⁶, no qual reviram retrospectivamente 22 casos de carcinoma ovárico, dos quais 3 casos tinham endometriose coexistente.

No estudo de *Nagle C et al.*¹⁷, foi realizada uma análise comparativa de fatores de risco de cancro do ovário endometrióide e de células claras, tendo-se encontrado um maior risco de cancro endometrióide (*Odds Ratio*, OR 2,2) e de carcinoma de células claras (OR 3,0), quando associados a endometriose.

Mais recentemente, *Aris A.*¹⁸ estudou a incidência de endometriose e cancro do ovário, num grupo de mulheres no Canadá, com diagnóstico de endometriose entre 1997 e 2006. De 2854 mulheres, 2521 tinham endometriose, 292 tinham cancro do ovário e 41 tinham ambas as doenças. A idade média de diagnóstico de endometriose foi 40 anos, de cancro do ovário foi 53.9 anos e de cancro do ovário associado a endometriose foi 48.3 anos, sugerindo que esta última patologia tem um início mais precoce, relativamente a casos de cancro não associados a endometriose. O risco de uma mulher com endometriose desenvolver cancro do ovário foi estimado de 1,6. O subtipo histológico mais frequentemente encontrado no grupo das mulheres com carcinoma do ovário associado a endometriose foi o endometrióide (24.4%) e de células claras (21.9%), sendo que no grupo de mulheres com carcinoma do ovário não associado a endometriose, o subtipo mais frequente foi o seroso (44.5%). *Kondi-Pafiti A et al.*¹⁹ realizaram um estudo retrospectivo de 17 casos de carcinomas do ovário associados a endometriose, sendo que 10 casos (58.8%) eram de células claras, 6 casos (35.3%) eram endometrióides e 1 caso (5.9%) era seroso. Encontraram endometriose típica associada em 8 casos (47%) e em 9 casos encontraram áreas fibróticas ou císticas infiltradas por macrófagos e estroma semelhante ao endometrial, sugerindo endometriose.

III) FACTORES PROGNÓSTICOS

Vários estudos sobre fatores prognósticos relacionados com o cancro do ovário associado a endometriose têm vindo a sugerir a relação destas duas patologias²⁰⁻²². No estudo retrospectivo de *Kumar S et al.*²¹ ficou evidente que casos de cancro do ovário associados a endometriose, apresentam-se, aquando do diagnóstico, em estadios mais precoces, com lesões de menor grau de diferenciação, os subtipos histológicos mais frequentes são o carcinoma de células claras e o carcinoma endometrióide, atingindo maioritariamente mulheres numa faixa etária mais jovem, estando normalmente associados a uma melhor sobrevida. *Melin A et al.*²² investigaram se a sobrevida após o diagnóstico de cancro difere entre mulheres com endometriose diagnosticada previamente e mulheres sem diagnóstico de endometriose. Uma coorte de 4278 mulheres com cancro e endometriose foi comparada com um grupo de 41831 mulheres sem endometriose, tendo-se verificado uma melhor taxa de sobrevida no grupo de mulheres com endometriose e cancro, especificamente, cancro de mama e ovário.

IV) ANTIGÉNIO DO CANCRO 125 (*Cancer Antigen 125, CA125*)

O CA125 é um biomarcador comum quer para o cancro do ovário, quer para a endometriose, podendo ser útil na monitorização da atividade destas duas diferentes entidades patológicas. *Kobayashi H et al.*²³ realizaram um estudo em que a amostra populacional se dividiu em dois grupos com base nos valores de CA125 apresentados antes do diagnóstico de carcinoma do ovário: 47% dos casos de carcinoma do ovário não seroso desenvolveram-se em mulheres com valores de CA125 pré-diagnóstico (média de 3,8 anos) ligeiramente elevados (entre 35 e 65 U/ml); 75% dos casos de carcinoma do ovário seroso tinham níveis de CA125 pré-diagnóstico (média de 1,4 anos) normais (< 35 U/ml). O nível sérico de CA125 pode estar ligeiramente aumentado alguns anos antes do diagnóstico de cancro do ovário, principalmente nos subtipos não serosos, que são aqueles mais vezes associados a endometriose. Este facto sugere que os carcinomas não serosos apresentam um desenvolvimento mais lento do que os

serosos. No entanto ainda não existe um consenso sobre o ponto de corte, a partir do qual o CA125 se torna discriminativo para malignidade.

*Lim M et al.*²⁴ realizaram uma análise retrospectiva multicêntrica sobre a sintomatologia de apresentação inicial de carcinomas do ovário endometrióides associados ou não a endometriose, analisando-se também os níveis de CA125 pré-tratamento. A média de CA125 nos casos de carcinoma endometrióides associados a endometriose foi 128,0 U/ml e nos casos não associados a endometriose foi 69,0 U/ml.

No estudo de *He RH et al.*²⁵ são comparadas 41 mulheres com doenças ginecológicas benignas, que apresentavam níveis aumentados de CA125, com um grupo de 71 mulheres com carcinoma do ovário. Todas as mulheres com doença benigna apresentavam valores de CA125 elevados, mas menores que nos casos de carcinoma do ovário (43,9% dos casos de doença benigna correspondiam a endometriose), ficando sugerido o papel do CA125 como marcador de progressão maligna de doença benigna ginecológica, como é o caso da endometriose. Pode ser útil a determinação do CA125 pré-cirúrgico para discriminar massas pélvicas benignas de malignas.

V) ATÍPIA

*Sampson JA.*²⁶ foi o pioneiro a documentar a evidência histopatológica de que o cancro do ovário pode surgir da transformação maligna da endometriose e sugeriu três critérios histológicos:

- 1) Coexistência de carcinoma e endometriose no mesmo local;
- 2) Documentação de uma relação histológica entre ambos, ou seja, o carcinoma deve ser visto a emergir da endometriose;
- 3) Exclusão de um tumor maligno secundário noutra local.

Mais tarde, *Scott RB.*²⁷ sugeriu um quarto critério que requer a demonstração morfológica de continuidade entre a endometriose com critérios de benignidade e o tecido maligno.

Apesar de só um pequeno número de carcinomas do ovário preencherem estes critérios, seria a partir do estabelecimento deles que se ponderaria a hipótese de o cancro de ovário ser resultado da transformação maligna da endometriose. À semelhança do endométrio, o tecido endometrióide também pode apresentar áreas de hiperplasia e atipia citológica, sendo que estas duas alterações histológicas classificam a endometriose como atípica, ou seja, um tecido de transição entre endometriose benigna e carcinoma. Esta atipia é mais frequente em lesões de endometriose que coexistem com neoplasias malignas do ovário, do que em casos de endometriomas ováricos benignos solitários^{28, 29}.

*LaGrenada A e Silverberg SG.*³⁰ foram os primeiros a documentar uma série de 5 tumores malignos ováricos (3 de células claras e 2 endometrióides) com continuidade histológica com regiões de endometriose atípica. *Bedaiwy MA et al.*³¹ reviram as amostras histológicas de 6 casos de endometriose com alterações histológicas e citológicas compatíveis com atipia. Além das glândulas e estroma semelhantes ao tecido endometrial, que caracterizam a endometriose, observaram também padrões de atipia no epitélio das lesões de todos os casos. As características de atipia citológica encontradas foram estratificação nuclear, hiperchromatismo e pleomorfismo e as alterações histológicas atípicas documentadas foram padrão glandular complexo, formações papilares e corpos psamomatosos, ficando assim evidente a possibilidade de que as lesões da endometriose podem desenvolver-se num padrão atípico e estar na origem da sua transformação maligna em carcinoma do ovário.

Dados estes factos, acredita-se que a endometriose com critérios de atipia cito-histológica é uma lesão de transição entre endometriose benigna e carcinoma, podendo ser encarada como lesão precursora de cancro.

VI) ALTERAÇÕES GENÉTICAS

As células malignas são caracterizadas por mecanismos de instabilidade genética e várias alterações a este nível têm sido documentadas no possível processo de transformação maligna da endometriose^{28, 29}. Estas alterações podem ser divididas em três grupos distintos:

- 1) Eventos comuns à endometriose e cancro, sugerindo um desenvolvimento maligno da endometriose;
- 2) Eventos tardios, comuns e universais entre lesões malignas e não específicas de carcinoma do ovário associado a endometriose, incluindo ativação de oncogenes e inativação de genes supressores tumorais;
- 3) Eventos específicos de transformação maligna da endometriose, levando ao desenvolvimento de carcinomas do ovário do tipo endometrióide e de células claras.

VI a) Perda de heterozigotia (Loss of Heterozigosity, LOH) e instabilidade genética

LOH é um processo de perda alélica, que geralmente indica regiões de inativação de genes supressores tumorais, processo importante para o desenvolvimento de tumores malignos e suas lesões precursoras^{28, 32}. Acredita-se que as células de tecidos endometrióticos, em estádios precoces, poderiam sofrer alterações genéticas seguidas de mutações somáticas, ativação de oncogenes ou inativação de genes supressores tumorais (o chamado “second hit”), colocando-se a hipótese de que os cistos endometrióticos podem ser acometidos por eventos LOH⁷.

*Yamamoto S et al.*³² estudaram padrões de LOH em carcinomas do ovário, 20 casos associados a endometriose e 14 casos associados a adenofibromas de células claras. A frequência de eventos LOH no primeiro grupo foi 38 % e no segundo foi 35%, sendo os *loci* mais vezes afectados os 3p, 5q e 11 q.

*Xu B et al.*³³ examinaram 12 amostras de carcinoma do ovário associado a endometriose e 12 amostras de endometriose ovárica solitária, sendo que detetaram 31 eventos LOH no primeiro grupo e 8 eventos LOH no segundo grupo. Dos 31 eventos do primeiro grupo, 18 foram encontrados só nas células malignas e 13 nas células malignas, nas células de transição e

nas células endometrióticas. Os *loci* mais vezes afetados foram 9p, 10q, 13q. O estudo sugeriu que a acumulação de eventos LOH em certos *loci* pode estar envolvida na transformação maligna da endometriose, ficando também documentados dois tipos de padrões de eventos LOH: eventos que ocorrem só nas células malignas, sugerindo que existem deleções de ácido desoxirribonucleico (*deoxyribonucleic acid*, DNA) na transformação maligna da endometriose ou eventos que ocorrem em todos os tecidos (maligno, transição e endometriose), sugerindo que a endometriose e carcinoma desenvolvem-se a partir do mesmo clone celular.

VI b) Mutações do gene homólogo do fosfato e da tensina (*Phosphatase and Tensin homolog, PTEN*)

Eventos LOH no locus 10q23.3 estão associados a mutações do gene supressor tumoral localizado nesse locus (gene PTEN), sendo esta mutação frequentemente encontrada em endometriose e carcinomas do endométrio e do ovário²⁸.

*Sato N et al.*³⁴ documentaram eventos LOH no locus 10q23.3 em 56,5% de cistos endometrióticos do ovário, em 42,1% de carcinomas endometrióides e em 27,3% de carcinomas de células claras do ovário, identificando-se mutações somáticas do gene PTEN em 20,6% dos cistos, em 20% de carcinomas endometrióides e em 8,3% de carcinomas de células claras, sugerindo que a mutação do gene PTEN é um evento precoce no processo de transformação maligna da endometriose.

VI c) Mutações do gene da proteína tumoral 53 (*Tumoral Protein 53, TP53*)

O evento genético mais frequentemente observado no desenvolvimento do carcinoma do ovário é a mutação do gene supressor tumoral TP53 (no cromossoma 17), que codifica a proteína nuclear p53²⁸. Apesar de esta alteração genética ser raramente documentada na endometriose benigna, esta é muitas vezes associada a endometriose com atipia ou carcinomas do ovário endometrióides ou de células claras, sendo a frequência desta alteração genética, nos casos de cancro do ovário associada a endometriose, 40-50%²⁹. *Akahane T et al.*³⁵ avaliaram a

mutação de p53 em 7 casos de endometriose isolada, em 13 casos de carcinoma de células claras associado a endometriose e 9 casos de carcinoma endometrióide associado a endometriose. A mutação do p53 foi encontrada em 30,8% dos casos de cancro de células claras do ovário.

VI d) Mutação do gene do domínio 1A interactivo rico em AT (*AT-rich interactive domain 1A, ARID1A*)

Wiegand KC et al.³⁶, muito recentemente, sugeriram o envolvimento de mutações do gene ARID1A no processo de transformação maligna da endometriose. Este gene é supressor tumoral e codifica a proteína BAF250a envolvida num complexo proteico com função de regulação de vários processos a nível celular, tais como diferenciação, proliferação, reparação de DNA ou supressão tumoral. Neste estudo foram encontradas mutações deste gene em 46% dos casos de carcinomas de células claras e em 30% dos casos de carcinomas endometrióides do ovário, sendo que a análise da expressão do BAF250a mostrou uma forte relação entre a perda de expressão desta proteína e a presença de mutações do ARID1A em cancro do ovário e lesões de endometriose atípica contíguas com a neoplasia maligna. Estes resultados apoiam a hipótese de que mutações inativadoras do gene ARID1A podem ter um papel importante na transformação maligna de lesões de endometriose, na sua fase mais precoce.

VI e) Mutação do gene da cinase do fosfatidilinositol 3 catalítica alfa (*phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha, PIK3CA*)

Yamamoto S et al.³⁷ tentaram esclarecer se a mutação do gene PIK3CA estaria relacionada com o processo de desenvolvimento do carcinoma de células claras do ovário associado a endometriose. Este gene está relacionado com a regulação de processos celulares como crescimento, proliferação, motilidade, diferenciação e angiogénese, sendo que o aumento da sua atividade já foi documentado em vários tipos de neoplasias (cólon, cérebro, estômago, mama, ovário, etc.). Foram detetadas mutações deste gene em 43% dos carcinomas de células

claras e em 90% dos casos de endometriose associada a cancro, sugerindo que esta mutação poderá estar associada à transformação maligna de endometriose em fases precoces do desenvolvimento tumoral.

VI d) Outras mutações genéticas

Existem ainda outros trabalhos³⁸⁻⁴⁰ que sugerem o envolvimento de mutações de outros genes, também eles com funções na regulação celular de lesões endometrióticas que poderão corresponder a outras vias de malignização da endometriose e sua transformação em carcinoma do ovário.

VII) FERRO E STRESS OXIDATIVO

As espécies reativas de oxigénio induzidas pelo ferro podem ter um papel na via de carcinogénese de certos tumores ováricos através três processos⁴¹:

- 1) Aumento do stress oxidativo, que leva a alterações a nível genético, contribuindo para a evolução carcinogénica da endometriose;
- 2) Ativação de vias anti-apoptóticas, contribuindo para a promoção da transformação maligna da endometriose;
- 3) Criação de um ambiente que promove um crescimento celular sustentado, angiogénese, e invasão, por mecanismos dependentes ou não de fatores hormonais, promovendo a progressão e metastização tumoral.

Vários estudos^{7, 42-44} também propuseram que o carcinoma do ovário dos subtipos seroso, endometrióide e de células claras partilham um processo patogénico comum, que é o stress oxidativo induzido por ferro, devido ao processo de menstruação retrógrada, que se acredita ser uma das explicações para a etiopatogenia da endometriose. As coleções de sangue contidas nos endometriomas ováricos, e o seu conteúdo rico em ferro livre e espécies reativas de oxigénio, exporiam o epitélio dos endometriomas a processos de stress oxidativo, podendo levar a

alterações a nível genético, explicando como lesões de endometriose ovárica poderiam sofrer um processo de malignização.

*Yamaguchi K et al.*⁴⁵ encontraram níveis de concentração de ferro livre em cistos endometrióticos do ovário significativamente superiores, comparativamente com cistos não endometrióticos. As concentrações de desidrogénase láctica (marcador de lesão tecidual), potencial anti-oxidante (representa a capacidade anti-oxidante), peroxidase lipídica (marcador de stress oxidativo), hidroxil-2'-deoxiguanosina (marcador de lesão oxidativa do DNA) também se encontravam aumentadas nos cistos ováricos com endometriose. Perante análise *in vitro*, confirmaram também a hipótese de que estes cistos produziam mais espécies reativas de oxigénio e poderiam estar na origem de mutações genéticas indutoras de carcinoma ovárico.

VIII) INFLAMAÇÃO

Na endometriose ocorre uma reação inflamatória local com aumento da concentração de células inflamatórias e citocinas, que podem constituir uma via de ligação entre a endometriose e a neoplasia maligna do ovário. Sabe-se que o principal componente na endometriose é a inflamação e coloca-se a hipótese de este processo poder também contribuir para o seu desenvolvimento maligno através da promoção da angiogénese, proliferação celular, inibição da apoptose e produção de espécies reativas de oxigénio²⁸.

Várias citocinas pró-inflamatórias parecem ter um papel importante nos processos de desenvolvimento da endometriose e carcinoma do ovário. *Meng Q et al.*⁴⁶ tentaram determinar marcadores moleculares comuns entre endometriose e carcinoma do ovário, sendo que as amostras analisadas revelaram níveis significativamente aumentados de factor de crescimento de transformação (*transforming growth factor*, TGF) - β 1, ciclooxigenase (COX) -2 e factor de crescimento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), substâncias pró-inflamatórias implicadas na etiologia de várias neoplasias. Além destas, também se encontraram níveis aumentados de recetor do estrogénio (*estrogen receptor*, ER) -1 α , recetor do androgénio (*androgen receptor*, AR) e aromatase e níveis diminuídos de recetor da progesterona

(*progesteron receptor*, PR). O estrogénio induz prostaglandina (PG) -E2, através do aumento da expressão da COX-2, que estimula a aromatase (enzima que transforma androtenediona em estrona e estradiol), criando-se uma retroação positiva inflamatória/hormonal, que por sua vez, promove o desenvolvimento da endometriose e a sua transformação maligna.

A interleucina (IL) -1 é uma citocina pró-inflamatória que pode contribuir para o estabelecimento e progressão da endometriose, podendo favorecer a transformação maligna desta. *Keita M et al.*⁴⁷ estudaram o nível de expressão do sistema de ligandos da IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA) em células de endometriose e cancro do ovário, ficando demonstrada a sua expressão em todos os casos de cancro do ovário associados a endometriose e em células do endométrio; no entanto, as células do carcinoma endometrióide revelaram uma diminuição da expressão de IL-RA, sugerindo tratar-se de uma via protetora contra o efeito carcinogénico de IL-1. Mais tarde, a mesma equipa de investigadores⁴⁸, pesquisaram a expressão de recetores da IL-1 (IL-RI, transdutor de sinal de IL-1, e IL-RII, inibidor específico de IL-1) em células de carcinoma do ovário, comparando com células endometriais. Demonstraram que as células endometrióides tinham diminuição da expressão de IL-RII e que todos os subtipos de células do carcinoma do ovário expressavam valores aumentados de IL-RI, sustentando assim a hipótese de que o IL-RII tem uma ação protetora contra os efeitos de IL-1.

Furuya M et al.^{49, 50} realizaram dois estudos sobre o papel do microambiente inflamatório, mais especificamente das quimiocinas CXC e seus recetores, no desenvolvimento do cancro do ovário associado a endometriose, demonstrando que estas quimiocinas podem contribuir para a progressão da endometriose e carcinoma do ovário, através da promoção de um ambiente pró-inflamatório propício para o processo de transformação maligna.

IX) HORMONAS ESTERÓIDES

O estrogénio está associado a maior risco de carcinoma da mama, endométrio e ovário, sendo que a enzima principal envolvida na sua síntese é a aromatase, cuja expressão pode estar também aumentada nestas neoplasias. Existem substâncias pró-inflamatórias, que parecem estar envolvidas na produção local de estrogénios, promovendo o crescimento tumoral⁶. *Meng Q et al.*⁴⁶ partilham também esta opinião e encontraram níveis elevados de ER-1 α , AR e aromatase e níveis diminuídos de PR em tecidos de endometriose e cancro do ovário. Fica assim sugerido a papel das hormonas sexuais, principalmente dos androgénios e estrogénios, no desenvolvimento do cancro do ovário e o papel protetor da progesterona.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A endometriose, que é uma doença benigna, parece ter potencial de transformação maligna com base em informação obtida de estudos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, realizados desde a primeira descrição da doença. A hipótese de que a endometriose se associa a um maior risco de neoplasia do ovário, nomeadamente dos subtipos endometrióide e de células claras, é colocada por vários autores, permanecendo ainda não totalmente esclarecido o mecanismo exato envolvido neste processo de carcinogénese. A ideia de que a endometriose é precursora de carcinoma do ovário surgiu em primeiro lugar da observação de casos de endometriose atípica com evidência de transição histológica de tecido benigno para maligno, como proposto por *Sampson* e *Scott*. A evidência, que sustenta esta hipótese, assenta em bases moleculares, genéticas e cito-histológicas.

Os estudos epidemiológicos e prognósticos demonstraram que este tipo de carcinomas, associados a endometriose, parecem ter um diagnóstico em fases mais precoces do seu desenvolvimento, são normalmente lesões de menor grau histológico, que atingem preferencialmente mulheres mais jovens, estando associados a uma melhor sobrevida. A nível da história natural da doença, valores elevados de CA125 são encontrados não só nas mulheres com carcinoma do ovário, mas também em casos de doença ginecológica benigna. No caso da

endometriose, que pode cursar com níveis de CA125 acima do limite superior da normalidade, níveis que se elevam francamente acima deste limiar geralmente acompanham a progressão desta entidade para lesão maligna. Fica assim sugerido o papel do CA125 como marcador de progressão oncológica da endometriose.

É um facto aceite que a instabilidade genética e alterações a este nível desempenham um importante papel na carcinogénese humana. Acredita-se que o desenvolvimento de muitos carcinomas é resultado de um processo com várias etapas, que envolvem uma série de eventos com acumulação de erros genéticos e consequente evolução clonal de células malignas. O carcinoma do ovário e endometriose partilham alguns destes mecanismos genéticos, que podem desencadear um processo de instabilidade genética, tais como: desativação alélica de genes supressores tumorais, alteração de enzimas reparadoras de DNA e aumento da atividade de oncogenes. São vários os estudos que apoiam a mutação genética e fenómenos de LOH como estando na origem do processo de transformação maligna da endometriose.

Quanto aos estudos sobre o stress oxidativo, o carcinoma do ovário com génese na endometriose parece sofrer de um processo de carcinogénese induzido pelo ferro. Este, na sua forma livre ou catalítica, promove a produção de espécies reativas de oxigénio que, consequentemente, induzem o stress oxidativo, desencadeando um processo de carcinogénese. Os estudos apresentados sugerem que o epitélio dos cistos endometrióticos encontra-se exposto ao sangue proveniente da menstruação retrógrada, cuja concentração de ferro livre é elevada e se associa a marcadores de stress oxidativo e lesão tecidual, fenómenos de mutação genética e consequente transformação maligna da endometriose.

Em relação ao processo inflamatório, os estudos apresentados parecem sugerir que existem citocinas pró-inflamatórias, que além de serem marcadores inflamatórias, são também marcadores de malignidade. Substâncias como o TGF- β , COX-2 e VEGF, que parecem estar aumentadas nas lesões endometrióticas, contribuem para uma diminuição da diferenciação celular, inibição da apoptose, aumento da proliferação celular e indução da angiogénese, detendo um papel crítico na implantação e infiltração do endométrio ectópico e na invasão e

metástase de células tumorais ováricas. A par deste sistema inflamatório, parece haver uma modulação a nível hormonal, sendo o hiperestrogenismo, um fator primordial no processo de carcinogénese da endometriose. Sabe-se que os estrogénios intervêm também nos mediadores inflamatórios, tendo ficado demonstrada a simbiose entre hiperestrogenismo e inflamação.

Perante os resultados demonstrados ao longo deste trabalho, parece que existem vários fatores etiopatogénicos que parecem justificar a razão pela qual mulheres com endometriose parecem ter um risco aumentado de cancro do ovário. As teorias do stress oxidativo induzido pelo ferro livre, associadas a processos de inflamação e hiperestrogenismo são possíveis elos de ligação entre estas duas patologias, mas continua a haver uma lacuna grande de informação definitiva sobre esta associação, parecendo tratar-se de um processo multifatorial, sendo necessária a realização de mais e maiores estudos no sentido de esclarecer esta questão.

Dada a elevada prevalência da endometriose e a elevada mortalidade do carcinoma do ovário, a demonstração da associação entre estas duas patologias tem implicações importantes a nível da conduta clínica, uma vez que poderá ter interesse para o estabelecimento de novos meios de prevenção, vigilância clínica e terapêutica de lesões com potencial maligno, como é o caso da endometriose.

AGRADECIMENTOS

À Prof. Doutora Antónia Costa pela
orientação, disponibilidade e apoio na
elaboração da presente tese.

À minha família e amigos, pelo apoio
nos momentos mais decisivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-99. Epub 2004/11/16.
2. Bulun SE. Endometriosis. *The New England journal of medicine*. 2009;360(3):268-79. Epub 2009/01/16.
3. Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *ISRN obstetrics and gynecology*. 2011;2011:140310. Epub 2011/07/27.
4. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(3):183-203. Epub 2011/04/28.
5. Ricciardelli C, Oehler MK. Diverse molecular pathways in ovarian cancer and their clinical significance. *Maturitas*. 2009;62(3):270-5. Epub 2009/02/06.
6. Vlahos NF, Economopoulos KP, Fotiou S. Endometriosis, in vitro fertilisation and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2010;24(1):39-50. Epub 2009/09/08.
7. Kobayashi H, Kajiwara H, Kanayama S, Yamada Y, Furukawa N, Noguchi T, et al. Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary (review). *Oncology reports*. 2009;22(2):233-40. Epub 2009/07/07.
8. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):1559-70. Epub 2008/11/11.
9. Kobayashi H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology*. 2009;14(5):378-82. Epub 2009/10/27.
10. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;176(3):572-9. Epub 1997/03/01.

11. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(4):395-400. Epub 2004/03/10.
12. Melin A, Sparen P, Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007;22(11):3021-6. Epub 2007/09/15.
13. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, et al. Ovarian endometrioma--risks factors of ovarian cancer development. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2008;138(2):187-93. Epub 2007/12/29.
14. Kawaguchi R, Tsuji Y, Haruta S, Kanayama S, Sakata M, Yamada Y, et al. Clinicopathologic features of ovarian cancer in patients with ovarian endometrioma. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2008;34(5):872-7. Epub 2008/10/07.
15. Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, Imai M, Takakura K, Kuromaki T, et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(1):37-43. Epub 2007/02/13.
16. Valenzuela P, Ramos P, Redondo S, Cabrera Y, Alvarez I, Ruiz A. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2007;134(1):83-6. Epub 2006/07/18.
17. Nagle CM, Olsen CM, Webb PM, Jordan SJ, Whiteman DC, Green AC. Endometrioid and clear cell ovarian cancers: a comparative analysis of risk factors. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2008;44(16):2477-84. Epub 2008/08/19.
18. Aris A. Endometriosis-associated ovarian cancer: A ten-year cohort study of women living in the Estrie Region of Quebec, Canada. *Journal of ovarian research*. 2010;3:2. Epub 2010/03/09.

19. Kondi-Pafiti A, Papakonstantinou E, Iavazzo C, Grigoriadis C, Salakos N, Gregoriou O. Clinicopathological characteristics of ovarian carcinomas associated with endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;285(2):479-83. Epub 2011/07/01.
20. Orezza JP, Russell AH, Oliva E, Del Carmen MG, Eichhorn J, Fuller AF. Prognostic implication of endometriosis in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecologic oncology*. 2008;110(3):336-44. Epub 2008/07/22.
21. Kumar S, Munkarah A, Arabi H, Bandyopadhyay S, Semaan A, Hayek K, et al. Prognostic analysis of ovarian cancer associated with endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(1):63 e1-7. Epub 2010/11/16.
22. Melin A, Lundholm C, Malki N, Swahn ML, Sparen P, Bergqvist A. Endometriosis as a prognostic factor for cancer survival. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2011;129(4):948-55. Epub 2010/10/16.
23. Kobayashi H, Ooi H, Yamada Y, Sakata M, Kawaguchi R, Kanayama S, et al. Serum CA125 level before the development of ovarian cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2007;99(2):95-9. Epub 2007/07/24.
24. Lim MC, Chun KC, Shin SJ, Lee IH, Lim KT, Cho CH, et al. Clinical presentation of endometrioid epithelial ovarian cancer with concurrent endometriosis: a multicenter retrospective study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(2):398-404. Epub 2010/01/21.
25. He RH, Yao WM, Wu LY, Mao YY. Highly elevated serum CA-125 levels in patients with non-malignant gynecological diseases. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;283 Suppl 1:107-10. Epub 2010/11/12.
26. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg*. 1925;10(1):1-72.

27. Scott RB. MALIGNANT CHANGES IN ENDOMETRIOSIS. *Obstetrics and gynecology*. 1953;2(3):283-9.
28. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecologic oncology*. 2012;124(1):164-9. Epub 2011/10/29.
29. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology*. 2009;14(5):383-91. Epub 2009/10/27.
30. LaGrenade A, Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. *Human pathology*. 1988;19(9):1080-4. Epub 1988/09/01.
31. Bedaiwy MA, Hussein MR, Biscotti C, Falcone T. Pelvic endometriosis is rarely associated with ovarian borderline tumours, cytologic and architectural atypia: a clinicopathologic study. *Pathology oncology research : POR*. 2009;15(1):81-8. Epub 2008/06/26.
32. Yamamoto S, Tsuda H, Suzuki K, Takano M, Tamai S, Matsubara O. An allelotype analysis indicating the presence of two distinct ovarian clear-cell carcinogenic pathways: endometriosis-associated pathway vs. clear-cell adenofibroma-associated pathway. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2009;455(3):261-70. Epub 2009/08/06.
33. Xu B, Hamada S, Kusuki I, Itoh R, Kitawaki J. Possible involvement of loss of heterozygosity in malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecologic oncology*. 2011;120(2):239-46. Epub 2010/12/07.
34. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer research*. 2000;60(24):7052-6. Epub 2001/01/13.

35. Akahane T, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nagatsuka M, Okai T. The role of p53 mutation in the carcinomas arising from endometriosis. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2007;26(3):345-51. Epub 2007/06/22.
36. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *The New England journal of medicine*. 2010;363(16):1532-43. Epub 2010/10/15.
37. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Iwaya K, Tamai S, Matsubara O. PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *The Journal of pathology*. 2011;225(2):189-94. Epub 2011/07/08.
38. Zafrakas M, Tarlatzis BC, Streichert T, Pournaropoulos F, Wolfle U, Smeets SJ, et al. Genome-wide microarray gene expression, array-CGH analysis, and telomerase activity in advanced ovarian endometriosis: a high degree of differentiation rather than malignant potential. *International journal of molecular medicine*. 2008;21(3):335-44. Epub 2008/02/22.
39. Banz C, Ungethuen U, Kuban RJ, Diedrich K, Lengyel E, Hornung D. The molecular signature of endometriosis-associated endometrioid ovarian cancer differs significantly from endometriosis-independent endometrioid ovarian cancer. *Fertility and sterility*. 2010;94(4):1212-7. Epub 2009/08/01.
40. Yamamoto S, Tsuda H, Miyai K, Takano M, Tamai S, Matsubara O. Cumulative alterations of p27-related cell-cycle regulators in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *Histopathology*. 2010;56(6):740-9. Epub 2010/06/16.
41. Yamada Y, Shigetomi H, Onogi A, Haruta S, Kawaguchi R, Yoshida S, et al. Redox-active iron-induced oxidative stress in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(7):1200-7. Epub 2011/09/03.
42. Kobayashi H, Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecological endocrinology : the official*

journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2009;25(1):39-52. Epub 2009/01/24.

43. Mandai M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J, Konishi I. Ovarian clear cell carcinoma as a stress-responsive cancer: influence of the microenvironment on the carcinogenesis and cancer phenotype. *Cancer letters*. 2011;310(2):129-33. Epub 2011/08/02.

44. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Vigano P, Buggio L, Bolis G, et al. The 'incessant menstruation' hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2011;26(9):2262-73. Epub 2011/07/05.

45. Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, Hamanishi J, Higuchi T, Takakura K, et al. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(1):32-40. Epub 2008/01/04.

46. Meng Q, Sun W, Jiang J, Fletcher NM, Diamond MP, Saed GM. Identification of common mechanisms between endometriosis and ovarian cancer. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2011;28(10):917-23. Epub 2011/05/27.

47. Keita M, Bessette P, Pelmus M, Ainmelk Y, Aris A. Expression of interleukin-1 (IL-1) ligands system in the most common endometriosis-associated ovarian cancer subtypes. *Journal of ovarian research*. 2010;3:3. Epub 2010/02/26.

48. Keita M, AinMelk Y, Pelmus M, Bessette P, Aris A. Endometrioid ovarian cancer and endometriotic cells exhibit the same alteration in the expression of interleukin-1 receptor II: to a link between endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2011;37(2):99-107. Epub 2010/11/19.

49. Furuya M, Suyama T, Usui H, Kasuya Y, Nishiyama M, Tanaka N, et al. Up-regulation of CXC chemokines and their receptors: implications for proinflammatory microenvironments of ovarian carcinomas and endometriosis. *Human pathology*. 2007;38(11):1676-87. Epub 2007/08/21.

50. Furuya M, Yoneyama T, Miyagi E, Tanaka R, Nagahama K, Miyagi Y, et al. Differential expression patterns of CXCR3 variants and corresponding CXC chemokines in clear cell ovarian cancers and endometriosis. *Gynecologic oncology*. 2011;122(3):648-55. Epub 2011/06/21.

APÊNDICES

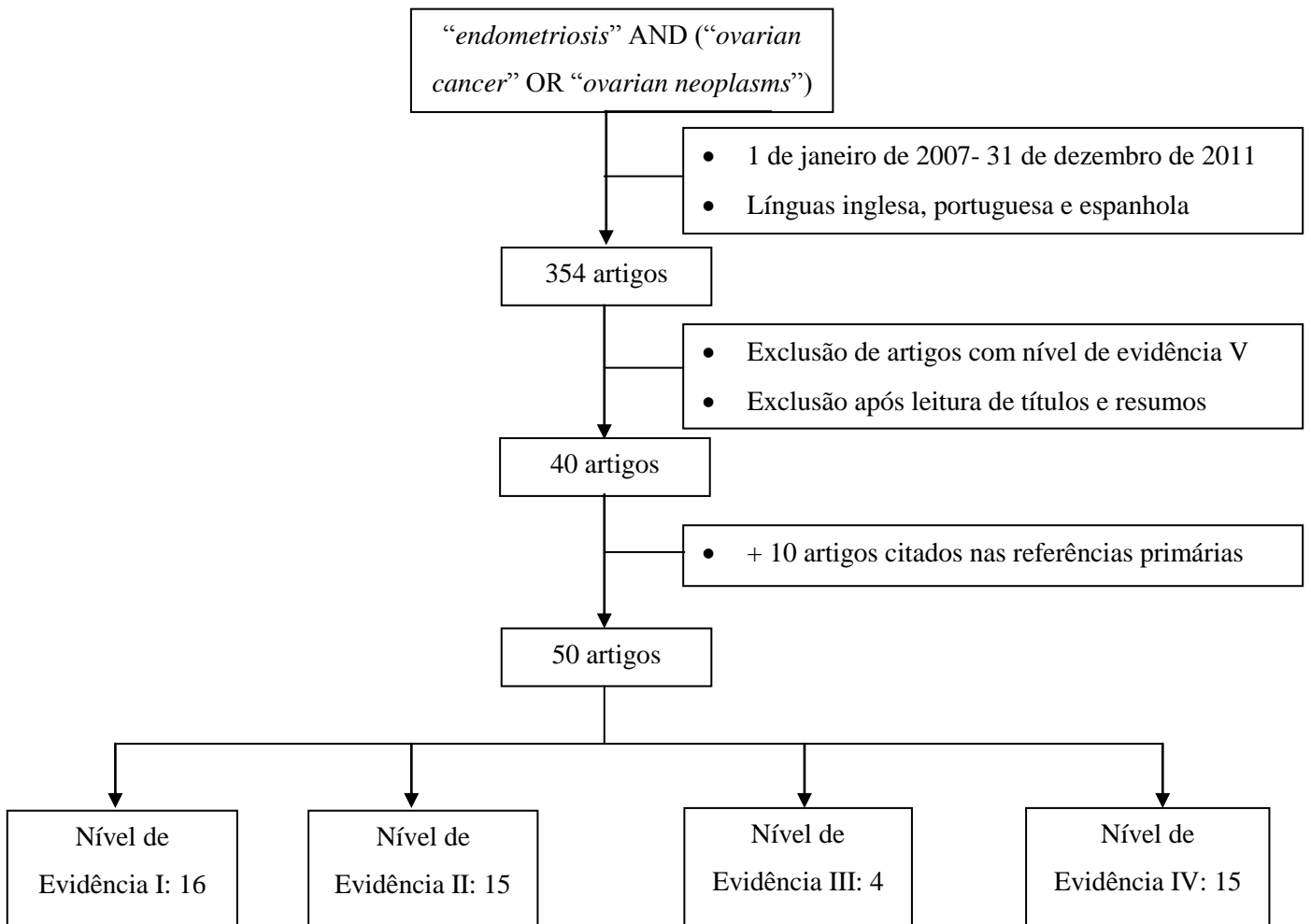


Figura 1. Representação esquemática dos resultados da pesquisa bibliográfica

Quadro I. Resumo dos artigos por ordem de referência no texto

Autores (ano)	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Amostra	Objetivo	Parâmetros Avaliados	Resultados	Limitações
<i>Brinton L, et al. (1997)</i> ¹⁰	Coorte retrospectivo	II	<ul style="list-style-type: none"> 20686 mulheres com ENDO 	Determinar o risco de cancro após o diagnóstico de ENDO efetuado durante hospitalização	<ul style="list-style-type: none"> Risco de cancro em mulheres com ENDO 	<p>Risco de cancro (SIR, 95% IC):</p> <ul style="list-style-type: none"> SIR cancro=1,2 (1,1-1,3) SIR cancro do ovário (ENDO ≥ 10 anos)=4,2 (2,0-7,7) SIR cancro do ovário= 1,9 (1,3-2,8) SIR linfoma não Hodgkin=1,8 (1,2-2,6) SIR doenças malignas hematopoiéticas= 1,4 (1,0-1,8) SIR cancro da mama=1,3 (1,1-1,4) SIR cancro do endométrio= 1,1 (0,6-1,9) SIR cancro do colo do útero= 0,7 (0,4-1,3) 	<ul style="list-style-type: none"> Heterogeneidade dos centros hospitalares Informação incompleta relativa à cirurgia tratamento médico e extensão da ENDO. Só foram incluídos casos de ENDO moderada e severa. Possíveis vieses inerentes ao carácter não-randomizado e retrospectivo do estudo
<i>Borgfeldt C, Andolf E. (2004)</i> ¹¹	Caso-controlo retrospectivo	III	<ul style="list-style-type: none"> 42217 mulheres com cisto ovárico 17998 mulheres com cisto ovárico funcional 28163 mulheres com ENDO Cada caso: 3 controlos 	Avaliar se pacientes com cistos ováricos benignos, cistos ováricos funcionais ou ENDO têm risco aumentado de desenvolverem cancro ginecológico	<ul style="list-style-type: none"> Risco de CO na ENDO, relacionado com cirurgia ovárica prévia, relacionado com idade e relacionado com paridade Idade de diagnóstico de CO em relação aos grupos de controlo respetivos 	<p>Risco de CO (OR, 95%IC):</p> <ul style="list-style-type: none"> OR em casos de ENDO=1,34 (1,03-1,75) OR em casos que fizeram resseção de cisto ovárico e /ou ooforectomia unilateral =8,8 (5,2-15) OR em mulheres jovens (15-29 anos) com cistos ováricos =2,2 (1,3-3,9) e com cistos funcionais =1,8 (1,5-2,0) <p>Risco de CO inversamente proporcional à paridade.</p> <p>Idade de diagnóstico de CO (idade média, A):</p> <ul style="list-style-type: none"> Cisto ovárico: 47,6 (vs 54,1) Cisto funcional: 40,7 (vs 51,6) ENDO: 49,0 (vs 51,6) 	<ul style="list-style-type: none"> Heterogeneidade dos centros hospitalares Mudança dos critérios de hospitalização por ENDO ao longo do tempo de seguimento. Só foram incluídos casos de sintomatologia moderada e severa. Má classificação histológica de casos de cistos ováricos e cistos funcionais (taxa de má classificação=7%) Possíveis vieses inerentes ao carácter não-randomizado e retrospectivo do estudo

<i>Melin A, et al. (2007)</i> ¹²	Coorte retrospectivo	II	<ul style="list-style-type: none"> 63630 mulheres com ENDO 	Verificar se há aumento do risco de certas formas de cancro em mulheres com ENDO e investigar o impacto da paridade neste risco.	<ul style="list-style-type: none"> Risco de cancro em mulheres diagnosticadas com ENDO. Risco de cancro associado a paridade. 	<p>Nº de casos de cancro: 3822 (excluíram-se os diagnósticos de cancro no 1º ano de seguimento).</p> <p>Risco de cancro (SIR, 95%IC):</p> <ul style="list-style-type: none"> SIR cancro=1.01 (0,98-1,05) SIR em casos de ENDO ovárica=1,59 (1,26-1,98) SIR em casos de adenomiose=0,72 (0,37-1,26) SIR tumores endócrinos =1.38 (1.17-1,62) SIR CO=1.37 (1,14-1,62) SIR cancro renal=1.36 (1,11-1,64) SIR cancro da tiróide=1.33 (1,02-1,70) SIR cancro cerebral=1.27 (1,09-1,46) SIR melanoma maligno=1.23 (1,07-1,40) SIR linfoma não-Hodkin=1,12 (0,92-1,34) SIR cancro endometrial=1,14 (0,93-1,39) SIR cancro da mama=1.08 (1,02-1,13) SIR cancro do colo do útero=0.71 (0,53-0,94) <p>Risco de cancro associado a paridade:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sem diferenças estatisticamente significativas entre o grau de paridade e o risco de cancro ↓ não significativa do risco de CO com o aumento da paridade (P=0,12) 	<ul style="list-style-type: none"> Heterogeneidade dos centros hospitalares Data do desenvolvimento da ENDO desconhecido (data do diagnóstico não corresponde ao início de desenvolvimento da doença) Mudança dos critérios de hospitalização por ENDO ao longo do tempo de seguimento. Só foram incluídos casos de ENDO moderada-severa. Possíveis vieses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo
<i>Kobayashi H, et al. (2008)</i> ¹³	Coorte prospetivo/ retrospectivo multicêntrico (212 centros hospitalares)	II	<ul style="list-style-type: none"> 6398 casos de endometriomas ováricos 	Definir fatores de risco para o desenvolvimento de CO em mulheres com endometriomas ováricos.	<ul style="list-style-type: none"> Subtipo histológico Estadio de menopausa Tamanho do tumor (cm) Idade Paridade Estado civil Uso de hormonas História familiar de cancro Hábitos tabágicos 	<ul style="list-style-type: none"> 0,71% (46 casos) desenvolveram CO e foram submetidos a cirurgia 39%: CCC 35%: CE SIR (95 % IC) de CO: 8,95 (4,12-15,3) 78% casos de CO: mulheres pós-menopausicas (idade ≥ 45A) 65,2% casos: tamanho tumoral ≥ 9cm de diâmetro Não houve diferenças estatisticamente significativas nos outros fatores 	<ul style="list-style-type: none"> Heterogeneidade dos centros hospitalares Método de diagnóstico de endometrioma ovárico (ecografia pélvica) tem limitações quanto à estimativa do tamanho tumoral Possíveis vieses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo

<p><i>Kawaguchi R, et al.</i> (2008)¹⁴</p>	<p>Coorte retrospectivo</p>	<p>II</p>	<ul style="list-style-type: none"> 18 casos de CO com história de endometrioma benigno do ovário 	<p>Descrever características clinicopatológicas de transformação maligna em pacientes com endometrioma ovárico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Idade à altura do diagnóstico de CO Duração do seguimento do endometrioma antes do diagnóstico de CO Tipo histológico Padrão de disseminação 	<p>Idade média de diagnóstico de CO (A):</p> <ul style="list-style-type: none"> 45,2 (36-66) 78% (14 casos): mulheres pós-menopausadas <p>Duração do seguimento do endometrioma (média em A): 4,5 (1-16)</p> <ul style="list-style-type: none"> Mulheres com > 45A: 1 (1-3) Mulheres com < de 45A: 8,4 (3-16) <p>Subtipo histológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> 61% (11 casos): CCC 33% (6 casos): CE 6% (1 caso): CM <p>Padrão de disseminação</p> <ul style="list-style-type: none"> Local em 89% e regional em 11% dos casos. 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno da amostra Não consideraram nenhum gold standard para o diagnóstico de endometrioma ovárico 4 casos cuja duração das lesões antes do diagnóstico foi até 1 ano foram incluídos (viés de seleção) Possíveis vieses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo
<p><i>Kobayashi H, et al.</i> (2007)¹⁵</p>	<p>Coorte retrospectivo</p>	<p>II</p>	<ul style="list-style-type: none"> 6398 casos de endometrioma ovárico 	<p>Averiguar qual o risco de desenvolver CO em mulheres com endometriomas ováricos</p>	<ul style="list-style-type: none"> Risco de desenvolvimento de CO em mulheres com endometrioma ovárico 	<ul style="list-style-type: none"> Total de CO detetados: 46 casos SIR de CO (95%IC)= 8,95 (4.12-15.3) SIR (95%IC) para mulheres >50A= 13,2 (6.90-20.9) 	<ul style="list-style-type: none"> Heterogeneidade dos centros hospitalares Possíveis vieses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo
<p><i>Valenzuela P, et al.</i> (2007)¹⁶</p>	<p>Coorte retrospectivo</p>	<p>II</p>	<ul style="list-style-type: none"> 22 casos de CE 	<p>Rever 22 casos de CO endometrióide e ver se estão associados a ENDO e à sua transformação maligna</p>	<ul style="list-style-type: none"> Identificar associação com ENDO Associação histológica entre cancro e ENDO Níveis de CA125 	<p>3/22 casos de ENDO (14%)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 caso: área de transformação maligna clara. 1 caso: zona de transição abrupta em ambos os ovários 1 caso: ENDO ovárica com CE focal. Os 3 tinham um componente de células claras <p>Níveis de CA125 pré-cirurgia: disponíveis em 15 pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 casos tinham ENDO e CA125 ↑ (>1700 U/ml) restantes 13 casos o CA125 foi ≤ 35 U/ml 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno da amostra Possíveis vieses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo

Nagle C, et al. (2008) ¹⁷	Caso-controlo	III	<ul style="list-style-type: none"> • 142 casos de CE • 90 casos de CCC • 1508 controlos 	Avaliar potenciais fatores de risco para CE e CCC	<ul style="list-style-type: none"> • Idade • Habilitações literárias • História familiar de cancro • Tabagismo • IMC • Paridade • Amamentação • Cirurgias ginecológicas • Menopausa • Terapia hormonal • Endometriose • Fibromas 	<ul style="list-style-type: none"> • Paridade ↑, contraceção hormonal ≥5A: ↑ risco de CE e CCC • Amamentação, laqueação das trompas uterinas, tabagismo, educação superior: ↓ risco de CE e CCC • Obesidade: ↑ risco de CE • ENDO (OR, 95%IC): <ul style="list-style-type: none"> ○ CE: 2,2 (1,2-3,9) ○ CCC: 3,0 (1,5-5,9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Possíveis viéses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo.
Aris A. (2010) ¹⁸	Coorte retrospectivo	II	2854 doentes: <ul style="list-style-type: none"> • 2521 ENDO • 292 CO • 41 COAE 	Verificar se a incidência de ENDO, CO e ambos aumentou nos últimos 10 anos na região de Quebec, no Canadá	<ul style="list-style-type: none"> • Idade de diagnóstico • Risco de CO em mulheres com ENDO • Subtipo histológico de CO 	Idade média à altura do diagnóstico (A): <ul style="list-style-type: none"> • ENDO: 40,0±9,9 • CO: 53,9±11,4 • COAE: 48,3±10,8 Risco de CO em casos de ENDO (RR 95%IC) =1,6 (1,12-2,09) Subtipos histológicos mais frequentes: <ul style="list-style-type: none"> • COAE: endometrióide (24,4%) e de células claras (21,9%) • CO: seroso (44,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Heterogeneidade dos centros hospitalares • Possíveis viéses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo

Coorte retrospectivo

II

- 17 casos de COAE

Apresentar as características clinicopatológicas de COAE

Características clínicas:

- Idade ao diagnóstico
- Sintomatologia
- CA125 pré-cirúrgico

Características patológicas:

- Tamanho tumoral
- Extensão do tumoral
- Subtipo histológico
- Estadio tumoral
- Tipo de tratamento

Idade média ao diagnóstico (A): 58 (27-76)**Sintomas de apresentação:** dor, dispepsia, alterações intestinais, alterações urinárias (sem significado prognóstico)**CA125 pré-cirúrgico:** 75-970 U/ml**Tamanho tumoral máximo:** 5x3-24cm.**Extensão tumoral:**

- 12/17 casos: massa solitária num ovário
- 3/17 casos: 2 ovários afetados
- 5/17 casos: ovários e trompas afetadas
- 4/17 casos: atingimento uterino
- 2/17 casos: metástases ganglionares

Subtipo histológico:

- 58,8% (10/17 casos): CCC
- 35,6% (6/17 casos): CE
- 5,9% (1/17 casos): CS

Estadio tumoral:

- CCC: 5/17 estágio Ia, 5/17 estágio II
- CE: 1/17 estadio Ia, 5/17 estágio II

Tipo de tratamento:

- 2 casos em estágio Ia: salpingo-ooforectomia com biópsia omentais
- 15 casos: salpingo-ooforectomia bilateral, histerectomia, omentectomia (8/15 submetidos a linfadenectomia)
- 14 casos: quimioterapia pós-cirúrgica (carboplatina)

- Tamanho pequeno da amostra
- Possíveis vieses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo

Orezzoli JP, et al. (2008) 20

Coorte retrospectivo	II	<ul style="list-style-type: none"> 84 casos de CCC 	<p>Investigar se a presença de ENDO é um fator prognóstico em pacientes diagnosticadas com CCC</p>	<ul style="list-style-type: none"> Padrão histológico (associação entre CCC e ENDO) Idade de diagnóstico Estadio tumoral Sobrevida Recorrência 	<ul style="list-style-type: none"> 49% casos tinham ENDO coexistente. <p>Padrão histológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> 15 casos: CCC a surgir da ENDO 26 casos: CCC e ENDO sem associação histológica direta 43 casos: CCC sem ENDO <p>Idade de diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> CCC com ENDO: 5A mais novas (95%IC 0,3-10) CCC a surgir da ENDO: 10A mais novas (95%IC 0,6-18) <p>Estadio tumoral:</p> <ul style="list-style-type: none"> CCC com ENDO: 66% estádios I e II CCC sem ENDO: 42% estádios I e II <p>Sobrevida (M):</p> <ul style="list-style-type: none"> CCC com ENDO: 196 CCC sem ENDO: 34 Fatores associados a ↓ sobrevida: estadio avançado do tumor e ausência de ENDO <p>Recorrência:</p> <ul style="list-style-type: none"> CCC com ENDO: 31% CCC sem ENDO: 59% 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno da amostra Não realização de estratificação para idade da menarca, informação sobre menstruação, paridade, raça, uso de contraceptivos orais, laqueação das trompas uterinas, histerectomia, amamentação, estágio de doença. Possíveis vieses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo.
----------------------	----	---	--	---	--	---

<i>Kumar S, et al. (2011)</i> ²¹	Coorte retrospectivo	II	<ul style="list-style-type: none"> • 42 casos de COAE • 184 casos de CO 	Avaliar o prognóstico de COAE	<ul style="list-style-type: none"> • Idade média de diagnóstico • Grau histológico • Estadio tumoral • Subtipo histológico • Sobrevida mediana • Sobrevida aos 5A 	<p>Idade média de diagnóstico (A, p<0,05):</p> <ul style="list-style-type: none"> • COAE: 52 • CO: 59 <p>Grau histológico (p=0,04):</p> <ul style="list-style-type: none"> • COAE: 21% ↓ grau • CO: 8% ↓ grau <p>Estadio tumoral (p=0,002):</p> <ul style="list-style-type: none"> • COAE: 49% estadios I e II • OC: 24% estadios I e II <p>Subtipo histológico (p=0,001):</p> <ul style="list-style-type: none"> • COAE: 55% CS, 21% CCC, 6% CE, 4% CM • CO: 80% CS, 15% CM, 3% CE, 2% CCC <p>Sobrevivência mediana (M, p=0,038):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EAOC: 199 • OC: 62 <p>Sobrevivência aos 5A (p=0,038):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EAOC: 62% • OC: 51% <p>Após controlo para idade, estadio, grau histológico e tratamento, a associação com ENDO não foi considerado um fator preditivo independente de melhor sobrevida no CO.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Possíveis viéses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo.
---	----------------------	----	---	-------------------------------	---	---	--

Melin A, et al.
(2011)²²

Ensaio clínico
randomizado I

- 46109 mulheres:
- 4278 mulheres com ENDO e cancro
 - 41831 mulheres sem ENDO

Verificar se a sobrevivência após diagnóstico de cancro difere entre mulheres com e sem diagnóstico prévio de ENDO

- Sobrevida

HR ajustado (95%IC):

- HR cancro=0,92 (0,86-0,98)
- HR cancro endócrino= 0,54 (0,12-2,49)
- HR cancro colo do útero=0,59 (0,31-1,13)
- HR doença não-Hodgkin= 0,80 (0,56-1,13)
- HR leucemia= 0,81 (0,54-1,12)
- HR CO= 0,81 (0,65-1,01)
- HR cancro cerebral= 0,83 (0,54-1,28)
- HR cancro endométrio=0,84 (0,40-1,78)
- HR cancro mama= 0,86 (0,75-0,97)
- HR mieloma múltiplo= 0,88 (0,51-1,51)
- HR cancro pulmão= 0,94 (0,80-1,11)
- HR cancro cólon=0,96 (0,78-1,19)
- HR cancro renal= 0,98 (0,70-1,36)
- HR cancro hepático= 1,04 (0,47-2,27)
- HR cancro da tiróide= 1,05 (0,43-2,56)
- HR cancro pâncreas= 1,12 (0,88-1,42)
- HR melanoma maligno= 1,52 (1,02-2,27)
- HR cancro trompas de Falópio= 1,91 (0,35-10,43)

- Só foram incluídos casos de ENDO moderada e severa
- As mulheres mais jovens diagnosticadas com ENDO podem ainda não ter tido tempo para desenvolver cancro.
- Falta de informação sobre o subtipo histológico e estadios dos casos de CO

Kobayashi H, et al. (2007) ²³	Coorte retrospectivo	II	<p>396 casos de CO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 168 casos de CS • 228 casos de CO não seroso 	<p>Analisar os níveis de CA125 séricos antes do desenvolvimento de CO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Concentração de CA125 antes do diagnóstico de CS e CO não serosos (pontos de corte: 35 e 65 U/ml) 	<p>Níveis de CA125 pré-diagnóstico de CO (U/ml):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CS <ul style="list-style-type: none"> ○ 75% (126/168): <35 ○ 9% (15/168): 35-65 ○ 16% (27/168): ≥ 65 • CO não seroso <ul style="list-style-type: none"> ○ 33% (75/228): <35 ○ 47% (107/228): 35-65 ○ 20% (46/228): ≥ 65 <p>Intervalo médio de tempo entre a detecção de CA125 35-65 U/ml e diagnóstico de CO (A) (p=0,011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CS: 1,4 ± 0,3 • CO não seroso: 3,8 ± 1,3 <p>Intervalo médio de tempo entre a detecção de CA125 ≥ 65 U/ml e diagnóstico de CO (A) (p=0,028):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CS: 0,3 ± 0,1 • CO não seroso: 1,4 ± 0,4 	<ul style="list-style-type: none"> • Não há consenso de ponto de corte para o CA125 • Possíveis vieses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo
Lim M, et al. (2010) ²⁴	Coorte retrospectivo multicêntrico (4 centros hospitalares)	II	<ul style="list-style-type: none"> • 221 casos de CO 	<p>Avaliar as manifestações clínicas de CO e a sua relação com a coexistência de ENDO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas • CA-125 	<ul style="list-style-type: none"> • ENDO em 82/221 casos (37,1%) • Sintomas mais frequentes: dor pélvica, sintomas gastrointestinais, massa palpável, distensão abdominal, hemorragia vaginal, dismenorreia, dispareunia • CA125 (U/ml) (p=0,263): <ul style="list-style-type: none"> ○ CO: 102,5 (5,0-17553) ○ CO com ENDO: 128,0 (5,0- 17553) ○ CO sem ENDO: 69,0 (5,5-15600) 	<ul style="list-style-type: none"> • Heterogeneidade dos centros • Possíveis vieses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo

<i>He RH et al. (2010)</i> ²⁵	Coorte retrospectivo	II	<ul style="list-style-type: none"> 41 casos de DGB, com CA125 > 1,000 IU/ml. 71 casos de CO, com CA125 > 1,000 IU/ml 	Identificar pacientes com níveis séricos de CA125 aumentados e analisar as suas características clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> Características clínicas de casos de DGB e CO com níveis aumentados de CA125 	<p>No grupo de DGB (41 casos):</p> <ul style="list-style-type: none"> 43,9% (18/41): ENDO 14,63% (6/41): abortamentos 12,2% (5/41): adenomiose 9,78% (4/41): DIP 7,32% (3/41): leiomiomas 4,88% (2/41): teratoma ovárico 2,44% (1/44): hímen imperfurado <p>Idade média de diagnóstico (A) (p<0,001):</p> <ul style="list-style-type: none"> DGB: 33,2 ± 12,05 CO: 53,28 ± 8,58 <p>Níveis médios de CA125 (U/ml) (p<0,001):</p> <ul style="list-style-type: none"> DGB: 1,750 CO: 3,850 <p>Clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> História de massa pélvica (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> DGB: 29,27% CO: 85,92% Sintomas abdominais agudos (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> DGB: 39,02% CO: 2,82% Hemorragia vaginal anormal (p=0,022): <ul style="list-style-type: none"> DGB: 19,51% CO: 5,63% 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno da amostra Possíveis vieses inerentes ao caráter não-randomizado e retrospectivo do estudo
<i>LaGrenade A, Silverberg SG. (1988)</i> ³⁰	Revisão de casos	IV	5 casos de COAE	Ver associação entre CO e ENDO.	<ul style="list-style-type: none"> Subtipo histológico Associação histológica entre ENDO ECO. 	<ul style="list-style-type: none"> 3 casos: CCC 2 casos: CE Todos os casos: COAE 4 casos: ENDO contígua com o tumor maligno 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno da amostra

<i>Bedaiwy MA, et al. (2009)</i> ³¹	Revisão de casos	IV	<p>2000 casos de ENDO:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 casos de ENDO com atipia citohistológica 	<p>Analisar padrões de atipia histológica e citológica associados a endometriose pélvica</p>	<ul style="list-style-type: none"> Características de atipia citológica e histológica 	<p>6 casos de ENDO:</p> <ul style="list-style-type: none"> Atipia citológica: estratificação nuclear, hiperchromatismo, atipia Atipia histológica: padrões glandulares complexos, estruturas epiteliais papilares, corpos psamomatosos 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno da amostra
<i>Yamamoto S, et al. (2009)</i> ³²	Coorte retrospectivo	II	<ul style="list-style-type: none"> 20 casos de CCCAE 14 casos de CCCAA 	<p>Identificar eventos LOH em casos de CCCAE e CCCAA</p>	<ul style="list-style-type: none"> Frequência de eventos LOH Localização dos eventos LOH 	<p>Frequência de eventos LOH:</p> <ul style="list-style-type: none"> CCCAE: 38% CCCAA: 35% <p>Loci mais afetados(>50%):</p> <ul style="list-style-type: none"> CCCAE: 3p, 5q e 11q CCCAA: 1p, 10q e 13q <p>Loci menos afetados (<20%):</p> <ul style="list-style-type: none"> CCCAE: 8p, 13q e 17p CCCAA: 3p, 9p e 11q 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno da amostra
<i>Xu B, et al. (2011)</i> ³³	Revisão de casos	IV	<ul style="list-style-type: none"> 12 casos de COAE 12 casos de ENDO 	<p>Investigar eventos LOH e mutações de genes relacionados com tumores em casos de COAE e em casos de ENDO solitária</p>	<ul style="list-style-type: none"> Eventos LOH Mutação de genes PTEN, TP53, k-ras 	<p>Eventos LOH:</p> <ul style="list-style-type: none"> COAE: 31 eventos LOH <ul style="list-style-type: none"> 18 eventos só nas células tumorais 13 eventos nas células tumorais, nas células de transição e nas células endometrióticas ENDO: eventos LOH <p>Loci mais afetados: 9p, 10q e 13q</p> <p>Mutações genéticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Foram encontrados 2 pontos de mutação no exão 2 do gene PTEN de 1 caso de COAE Não se detectaram mutações do gene TP53 ou k-ras. 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno da amostra

Sato N, et al. (2000) ³⁴	Revisão de casos	IV	<ul style="list-style-type: none"> • 20 casos de CE • 24 casos de CCC • 34 cistos endometrióticos do ovário • 12 espécimes de endométrio normal 	Investigar o papel do gene PTEN na carcinogénese do CE e CCC.	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos LOH no loci 10q23.3 • Mutações do gene PTEN 	Eventos LOH (frequência, %):	<ul style="list-style-type: none"> • CE: 42,1% • CCC: 27,3 • Cistos endometrióticos: 56,5% 	Em 5 CEAE:	<ul style="list-style-type: none"> • 3 casos: eventos LOH comuns ao CE e ENDO • 1 caso: eventos LOH só no CE • 1 caso: sem eventos LOH em nenhum dos tecidos 	Em 7 CCCAE:	<ul style="list-style-type: none"> • 3 casos: eventos LOH comuns ao CCC e ENDO • 1 caso: eventos LOH só no CCC • 3 casos: sem eventos LOH em nenhum dos tecidos 	<ul style="list-style-type: none"> • Tamanho pequeno da amostra
Akahane T, et al. (2007) ³⁵	Revisão de casos	IV	<ul style="list-style-type: none"> • 7 casos de ENDO • 13 casos de CCCAE • 9 casos de CEAE 	Avaliar a mutação do p53 em ENDO ovárica solitária, e em CCCAE e CEAE.	<ul style="list-style-type: none"> • Mutação do p53 	Mutação do p53 (frequência, %):	<ul style="list-style-type: none"> • CCCAE: 30,8% (4/13 casos) • CEAE: 0% • ENDO: 0% 	<ul style="list-style-type: none"> • Tamanho pequeno da amostra 				

<p><i>Wiegand KC, et al. (2010)</i>³⁶</p>	<p>Revisão de casos</p>	<p>IV</p>	<p>Coorte inicial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 casos de CCC • 1 linha celular de CCC <p>Coorte de validação da mutação do gene ARID1A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 101 amostras de CCC • 33 amostras de CE • 76 amostras de CO seroso de alto grau • 1 linha celular de CCC <p>Coorte adicional para analisar a expressão do BAF250a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 450 CO 	<p>Verificar o papel da mutação do gene ARID1A em COAE.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Frequência de mutações do gene ARID1A • Expressão de BAF250a 	<p>Mutações do ARID1A (frequência, %): CCC: 46% CE: 30% CO seroso: 0%</p> <p>17 casos (12 CCC e 5 CE): 2 mutações somáticas concomitantes</p> <p>Perda de expressão da proteína BAF150a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCC: 42% • CE: 21% • CO seroso: 1% <p>A perda de expressão da BAF250a relaciona-se com a presença de mutações do gene ARID1A: em 2 casos, a mutação de ARID1A e a perda de expressão de BAF250a foram evidentes no tumor e na ENDO atípica contígua, mas não em lesões de ENDO distantes do tumor.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tamanho pequeno da amostra
<p><i>Yamamoto S, et al. (2011)</i>³⁷</p>	<p>Revisão de casos</p>	<p>IV</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 79 casos de CCC 	<p>Determinar qual o papel das mutações do gene PIK3CA no desenvolvimento do CCC em mulheres com ENDO.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Análise dos exões 9 e 20 do gene PIK3CA por sequenciação direta de DNA genômico em 23 casos de CCC com lesões de ENDO síncronas adjacentes ao tumor, com e sem atípica celular 	<ul style="list-style-type: none"> • 43% (23/79): ENDO associada <ul style="list-style-type: none"> ○ 43% (10/43): mutações somáticas do gene PIK3CA no exão 20 - 90% (9/10): mutação também ocorria no epitélio endometriótico adjacente ao tumor 	<ul style="list-style-type: none"> • Tamanho pequeno da amostra

<p><i>Zajfrakas M, et al. (2008)</i>³⁸</p>	<p>Coorte prospectivo</p>	<p>II</p>	<ul style="list-style-type: none"> 14 cistos ováricos endometrióticos (+ amostras de tecido endometrial eutópico) 	<p>Investigar se a ENDO e o CO partilham características moleculares comuns.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Expressão do gene TERT e atividade da telomerase Expressão dos genes RARRES1 e RARRES2 Expressão de genes envolvidos no ciclo celular, metabolismo celular e homeostase 	<ul style="list-style-type: none"> Expressão do gene TERT e atividade da telomerase: presente apenas no endométrio eutópico. Expressão de RARRES1 e RARRES2: ↑ na ENDO Expressão dos genes envolvidos no ciclo celular, metabolismo celular e homeostase: ↓ na ENDO 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno da amostra Fatores de confusão: heterogeneidade genética entre indivíduos
<p><i>Banz C, et al. (2010)</i>³⁹</p>	<p>Caso-controlo</p>	<p>III</p>	<ul style="list-style-type: none"> 7 casos CEAE. 5 controlos: CE, ENDO, ovários benignos 	<p>Determinar se o CEAE é uma entidade específica comparada com o CE.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Hibridização de amostras de RNA: assinatura molecular 	<p>2 grupos de genes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Genes SICA2, CCL14, TDGF1 (igualmente regulados na ENDO e CEAE, mas não nos CO e ovários benignos): envolvidos na regulação do sistema auto-imune e citocinas inflamatórias Genes StAR, SPINT1, queratina 8, FoxM1B, FOLR1, CRABP1 e claudina 7 (igualmente regulados no CEAE e CE, mas não na ENDO e nos ovários benignos): envolvidos na interação célula a célula, diferenciação e proliferação celular. 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno da amostra

Yamamoto S, et al.
(2010)⁴⁰Revisão de
casos

IV

- 23 casos de CCC associados a 36 lesões de ENDO típica ou atípica adjacentes ao tumor
- 31 casos de ENDO

Identificar desregulações-chave do ciclo celular no desenvolvimento de CCCAE

- Expressão de reguladores do ciclo celular que interagem com o p27^{Kip1}: o próprio p27^{Kip1}, Skp2, Cks1, ciclina A e ciclina E e Ki67 LI

- **Expressão de Skp2, Cks1, ciclina A e ciclina E** ↑ (p<0,01): ++ no CCC
- **Expressão de p27^{Kip1}** ↓ (p=0,044): ++ no CCC
- **Expressão de Skp2** ↑ (p<0,01): ++ na ENDO atípica
- **Expressão de Skp2 e ciclina A** ↑ (p<0,01): ++ no CCC
- **Ki67 LI médio** ↑ em (p<0,01):
 - 8,4% ENDO
 - 21,4% ENDO atípica
 - 46,9% CCC
- **Frequência da expressão dos reguladores do ciclo celular e o Ki67 LI** não foi significativamente diferente entre a ENDO solitária e a ENDO adjacente ao carcinoma.

- Tamanho pequeno da amostra

Revisão de
casos

IV

- 21 cistos endometrióticos
- 11 cistos não endometrióticos do ovário
- 4 casos de CCC

Examinar o conteúdo dos cistos endometrióticos, que pode ter um papel na carcinogénese da ENDO através da promoção de stress oxidativo persistente induzido pelo Fe.

Concentração de:

- Fe livre
- DHL
- PAO
- LPO
- 8-OHdG

Análise histológica de depósitos de Fe e níveis de 8-OHdG. Determinação *in vitro* de ROS e mutagenicidade do conteúdo dos cistos endometrióticos.

[Fe] (média, mmol/l):

- Cistos endometrióticos: 100,9
- CCC: 4,27
- Cistos não endometrióticos: 0,075

[DHL] (média, IU/l):

- Cistos endometrióticos: 7715
- CCC: 5817
- Cistos não endometrióticos: 64,5

[PAO] (média, mmol/l):

- Cistos endometrióticos: 1164
- CCC: 1062
- Cistos não endometrióticos: 557

[LPO] (média, mmol/ml):

- Cistos endometrióticos: 75,7
- CCC: 25,2
- Cistos não endometrióticos: 2,93

[8-OHdG] (média, ng/ml):

- Cistos endometrióticos: 0,588
- CCC: 0,181
- Cistos não endometrióticos: 0,0266

Correlação entre a [Fe] e [8-OHdG] (p<0,01)**Histologia:**

- depósitos de Fe abundantes nos cistos endometrióticos (p<0,01)
- níveis de 8-OHdG mais ↑ nos CCCAE (p<0,05)

Análise *in vitro*:

- conteúdo de cistos endometrióticos produz mais ROS

- Tamanho pequeno da amostra

Caso-controlo III

- 7 casos de ENDO
 - 7 controlos de peritoneu normal
 - 2 linhas celulares de CO (Caov-3, OVCAR-3)
- Determinar marcadores moleculares comuns entre ENDO e CO

Expressão de:

- TGF- β 1
- VEGF
- ER-1 α
- PR
- AR
- Aromatase
- COX-2

Expressão de TGF- β 1

- Peritoneu normal: 0,53 \pm 0,17
- ENDO ovárica: 1,74 \pm 0,16
- Caov-3: 3,26 \pm 0,02
- OVCAR-3: 3,71 \pm 0,04

Expressão de VEGF

- Peritoneu normal: 0,15 \pm 0,02
- ENDO ovárica: 1,74 \pm 0,19
- Caov-3: 4,28 \pm 0,12
- OVCAR-3: 4,92 \pm 0,06

Expressão de ER-1 α

- Peritoneu normal: 0,54 \pm 0,10
- ENDO ovárica: 2,04 \pm 0,24
- Caov-3: 3,75 \pm 0,11
- OVCAR-3: 4,01 \pm 0,10

Expressão de PR

- Peritoneu normal: 5,05 \pm 1,07
- ENDO ovárica: 0,99 \pm 0,24
- Caov-3: 0,44 \pm 0,03
- OVCAR-3: 0,37 \pm 0,01

Expressão de AR

- Peritoneu normal: 0,77 \pm 0,13
- ENDO ovárica: 1,99 \pm 0,071
- Caov-3: 2,86 \pm 0,11
- OVCAR-3: 3,23 \pm 0,09

Expressão da aromatase

- Peritoneu normal: 0,34 \pm 0,06
- ENDO ovárica: 1,70 \pm 0,14
- E Caov-3: 2,22 \pm 0,08
- OVCAR-3: 2,51 \pm 0,06

Expressão de COX-2

- Peritoneu normal: 0,36 \pm 0,076
- ENDO ovárica: 1,50 \pm 0,20
- Caov-3: 3,56 \pm 0,05
- OVCAR-3: 4,08 \pm 0,08

- Tamanho pequeno da amostra

Keita M, et al. (2010) ⁴⁷	Revisão de casos	IV	<ul style="list-style-type: none"> • Células endometriais (controlo) • Linha celular endometrial (RL-952) • Linha celular de CE (TOV-112D) • Linha celular de CCC (TOV-21G) • Linha celular de CS (OV-90) 	<p>Determinar o nível de expressão do sistema de ligandos da IL-1 (IL-1α, IL-1β e IL-1RA) nos subtipos mais comuns de CO, comparando com células endometriais.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Expressão dos ligandos de IL-1 (IL-1α, IL-1β e IL-1RA), nas diferentes linhas celulares. 	<p>Expressão de IL-1α (pg/ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controlo: 15,50\pm0,4 • RL-952: 49,5\pm2,0 • TOV-112D: 11,00\pm0,8 • TOV-21G: 13,00\pm1,1 • OV-90: 12,80\pm1,4 <p>Expressão de IL-1β (pg/ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controlo: 11,00\pm1,2 • RL-952: 13,9\pm0,9 • TOV-112D: 22,3\pm2,2 • TOV-21G: 21,6\pm1,5 • OV-90: 28,3\pm2,1 <p>Expressão de IL-1 RA (pg/ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controlo: 154\pm3,9 • RL-952: 178\pm4,1 • TOV-112D: 122\pm2,4 • TOV-21G: 154\pm1,1 • OV-90: 358\pm5,3
Keita M, et al. (2011) ⁴⁸	Revisão de casos	IV	<ul style="list-style-type: none"> • Células endometriais (controlo) • Linha celular endometrial (RL-952) (controlo) • Linha celular de CE (TOV-112D) • Linha celular de CCC (TOV-21G) • Linha celular de CS (OV-90) • Linha celular de CM (JHOM-1) 	<p>Determinar o nível de expressão dos recetores de IL-1 (IL-1RI e IL-1RII) nos subtipos mais comuns de CO, comparando com células endometriais.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Expressão dos recetores de IL-1 (IL-1RI e IL-1RII) nas diferentes linhas celulares 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-1RI: expresso em todos os subtipos celulares. • As células endometrióides tinham uma expressão \downarrow de IL-1RII • Sem diferenças estatisticamente significativas entre <i>scores</i> de IL-1RI e IL-1RII quando usados os dois controlos (células endometriais e RL-952)

Furuya M, et al. (2007) ⁴⁹	Revisão de casos	IV	<ul style="list-style-type: none"> 6 casos de ovários normais 8 casos de ENDO 12 casos de CO 	Determinar padrões de expressão de quimiocinas CXC e seus recetores.	<ul style="list-style-type: none"> Expressão de padrões de quimiocinas CXC (IL-8, ENA-78, GRO-α, I-TAC, Mig, SDF-1) Expressão de padrões de receptores de quimiocinas (CXCR2, CXCR3 e CXCR4). Sinalização mediada por CXCR3 em células de CO, <i>in vitro</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> ENA-78: \uparrow na ENDO e CO I-TAC: detetada só em CO CXCR3: \uparrow em CO e ENDO EM COAE: linfócitos CXCR3+ nas lesões benignas deram lugar a células tumorais CXCR3+ In vitro: CXCR3 também encontrado em células de CO 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno da amostra
Furuya M, et al. (2011) ⁵⁰	Revisão de casos	IV	<ul style="list-style-type: none"> 16 casos de ovários normais 12 casos de ENDO 22 casos de CCC (11 com ENDO coexistente) 	Determinar a expressão de variantes de CXCR3 e dos seus ligandos correspondentes na ENDO e em CO.	<ul style="list-style-type: none"> Expressão de variantes do CXCR3 (CXCR3A, CXCR3B e CXCR3-alt) e dos seus ligandos correspondentes. 	<ul style="list-style-type: none"> CXCR3A: \uparrow na ENDO e CO CXCR3B: \downarrow em CO, em comparação com a ENDO CXCR3-alt: \uparrow em CO, em comparação com a ENDO CXCL11: \uparrow só em CO com CXCR3-alt \uparrow CXCL4: \downarrow em CO com CXCR3B \downarrow CXCR3A: expresso em células malignas e linfócitos infiltrativos. CXCR3B e CXCR3-alt: expressos em microvasos. 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno da amostra

Legenda Quadro 1:

A- anos; AR- recetor do androgénio; ARID1A- domínio 1A interactivo rico em AT; CA125- antígeno de cancro 125; CCC- carcinoma de células claras; CCCAA- carcinoma de células claras associado a adenofibromas; CCCAE- carcinoma de células claras associado a endometriose; CE- carcinoma endometrióide; CEAE- carcinoma endometrióide associado a endometriose; Cks- subunidade reguladora de ciclinas dependentes de cinases; CM- carcinoma do ovário mucinoso; CO – carcinoma do ovário; COAE- carcinoma do ovário associado a endometriose; COX- ciclooxigenase; CRABP- proteína de ligação ao ácido retinóico celular; CS- carcinoma do ovário seroso; CXC-R- receptor do CXC; DGB- doença ginecológica benigna; DHL- desidrogénase láctica; DNA- ácido desoxirribunucleico; ENA- peptídeo ativador de neutrófilos; ENDO- endometriose; ER- recetor do estrogénio; Fe- ferro; FOLR- recetor do folato; FoxM1- factor de transcrição *forkhead box*; GRO- oncogene regulador do crescimento; HR- *Hazard Ratio*; IL- interleucina; IL-R- recetor da interleucina; I-TAC- citocina induzida pelo interferão- γ ; Ki67 LI- *Ki67 Labeling Index*; LOH- perda de heterozigotia; LPO- peroxidase lipídica; M- meses; Mig- monocina induzida por interferão; OR- *Odds Ratio*; PAO- potencial antioxidante; PIK3CA- cinase do fosfatidilinositol 3 catalítica alfa; PR- recetor da progesterona; PTEN- homólogo do fosfato e da tensina; p27- proteína 27; RARRES- ligandos do receptor do ácido retinóico; RNA- ácido ribonucleico; ROS- espécies reativas de oxigénio; SDF- fator derivado das células estromais; SICA- proteína quimiotática dos monócitos; SIR- *Standardized Incidence Ratio*; Skp- proteína associada a cinase de fase S; SPINT- inibidor da peptidase da serina, tipo Kunitz; StAR- proteína reguladora esteroidogénica aguda; TDGF- factor de crescimento derivado do teratocarcinoma; TERT- transcriptase reversa da telomerase; TGF- factor de crescimento de transformação; TP53- proteína tumoral 53; VEGF- factor de crescimento vascular endotelial; 8-OHdG- 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina; \uparrow - aumento/aumentado(a); \downarrow - diminuição/diminuído(a)

ANEXOS

ACTA OBSTETRICA E GINECOLOGICA PORTUGUESA

Órgão oficial da Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia
Official journal of the Federation of Portuguese Societies of Obstetrics and Gynecology

REGRAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

REGRAS GERAIS

1. Os artigos deverão ser **submetidos exclusivamente** à Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, não podendo estar a ser simultaneamente considerados para publicação noutra revista. Serão considerados para publicação artigos que foram previamente rejeitados noutras revistas e os autores são livres de submeter os artigos não aceites por esta revista a outras publicações.
2. Todos os artigos são submetidos à revista por iniciativa dos seus autores, excepto os artigos de revisão que poderão também ser elaborados a convite dos Editores.
3. Os dados constantes do artigo não podem ter sido previamente publicados, total ou parcialmente, noutras revistas. Deste âmbito, exclui-se a publicação sob forma de resumo em actas de reuniões científicas.
4. Os autores poderão no prazo de 3 meses re-submeter uma única vez os artigos rejeitados pela revista, os quais serão encarados como novas submissões.
5. Os **requisitos para autoria** de artigos nesta revista estão em consonância com os *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, disponível em www.icmje.org/icmje.pdf.
6. Os autores são responsáveis pela verificação cuidadosa dos textos na primeira submissão, bem como nas eventuais versões modificadas e nas provas finais do artigo.

SUBMISSÃO ONLINE DE ARTIGOS

1. Os artigos são submetidos exclusivamente na página de submissões da revista em www.editorialmanager.com/aogp.
2. A revista aceita cinco tipos diferentes de artigos:
 - ESTUDO ORIGINAL
 - ARTIGO DE REVISÃO
 - CASO CLÍNICO
 - ARTIGO DE OPINIÃO
 - CARTA AO EDITOR
3. Todos os artigos necessitam de um **título em Inglês** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
4. A **lista de autores** deve incluir o **primeiro** e **último(s) nome(s)** de cada um, juntamente com as funções académicas e hospitalares actuais. Para os artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos não se aceitam mais do que **5** autores. Para os estudos originais são aceites até **8** autores, podendo este número ser excedido em estudos corporativos que envolvam mais de dois centros. Um dos autores é designado "responsável pela correspondência" e os seus contactos devem ser fornecidos na página de submissões da revista.
5. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir um **resumo em inglês** que não pode exceder 300 palavras. Este texto não pode incluir qualquer referência aos autores ou à instituição onde o estudo foi realizado. A estrutura é diferente de acordo com o tipo de artigo:
 - **ESTUDO ORIGINAL** – parágrafos com os títulos **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
 - **OUTROS** – estrutura livre.
6. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir 1 a 5 **palavras-chave**, segundo a terminologia MeSH (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
7. Todos os artigos necessitam de um **título em Português** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
8. É necessário indicar o nome e localização da(s) **instituição(ões)** onde a investigação teve lugar.
9. É da responsabilidade dos autores informar os Editores de possíveis **conflitos de interesse** relacionados com a publicação, bem como de publicações anteriores dos dados.

INFORMATION FOR AUTHORS

GENERAL RULES FOR SUBMITTING ARTICLES

1. Manuscripts should be **submitted exclusively** to Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa, and may not be under simultaneous consideration for publication in other journals. Manuscripts that have been previously rejected by other journals will be considered for publication, and authors are free to submit those that have been rejected by this journal elsewhere.
2. All manuscripts are submitted to the journal on the authors' initiative, except for revision articles that may also be submitted on invitation from the Editors.
3. Data presented in the manuscript must not have been previously published, in whole or in part, in another journal. This does not include publications in the form of abstract in proceedings of scientific meetings.
4. Authors may re-submit a rejected article once, within 3 months of the decision. Re-submitted articles will be considered as new submissions.
5. **Requirements for authorship** of manuscripts in this journal are in accordance with *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, available at www.icmje.org/icmje.pdf.
6. Authors are responsible for carefully checking their texts before first submission, as well as with subsequent revised versions, and in the final proofs of the manuscript.

ONLINE SUBMISSION OF ARTICLES

1. Articles are submitted exclusively at the journal submission site: www.editorialmanager.com/aogp.
2. The journal accepts five different types of articles:
 - ORIGINAL STUDY
 - REVIEW ARTICLE
 - CASE REPORT
 - OPINION ARTICLE
 - LETTER TO THE EDITOR
3. All articles must contain a **title in English**, which should not exceed 150 characters in length, including spaces.
4. The **list of authors** should include their first and last name(s), together with current academic and hospital positions. No more than **5** authors are accepted for review articles, opinion articles and for case reports. For original studies up to **8** authors will be accepted, and this number may be exceeded in corporate studies involving more than two centres. One of the authors will be designated as "responsible for correspondence" and his/her contact information should be made available at the journal submission site.
5. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include an **abstract in English**, which should not exceed 300 words. The text must not include any reference to the authors or to the institution where research took place. The structure of the abstract varies according to the article type:
 - **ORIGINAL STUDY** – paragraphs with the headings **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
 - **OTHERS** – free structure.
6. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include 1-5 **keywords**, according to MeSH terminology (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
7. All articles must include a **title in Portuguese**, which cannot exceed 150 characters in length, including spaces.
8. The names and locations of the **institution(s)** where research was conducted must be supplied.
9. It is the responsibility of authors to inform the Editors about potential **conflicts of interest** related with the publication, as well as about previous reports of the same data.

PREPARAÇÃO DO TEXTO, TABELAS E FIGURAS

1. Os ficheiros submetidos com o texto principal do artigo, tabelas e figuras não devem ter qualquer referência aos autores ou à(s) instituição(ões) onde a investigação foi realizada.

2. Todos os textos submetidos devem ter **duplo espaço entre linhas**, usando a fonte **Times New Roman de 11 pontos**.

3. O **texto principal do artigo** tem estrutura e dimensão máxima (excluindo referências) de acordo com o tipo de artigo:

- **ESTUDO ORIGINAL** – secções divididas com os títulos: **Introdução, Métodos, Resultados e Discussão**; dimensão máxima **3000** palavras.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **5000** palavras.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **1500** palavras.
- **CASO CLÍNICO** – secções divididas com os títulos **Introdução, Caso Clínico e Discussão**; dimensão máxima **1500** palavras.

4. As investigações que envolvem seres humanos ou animais devem incluir no texto uma declaração relativa à existência de aprovação prévia por uma **Comissão de Ética** apropriada. Com seres humanos é ainda necessário incluir uma declaração relativa à solicitação de **consentimento informado** dos participantes.

5. As **abreviaturas** devem ser empregues com moderação e definidas por extenso aquando da primeira utilização, tanto no resumo como no texto principal do artigo.

6. Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos **medicamentos**, excepto quando o nome comercial é particularmente relevante. Neste caso, devem ser acompanhados do símbolo ®.

7. Os **equipamentos** técnicos, **produtos** químicos ou farmacêuticos citados no texto devem ser seguidos entre parentesis do nome do fabricante, cidade e país onde são comercializados.

8. No final do texto principal os autores podem incluir os **agradecimentos** que queiram ver expressos no artigo.

9. As **referências** deverão ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas no texto, tabelas ou legendas de figuras, usando números arábicos em sobrescrito; exemplo ^{1,2,3}. Os artigos aceites para publicação mas ainda não publicados podem ser incluídos na lista de referências no formato habitual, usando o nome da revista seguido da expressão *in press*. As comunicações pessoais, abstracts em livros de resumos de congressos, páginas web e artigos ainda não aceites não podem ser incluídos na lista de referências.

- **ESTUDO ORIGINAL** – máximo de 50 referências.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – máximo de 125 referências.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – máximo de 20 referências.
- **CASO CLÍNICO** – máximo de 20 referências.

10. A **lista des referências** deve seguir as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Os títulos das revistas são abreviados de acordo com a lista da National Library of Medicine, disponível em <http://nmlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lijweb.pdf>.

Exemplo de artigos publicados em revistas:

Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997;104:387-92.

Exemplo de Capítulos de livros:

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. Os **quadros** são submetidos em formato digital, separadamente do texto principal. Devem ser numerados sequencialmente em numeração romana (I, II, III, IV etc.) e não apresentar linhas verticais internas; as únicas linhas horizontais a incluir são na margem superior e inferior do quadro e após os títulos das colunas. Os dados contidos nos quadros e nas legendas devem ser concisos e não devem duplicar a informação do texto. As **legendas dos quadros** devem ser submetidas nos mesmos ficheiros dos quadros.

12. As **figuras** devem ser numeradas sequencialmente na ordem que aparecem no texto, usando numeração arábica (1, 2, 3, etc.) e submetidas em formato digital, em ficheiros separados do texto principal e dos quadros. Podem ser submetidas figuras a preto e branco ou a cores. As **legendas das figuras** devem ser submetidas dentro do texto principal, numa página separada, após as referências.

13. Após aceitação de um artigo, mas antes da sua publicação, os autores deverão enviar por email à revista o **Formulário de Garantia dos Autores**, disponível em www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, assinado por todos.

CARTAS AO EDITOR

1. As cartas ao Editor referem-se em principio a artigos publicados nos últimos dois números da revista, mas poderão ocasionalmente também ser publicadas cartas sobre outros temas de especial interesse. Se for considerado relevante o Editor Chefe solicitará uma **resposta** dos autores do artigo original.

2. As cartas ao Editor e as respostas dos autores não devem exceder **750 palavras** nem **5 referências**.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT, TABLES AND FIGURES

1. Uploaded files containing the main manuscript, tables and figures must not contain any reference to the authors or to the institution(s) where research was conducted.

2. All texts should be submitted **double spaced**, using an **11-point Times New Roman** font.

3. The structure and maximum dimensions (excluding references) of the **main manuscript** vary according to the type of article:

- **ORIGINAL STUDY** – separate sections with headings: **Introduction, Methods, Results and Discussion**; limit of **3000** words.
- **REVIEW ARTICLE** – free structure; limit of **5000** words.
- **OPINION ARTICLE** – free structure; limit of **1500** words.
- **CASE REPORT** – separate sections with headings: **Introduction, Case Report and Discussion**; limit of **1500** words.

4. All research involving human subjects or animals should contain a statement in the text regarding the existence of prior approval by an appropriate **Ethics Committee**. With human subjects it is also necessary to include a statement concerning the request of **informed consent** from participants.

5. **Abbreviations** should be used sparingly and written in full extent at first usage, both in the article's abstract and in the full body of the text.

6. **Drugs** should always be referred to by their generic names, except when the trade name is of particular relevance. In this case they should be accompanied by the symbol®.

7. Technical **equipments**, chemical or pharmaceutical **products** cited in the text should be followed in brackets by the name of the manufacturer, city and country where they are commercialised.

8. At the end of the main text, authors may include the **acknowledgments** that they would like published in the article.

9. **References** should be numbered consecutively in the order that they are first mentioned in the text, tables or figure legends, using arabic numbers in superscript; i.e ^{1,2,3}. Papers accepted for publication but not yet published may be cited in the reference list in the usual format, using the journal name followed by the words *in press*. Personal communications, abstracts published in congress proceedings, web pages, and articles submitted for publication but still under evaluation may not be cited as references.

- **ORIGINAL STUDY** – maximum of 50 references.
- **REVIEW ARTICLE** – maximum of 125 references.
- **OPINION ARTICLE** – maximum of 20 references.
- **CASE REPORT** – maximum of 20 references.

10. The **reference list** should follow the guidelines of the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Journal titles should be abbreviated according to the National Library of Medicine list, available at <http://nmlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lijweb.pdf>.

Example of articles published in scientific journals:

Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997;104:387-92.

Example of Book chapters:

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. **Tables** are to be submitted in digital format, separately from the main manuscript. They should be numbered sequentially with roman numerals (I, II, III, IV etc.) and must not display internal vertical lines; the only horizontal lines that should appear are above and below the table, and following the column headings. Data contained in the tables should be concise and must not duplicate the information given in the text. **Table legends** should be submitted in the same files as the tables.

12. **Figures** should be numbered sequentially in the order that they appear in the text, using arabic numerals (1, 2, 3, etc.) and submitted in digital format, in separate files from those of the main manuscript and tables. Both black-and-white and colour figures may be submitted. **Figure legends** should be submitted within the main manuscript file, on a separate page, following the references.

13. After acceptance of an article, but before its publication, the authors must send to the journal by email the **Authors' Guarantee Form**, available at www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, signed by all.

LETTERS TO THE EDITOR

1. Letters to the Editor usually refer to articles published in the last two issues of the journal, but those addressing other themes of special interest may occasionally be published. If considered relevant, the Editor-in-Chief will ask for a **reply** from the authors of the original article.

2. Letters to the Editor and replies from the authors should not exceed **750 words** nor **5 references**.