

Câncer de ovário: fisiopatologia e manejo terapêutico

Ovarian cancer: pathophysiology and therapeutic management

DOI:10.34117/bjdv9n1-047

Recebimento dos originais: 05/12/2022

Aceitação para publicação: 03/01/2023

Danielle Emenegildo Valbusa

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora campus

Governador Valadares (UFJF-GV)

Endereço: Rua São Paulo, 745, Centro, Governador Valadares - MG, CEP: 35010-180

E-mail: danielle.valbusa@estudante.ufjf.br

Amanda Gonçalves Mazochi Abreu

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: amandamazochia11@gmail.com

Fabício Andrade Vieira Moreira

Graduado em Medicina

Instituição: Hospital Geral de Fortaleza (HGF)

Endereço: R. Ávila Goularte, 900, Papicu, Fortaleza - CE, CEP: 60150-160

E-mail: fabricioandravm2017@gmail.com

Isabella Maria de Oliveira Eyer

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM)

Endereço: R. Cruzeiro, 01, Jardim São Paulo, Teófilo Otoni - MG, CEP: 39803-371

E-mail: isabellaeyer1@gmail.com

Jéssica Primitivo Melo

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS)

Endereço: Rua Treze de Maio, 681, Bela Vista - SP, CEP: 01327-000

E-mail: je.primitivo@hotmail.com

Júlia Lagoa Pedroni

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Santa Marcelina

Endereço: Rua Cachoeira Utupanema, 40, São Paulo - SP, CEP: 08270-140

E-mail: ju.pedroni@hotmail.com

Rafael Saldanha Vilaça

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UIT)

Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, S/N, Itaúna - MG

E-mail: rafaelsaldanhavilaca@gmail.com

Rafaela de Castro Fidelis Peixoto

Graduanda em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica (PUC)

Endereço: Rua Rio Comprido, Cinco, S/N, Contagem - MG, CEP: 32010-025

E-mail: fideliscp.rafaela@gmail.com

Sarah Dayse de Sousa Garrido

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Endereço: Av. Washington Soares, 1321, Edson Queiroz, Fortaleza - CE,
CEP: 60811-905

E-mail: sarahuft@edu.unifor.br

Zunilda Petrona Caceres Ledesma

Graduada em Medicina pela Universidad del Pacífico

Instituição: Universidad del Pacífico

Endereço: Av. Padre O'connor, 8500, Pedro Juan Caballero - Paraguay

E-mail: zuni_caceres18@hotmail.com

RESUMO

O câncer de ovário (CO) é uma neoplasia maligna atualmente classificada como de maior morbimortalidade e letalidade dentre os tumores que afetam o sistema ginecológico da mulher. A etiopatogenia para tal afecção não é totalmente conhecida, ainda assim, a explicação mais aceita para o tipo de neoplasia mais recorrente é a “hipótese tubária”. No que tange à epidemiologia, essa enfermidade teve uma estimativa para o ano de 2020 de aproximadamente 308.069 pacientes com CO, com índices associados à mortalidade chegando a cerca de 47%. Também, a prevalência do subtipo câncer epitelial de ovário, um carcinoma seroso de alto grau, originário principalmente na porção distal das tubas uterinas, correspondendo a 90% dos casos. Tendo em vista o lugar primário da malignidade, nem sempre é uma missão possível designar qual o local de origem e regiões metastáticas, entretanto, sabe-se que a mais comum de disseminação é o peritônio. Os sintomas do CO expressam-se de forma insidiosa, bem como, apresentam similaridades entre os quadros iniciais e avançados da doença, tais quais: sinais gastrointestinais, urinários ginecológicos e distúrbios alimentares. Além disso, o CO não é uma doença única, o qual possui uma miscelânea de tipos histológicos, correlacionados aos mais diversos fatores biofísicos e de microambiente, tornando mais difícil o diagnóstico precoce. Tendo em vista tais fatos, na maioria das vezes, o CO é identificado já em estágios avançados e cerca de dois terços diagnosticados tardiamente. Tal agravante interfere na propedêutica, reduzindo opções terapêuticas e no prognóstico dos pacientes. Por fim, o tratamento padrão para o CO é a citorredução cirúrgica máxima, seguida de quimioterapia à base de platina, ressaltando também os tratamentos mais inovadores da atualidade, citando-se a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

Palavras-chave: câncer de ovário, diagnóstico, epidemiologia, fisiopatologia, tratamento.

ABSTRACT

Ovarian cancer (OC) is a malignant neoplasm currently classified as having the highest morbidity and mortality among tumors that affect women's gynecological system. The etiopathogenesis for this condition is not fully known, yet the most accepted explanation for the most recurrent type of neoplasia is the “tubal hypothesis”. With regard to epidemiology, this disease had an estimate for the year 2020 of approximately 308,069 patients with OC, with rates associated with mortality reaching approximately 47%. Also, the prevalence of the epithelial ovarian cancer subtype, a high-grade serous carcinoma, originating mainly in the distal portion of the uterine tubes, corresponding to 90% of cases. In view of the primary site of malignancy, it is not always possible to designate the site of origin and metastatic regions, however, it is known that the most common site of dissemination is the peritoneum. OC symptoms are expressed in an insidious way, as well as presenting similarities between the initial and advanced stages of the disease, such as: gastrointestinal signs, gynecological urinary signs and eating disorders. In addition, OC is not a single disease, which has a miscellany of histological types, correlated with the most diverse biophysical and microenvironment factors, making early diagnosis more difficult. In view of these facts, most of the time, OC is identified in advanced stages and about two thirds are diagnosed late. This aggravating factor interferes with propaedeutics, reducing therapeutic options and the prognosis of patients. Finally, the standard treatment for OC is maximum surgical debulking, followed by platinum-based chemotherapy, also emphasizing the most innovative treatments currently available, such as hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Keywords: cancer ovarian, diagnosis, epidemiology, physiopathology, treatment.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de ovário (CO) é uma neoplasia maligna classificada, hodiernamente, como de maior morbimortalidade e letalidade dentre os tumores que afetam a região do sistema ginecológico da mulher (CHANDRA et al., 2019; BEREK et al., 2021).

Em termos de classificação, em 2014, o Comitê de Oncologia Ginecológica da FIGO revisou o estadiamento para incluir o câncer de ovário, trompas de falópio e peritoneal no mesmo sistema. Mudar o sistema de estadiamento exigiu ampla consulta internacional. O local primário (ou seja, ovário, trompa de falópio ou peritônio) é designado, sempre que for possível. Quando não, é preciso delimitar claramente o local primário, listando-os como “não designados” (BEREK et al., 2021).

Vale lembrar que o sistema de estadiamento atualizado e revisado da FIGO combina a classificação para câncer de ovário, trompas de falópio e peritônio, baseando-se em descobertas feitas principalmente por meio de exploração cirúrgica. Além dessas

alterações, várias outras modificações do antigo sistema de estadiamento foram executadas para melhor capturar prospectivamente os dados (BEREK et al., 2021).

Outrossim, os tumores epiteliais ovarianos podem surgir dentro da endometriose ou inclusões corticais do epitélio Mülleriano, provavelmente uma forma de endossalpingiose. Estes incluem carcinomas endometrióides de baixo grau, carcinomas de células claras, carcinomas limítrofes e serosos de baixo grau e carcinomas mucinosos (MICEK et al., 2020; SIPOS et al., 2021). Pensando em casos metastáticos, pode acontecer pela drenagem linfática dos ovários e trompas de Falópio é feita através das vias utero-ovarianas, infundibulopélvicas e do ligamento redondo e uma rota acessória ilíaca externa para os seguintes linfonodos regionais. Essa disseminação é vista também no peritônio, incluindo o omento e as vísceras pélvicas e abdominais, é o local mais comum de disseminação dos cânceres de ovário e trompas de Falópio, incluindo as superfícies diafragmática e hepática. O envolvimento pleural também é observado. Outros locais extraperitoneais ou extrapleurais são (BEREK et al., 2021).

À soma disso, pensando no estadiamento dessa afecção, embora as tomografias computadorizadas possam delinear a disseminação intra-abdominal da doença até certo ponto, os cânceres de ovário, trompas de Falópio e peritoneal devem ser estadiados cirurgicamente. Isso, pois os achados operatórios determinam o diagnóstico histológico preciso, o estágio e, portanto, o prognóstico do paciente (BEREK et al., 2021).

Além disso, em pacientes selecionados com doença em estágio avançado, pode ser apropriado iniciar a quimioterapia antes da intervenção cirúrgica e, nesses casos, deve haver confirmação histológica ou citológica do diagnóstico antes de iniciar a quimioterapia (CHANDRA et al., 2019; MICEK et al., 2020; MOUFARRIJ et al., 2019; BEREK et al., 2021).

Vale lembrar que a maioria dos casos de câncer de ovário é de origem epitelial. A FIGO endossa a tipagem histológica da OMS de tumores ovarianos epiteliais. Os carcinomas serosos são considerados os mais comuns, tanto no ovário como na trompa. Estatisticamente, mais de 90% dos carcinomas das trompas de Falópio são adenocarcinomas serosos ou endometrioides de alto grau. Também, os cânceres não epiteliais, embora incomuns, são extremamente importantes, incluindo tumores de células da granulosa, tumores de células germinativas, sarcomas e linfomas. Destaca-se que os tumores malignos dos ovários ocorrem em todas as idades com variação no subtipo histológico por idade (BEREK et al., 2021).

O risco vitalício de uma mulher nos EUA desenvolver câncer de ovário é de aproximadamente 1 em 70. Aproximadamente 23% dos cânceres ginecológicos são de origem ovariana, mas 47% de todas as mortes por câncer do trato genital feminino ocorrem em mulheres com câncer de ovário (CHANDRA et al., 2019; BEREK et al., 2021).

Em uma perspectiva epidemiológica, a incidência geral de tumores epiteliais varia de 9 a 17 por 100.000 habitantes e é maior em países de alta renda, com exceção do Japão. Entretanto, essa taxa de incidência cresce proporcionalmente com a idade (CHANDRA et al., 2019). É nítido que o maior número de pacientes com câncer epitelial de ovário encontra-se na faixa etária de 60 a 64 anos. Vale lembrar que fatores hereditários estão implicados em aproximadamente 20% dos cânceres de ovário, trompas de falópio e peritoneais (BEREK et al., 2021).

Em termos diagnósticos, pacientes com câncer de ovário epitelial confinado ao ovário ou trompa de falópio no diagnóstico inicial têm um prognóstico muito bom. Os sintomas costumam ser muito insidiosos e a duração dos sintomas não é muito diferente entre os pacientes com doença em estágio inicial ou avançado (COLOMBO et al., 2019; BEREK et al., 2021).

Pensado em no tratamento, é necessário, anteriormente, analisar o prognóstico de neoplasias epiteliais ovarianas, de Falópio e peritoneais, afetado independentemente pelo seguinte: Estágio do câncer no momento do diagnóstico, tipo e grau histológico e diâmetro máximo de doença residual após cirurgia citorrredutora (CHANDRA et al., 2019). Cirurgicamente, uma laparotomia completa é uma parte importante do tratamento precoce. Se a suspeita pré-operatória for de malignidade, deve-se realizar uma laparotomia. É de extrema valia notar que pelo menos dois terços das pacientes com câncer de ovário apresentam doença em estágio III ou IV. Tal fato pode afetar o status de desempenho e a aptidão para a cirurgia. Ainda assim, o indicador prognóstico mais importante em pacientes com câncer de ovário em estágio avançado é o volume de doença residual após a citorredução cirúrgica (LEE; MINASIAN; KOHN, 2019; BEREK et al., 2021).

Por fim, o prognóstico de pacientes com tumores adequadamente estagiados com cânceres epiteliais do ovário em estágio IA e estágio IB grau 1–2 é muito bom; é relatado que a quimioterapia adjuvante não traz benefícios adicionais e não é indicada. Também, pacientes que tiveram citorredução primária devem receber quimioterapia após a cirurgia.

O padrão aceito é de 6 ciclos de quimioterapia combinada à base de platina, com uma platina (carboplatina ou cisplatina) e um taxano (paclitaxel ou docetaxel) (ASHWIN et. Al, 2019; BEREK et al., 2021). Não obstante, uma proporção crescente de pacientes com câncer de ovário em estágio avançado está sendo tratada com quimioterapia neoadjuvante inicial (NACT) por 3 a 4 ciclos antes da citorredução de intervalo e quimioterapia adicional (BEREK et al., 2021).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes ao câncer de ovário, sobretudo a epidemiologia, manifestações clínicas e o manejo terapêutico.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2017 e 2021. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *cancer ovarian, epidemiology, physiopathology, diagnosis, treatment e treatment surgical*. Foram encontrados 3526 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 14 artigos pertinentes à discussão.

4 EPIDEMIOLOGIA

O Câncer de Ovário (CO) é uma neoplasia maligna considerada de maior morbimortalidade e letalidade dentre os tumores que afetam a região do sistema ginecológico da mulher. O estadiamento avançado do processo neoplásico, bem como um diagnóstico e tratamento tardios acrescentam na redução do prognóstico e sobrevida dos pacientes acometidos por essa patologia (CHANDRA et al., 2019).

No contexto epidemiológico, o CO possui índices estatísticos que evidenciam características clínicas relacionadas à incidência, prevalência e taxa de sobrevida na população mundial. Segundo dados publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a estimativa para o ano de 2020 seria de aproximadamente 308.069 pacientes com CA, com índices associados à mortalidade chegando a cerca de 47%. Os dados associados à taxa de sobrevida da população geral estão associados principalmente à

reincidência da doença neoplásica e ao desenvolvimento de processos neoplásicos ovarianos resistentes às opções radio e quimioterapêuticas (CHANDRA et al., 2019).

Além disso, em países desenvolvidos, as neoplasias que acometem o tecido ovariano são consideradas as de maior morbimortalidade quando comparadas a outros processos tumorais que acometem o sistema ginecológico. Ademais, no contexto diagnóstico, cerca de dois terços dos CO são diagnosticados tardiamente, em estágios avançados, interferindo na propedêutica e reduzindo opções terapêuticas e no prognóstico dos pacientes (COLOMBO et al., 2019).

Majoritariamente, há a predominância do subtipo câncer epitelial de ovário, um carcinoma seroso de alto grau, originário principalmente da trompa de Falópio distal, correspondendo a 90% dos casos. Esse subtipo histológico também se associa a maior gravidade e taxas de mortalidade, devido a sua alta capacidade de invasão tecidual e disseminação locorregional e sistêmica (COLOMBO et al., 2019).

Ademais, no período pós-menopausa, há um aumento da incidência do CO, relacionado a uma proporção de 1:2500. Além disso, observa-se que apenas 20% desse tipo de neoplasia é diagnosticado nos estágios iniciais I e II, em que a taxa de sobrevivência em 5 anos varia de 70% a 90%. Dessa forma, ressalta-se a importância de condutas diagnósticas e de rastreamento que possuam elevada especificidade e sensibilidade, objetivando um diagnóstico precoce (ELIAS; GUO; BAST, 2018; ELYASHIV; WONG; LEDERMANN, 2021).

5 FISIOPATOLOGIA

O CO pode ser classificado histologicamente considerando as células que o originaram. A neoplasia pode advir do epitélio, que é o mais comum, de células germinativas, do estroma gonadal e também pode ser derivado de um neoplasma ovário metastático. Com foco no mais habitual, os tumores derivados do epitélio podem ser: seroso, mucinoso, indiferenciado, das células claras e endometrióide (MICEK et al., 2020; BEREK et al., 2021; SIPOS et al., 2021).

Dentre os CO epitelial, o seroso se destaca em incidência e a maioria destes são de alto grau no momento do diagnóstico. Esse fato é importante para o mau prognóstico da doença. O aspecto dessa tumoração pode estar sob a forma de cistos ou até mesmo sólidos, parecidos com endometrióides ou transicionais (BEREK et al., 2021).

A etiopatogenia para CO não é totalmente conhecida, contudo a explicação mais aceita para o tipo de neoplasia mais recorrente é a “Hipótese tubária”, que defende a ideia que grande parte dos tumores epiteliais serosos de alto grau são derivados de transformações de natureza maligna nas trompas de falópio. Apesar dessa possível origem, é sabido que existe uma relação entre a quantidade de ovulações e as chances de desenvolver CO, contudo o mecanismo que fala sobre o papel do ovário na progressão da neoplasia ainda não é bem descrito. Estudos sugerem que tem relação com a danificação tecidual oriunda do processo de rompimento folicular (MICEK et al., 2020).

Ademais, há indícios que metabólitos bacterianos podem ter potencial para atuar no desenvolvimento e origem do CO. As bactérias gram-negativas possuem em sua membrana externa lipopolissacarídeos, que parecem ter atividade pró-oncogênica. A LPS tem uma relação com a inflamação presente no CO, a molécula tem potencial para ativação das células cancerígenas e também de macrófagos. Além do LPS, outros metabólitos têm sua relação com câncer estudados, porém os resultados para neoplasia ovariana ainda são inconclusivos (SIPOS et al., 2021).

Notavelmente, a hereditariedade se dispõe como um fator de risco importante para o desenvolvimento do CO. Estudos mostram que a maioria das pessoas doentes com relação hereditária para tumores do tipo II apresentam uma mutação patogênica em dois genes principalmente, o BCRA1 ou BCRA2. Os tumores do tipo II são os de alto grau, enquanto que os do tipo I são de baixo grau (BEREK et al., 2021; SIPOS et al., 2021).

Além disso, a mutação genética mais comum no CO epitelial seroso de grau II são as modificações nas proteínas denominadas de TP53. Alguns anticorpos podem ser produzidos contra essa proteína mutada e esses podem ser um importante marcador biológico para o diagnóstico (ELIAS; GUO; BAST, 2018).

Por fim, no que tange o lugar primário do câncer, nem sempre é uma tarefa possível designar qual o local de origem e os locais metastáticos, contudo sabe-se que o lugar mais comum de disseminação é o peritônio. Os demais locais, os extraperitoneias e os extrapleurais, as metástases são mais raras (BEREK et al., 2021).

6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O CO é o tumor maligno ginecológico de maior mortalidade entre as mulheres. Esse cenário é consequência da falta de ferramentas de triagem e do quadro clínico inespecífico que essa doença apresenta. Ademais, a superfície dos ovários não é recoberta

pelo peritônio, facilitando a disseminação do câncer pela cavidade peritoneal. Portanto, a maioria das mulheres é diagnosticada em estágios avançados (com metástase extensa), o que caracteriza o CO como uma moléstia silenciosa e de mau prognóstico (CHANDRA et al., 2019; MOUFARRIJ et al., 2019; MICEK et al., 2020; BEREK et al., 2021).

Os sintomas do CO manifestam-se de forma insidiosa, além de apresentarem similaridades entre os quadros iniciais e avançados da doença. Dentre eles, pode-se pontuar sinais gastrointestinais (desconforto, dor ou distensão abdominal, dispepsia, ascite), urinários (urgência urinária, polaciúria), ginecológicos (irregularidades menstruais, dor pélvica, sangramento vaginal anormal, sangramento pós menopausa) e distúrbios alimentares (MOUFARRIJ et al., 2019; GAONA-LUVIANO; MEDINA-GAONA; MAGAÑA-PÉREZ, 2020; BEREK et al., 2021). Com a evolução da doença, a ascite e a distensão abdominal se agravam, elevando a pressão intra-abdominal, o que gera derrame pleural por transudação de líquido para o espaço pleural (BEREK et al., 2021).

Por fim, vale lembrar que um sinal característico é a presença de massa anexial, a qual pode gerar sintomas ou ser encontrada como um achado em exames de imagem pélvicos. O tumor pode acometer estruturas além dos anexos em estágios mais avançados da doença. É raro o desenvolvimento de síndromes paraneoplásicas, sendo as mais associadas ao CO: “degeneração cerebelar, polineurite, dermatomiosite, anemia hemolítica, coagulação intravascular disseminada, acantose ou síndrome nefrótica” (GAONA-LUVIANO; MEDINA-GAONA; MAGAÑA-PÉREZ, 2020).

7 DIAGNÓSTICO

Em primeira análise, a utilidade da ultrassonografia transvaginal (USG TV) e dos marcadores tumorais para rastreamento do câncer de ovário ainda não está bem definida. Não existe consenso em relação à utilização rotineira destes testes e aos benefícios do screening na população de risco habitual (NEBGEN; LU; BAST, 2019).

Outrossim, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda que as mulheres consideradas de alto risco, com mutações de BRCA, sejam submetidas a salpingo-ooforectomia, após gestação naquelas com desejo de engravidar ou entre 35 e 45 anos (NEBGEN; LU; BAST, 2019). A realização de USG TV e a dosagem do marcador CA 125, semestralmente, além do exame pélvico de rotina ginecológica, são

uma alternativa para as pacientes de alto risco não submetidas à cirurgia (ELIAS; GUO; BAST, 2018).

Além disso, o CA 125 é um marcador epitelial inespecífico, que pode ser detectado na maioria das pacientes com câncer de ovário em estádios mais avançados, mas que também pode estar aumentado em outras patologias. A proteína 4 do epidídimo humano (HE4), por sua vez, é uma glicoproteína que pode estar aumentada em pelo menos 70% das neoplasias ovarianas, mas, ao contrário do CA 125, encontra-se elevada com menor frequência em patologias benignas, além de detectar uma parcela de casos com CA 125 normal. Quando combinados, HE4 e CA 125, têm maior sensibilidade e especificidade na diferenciação de massas pélvicas (NEBGEN; LU; BAST, 2019).

Vale lembrar que a neoplasia ovariana também pode levar a elevação de autoanticorpos e microRNAs circulantes. Os autoanticorpos TP53, por exemplo, se elevam mais precocemente do que o marcador CA 125. Outro fator importante está relacionado ao DNA tumoral circulante corresponde à fração do DNA livre da célula, que contém mutações específicas do tumor, e pode ser encontrada na circulação. A sua análise fornece um potencial método não invasivo de detecção e monitoramento de tumores (NEBGEN; LU; BAST, 2019). Diante da suspeita clínica, deve-se realizar uma anamnese detalhada, a fim de identificar possíveis fatores de risco, bem como história pessoal e familiar de câncer. O exame físico deve incluir exame geral e ginecológico, com avaliação das mamas, toque vaginal e toque retal (BEREK et al., 2021).

A USG TV contribui significativamente para o diagnóstico diferencial das massas anexiais e representa o método propedêutico mais utilizado na avaliação inicial dos tumores de ovário. As principais desvantagens deste exame são a incapacidade de detectar lesões ovarianas pequenas e de visualizar as fímbrias das tubas uterinas (NEBGEN; LU; BAST, 2019).

À soma disso, alguns critérios auxiliam no diagnóstico diferencial de massas anexiais benignas e malignas. As características que apontam para a maior probabilidade de presença de malignidade são: surgimento antes ou após a menacme, acometimento bilateral, nódulos palpáveis em fundo de saco vaginal, presença de ascite, massa aderente, sólida e irregular com septações espessas e papilas à ultrassonografia transvaginal e fluxo de baixa resistência e presença de neovascularização ao Doppler (NEBGEN; LU; BAST, 2019; BERK et al., 2021).

Vale ressaltar o estadiamento do câncer de ovário, sendo ele principalmente cirúrgico. O sistema de classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), que define o estadiamento do câncer de ovário, tuba uterina e peritônio, foi apresentado na **tabela 1**. A comparação do estadiamento da FIGO (2014) com a classificação TNM da *Union for International Cancer Control* (UICC) está apresentada na **tabela 2** (BEREK et al., 2021).

Tabela 1 - Sistema de classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)

ESTÁDIO I: Tumor limitado aos ovários ou tubas uterinas	T1-N0-M0
IA: Tumor limitado a um ovário ou tuba uterina, sem tumor na superfície do ovário ou da tuba.	T1a-N0-M0
IB: Tumor limitado a ambos os ovários ou tubas uterinas, sem tumor na superfície do ovário ou tuba.	T1b-N0-M0
IC: Tumor limitado a um ou ambos ovários ou tubas uterinas, com presença de um dos seguintes: o IC1: Derramamento cirúrgico (cápsula rota na cirurgia) o IC2: Cápsula rota antes da cirurgia ou tumor na superfície ovariana ou tuba uterina o IC3: Células neoplásicas na ascite ou lavado peritoneal	T1c1-N0-M0 T1c2-N0-M0 T1c3-N0-M0
ESTÁDIO II: Tumor envolvendo um ou ambos os ovários ou tubas uterinas com extensão para pelve ou carcinoma do peritônio	T2-N0-M0
IIA: Extensão e/ou implantes no útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários	T2a-N0-M0
IIB: Extensão para outros tecidos pélvicos intraperitoneais	T2b-N0-M0
ESTÁDIO III: Tumor envolvendo um ou ambos os ovários ou tubas uterinas com extensão para pelve, ou carcinoma do peritônio, com confirmação citológica ou histológica de disseminação para o peritônio além da pele e/ou para linfonodos retroperitoneais	T1-3/N0-1/M0
III A1: Apenas linfonodos retroperitoneais positivos (comprovado citologicamente ou histologicamente) o III A1(i): Metástase até 10 mm em sua maior dimensão o III A1(ii): Metástase maior do que 10 mm em sua maior dimensão III A2: Envolvimento microscópico peritoneal, extra-pélvico, com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos III B: Implantes na parede posterior do abdome com até 2 cm em sua maior dimensão, com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos III C: Implantes na parede posterior do abdome com mais de 2 cm em sua maior dimensão, com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos	T1/T2-N1-M0 M0 T3a2-N0/N1-M0 T3b-N0/N1-M0 T3c-N0/N1-M0
ESTÁDIO IV: Metástases à distância excluindo metástase peritoneal	Qualquer T, qualquer N, M1

IVA: Derrame pleural com citologia positiva para células neoplásicas	
IVB: Metástases intraparenquimatosas e para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal)	

Tabela 1. Adaptada de BEREK et al., 2021

Tabela 2. Adaptada de (BEREK et al., 2021)

FIGO (Designação primária: T _{ov} , T _{ft} , T _p ou T _x)	UICC		
	T	N	M
Estádio			
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
	T3a	N1	M0
IIIB	T3b	N0	M0
	T3b	N1	M0
IIIC	T3c	N0-1	M0
	T3c	N1	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Linfonodos regionais (N)			
N _x	Linfonodos regionais não podem ser avaliados		
N0	Sem metástase para linfonodos regionais		
N1	Metástase para linfonodos regionais		
Metástase a distância			
M _x	Metástases a distância não podem ser avaliados		
M0	Sem metástase a distância		
M1	Metástase a distância (excluindo as peritoneais)		

8 TRATAMENTO

O CO não é uma doença única (LEE et al.,2020). A diversidade de tipos histológicos, dos fatores biofísicos, e de microambiente, tornam mais difíceis o diagnóstico precoce, na maioria das vezes diagnosticando já em estágios avançados, além do acerto no tratamento eficaz (LEE; MINASIAN; KOHN, 2019). A escassez de ferramentas de triagem promissoras para detecção em estágio inicial é um dos principais desafios relacionados à baixa taxa de sobrevivência de pacientes com tal afecção. Desse modo, as estratégias de tratamento dependem do estágio patológico atual (CHANDRA et al., 2019).

Vale lembrar que, após o tratamento primário padrão, a maior parte das mulheres desenvolvem recidiva da doença com um tempo mediano de sobrevivência livre de progressão (PFS) de 18 meses. A partir da recidiva a sobrevivência média é torno de 24 meses. Quanto menor esse tempo menor a eficácia de uma segunda tentativa terapêutica e pior prognóstico. Atualmente há duas linhas terapêuticas: a padrão e as novas que estão ainda em fase de estudos (CHANDRA et al., 2019).

8.1 TRATAMENTO PADRÃO PARA O CÂNCER DE OVÁRIO

O tratamento padrão para o CO é a citorredução cirúrgica máxima seguida de quimioterapia à base de platina. De acordo com o grupo de Oncologia Ginecológica (GOG), a CTR foi definida como ressecção de nódulos tumorais residuais (cada um medindo até 1cm de diâmetro). No entanto, identificou-se uma maior sobrevivência global e melhor sobrevivência livre de progressão, com ressecção completa (CHANDRA et al., 2019).

Nesse sentido, segundo as diretrizes de CO da ESGO de 2017, o objetivo do tratamento cirúrgico padrão é a ressecção dos resíduos macroscópicos do câncer. Em um segundo momento, após ressecção, as pacientes são submetidas a regimes de quimioterapia a cada 21 dias, por seis ciclos. A depender dos estágios e classificações dos tumores a quimioterapia, pode vir a não ser realizada.

À soma disso, os agentes quimioterápicos mais utilizados são o que contêm platina (cisplatina e carboplatina) e os taxanos (paclitaxel e docetaxel). A carboplatina é a escolha preferencial em relação à cisplatina por ter menor toxicidade e resultado equivalente (ASHWIN et. Al, 2019).

Outrossim, nos casos de CO com graus e estágios avançados (III/IV) a cirurgia pode não ser possível, entre outros fatores, por comprometimento de órgãos adjacentes

como mesentério, intestino delgado e fígado (sítios metastáticos). Estes então, são realizados quimioterapia neoadjuvante. Após 3 ciclos e havendo resposta à QT neo, pode-se realizar a cirurgia, e em seguida, a QTQ é continuada por até 6 ciclos. A linha primária de tratamento do CO, no geral, apresenta altas taxas de sucesso na remissão da doença. O resultado é avaliado após a conclusão da quimioterapia, de acordo com os resultados de exames de imagens embasados nos critérios RECIST 1.1 (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos) (ASHWIN et. Al, 2019).

Por fim, há um embate se a QT neoadjuvante e a ISD podem ser superiores à citorredução maciça primária PDS. A primeira está relacionada à recidiva e sobrevida mais curta, e a segunda à maior morbimortalidade. Entretanto, apesar da boa resposta ao tratamento, o índice de recidiva é elevado (ASHWIN et. Al, 2019).

8.2 NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O CÂNCER DE OVÁRIO

Pensando nas inovações de propedêuticas hodiernas, o uso da platina para tratamento de câncer de ovário iniciou em 1980, ainda hoje ela continua sendo a base dos tratamentos (BAERT et al. 2021). No entanto, médicos da área já concluíram que a doença não pode ser curada com uma terapia de agente único (LEE et al. 2019).

Entre as novas propostas temos uma série de inibidores do ponto de verificação do ciclo celular. Esses inibidores fariam uma pausa no ciclo celular e ativavam o ponto de verificação, fazendo com que assim o DNA danificado fosse reparado (LEE et al. 2019).

Os inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) também possui resultados promissores no tratamento do câncer de ovário, o alvo da terapia é o impedimento da ação das enzimas reparadoras de dano na célula cancerígena, consequentemente levando a morte dela (JIANG et al. 2019).

Nota-se que as células cancerígenas possuem vários genes que impedem sua apoptose, sendo assim, uma das propostas de tratamento foi desenvolver proteínas que favorecem essa ação, uma delas são a Bcl-2 e a tirosina-quinase (CHANDRA et al. 2019).

À soma disso, um procedimento que também vem sendo usado no tratamento de CO é a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). Ela é usada com o tratamento sistêmico 3 meses após a cirurgia. Ela se mostra mais eficaz em cânceres sensíveis à platina, apesar de que também pode ser usada em pacientes com câncer residual extenso e lesões não operáveis. O maior problema da HIPEC seria sua morbimortalidade alta,

complicações como perfuração de intestino, vazamento de anastomose e hemorragia intraperitoneal estão presentes (CORTEZ et al. 2017).

9 CONCLUSÃO

Diante do exposto neste estudo, foi possível concluir que o câncer de ovário, seja aquele com manifestações leves, agudas ou complicadas, tem ganhado cada vez mais atenção no campo da pesquisa médica mundial. Desse modo, muitos estudos têm sido realizados nessa área, a fim de elucidar a gama de diferenciações que essa afecção possui. Os estudos epidemiológicos demonstraram o seu aumento em escala global, evidenciando seu alto grau de agressividade à saúde das mulheres. Também, demonstrou-se a importância do conhecimento fisiopatológico que essa doença se encontra envolvida, visto que, ainda que não elucidado de forma conclusiva, esse conhecimento, atrelado às manifestações clínicas (sinais e sintomas) favorecem um diagnóstico mais assertivo. No campo das pesquisas, na atual conjuntura, ainda não existem modelos prognósticos que possam prever com exatidão a evolução pregressa de uma paciente com câncer de ovário, de modo que urge a necessidade de mais evidências sobre os fatores de risco dos quais essa afecção está envolvida. Tornou-se nítido que se deve estabelecer modelos que assistam o médico na antecipação do curso dessa afecção, a fim de produzir um tratamento correto na apresentação inicial, em que uma revisão sistemática e de metanálise podem ser opções de escolha para identificar seus fatores de risco. Além disso, ficou nítido a importância do diagnóstico diferencial, haja vista que por meio dele é possível a exclusão de afecções com manifestações clínicas semelhantes. Notou-se a extrema importância do tratamento do CO, ressaltando-se as variadas modalidades existentes, ressaltando-se as abordagens cirúrgicas, sendo o método primário de terapêutica, crucial para a estabilização e recuperação da saúde do paciente.

REFERÊNCIAS

- BAERT, T. et al. **The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited.** *Annals of Oncology*, v. 32, n. 6, p. 710–725, jun. 2021.
- BEREK, J. S. et al. **Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update.** *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 155, n. S1, p. 61–85, out. 2021.
- CHANDRA, A. et al. **Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes.** *Cancer Medicine*, v. 8, n. 16, p. 7018–7031, 27 set. 2019.
- COLOMBO, N. et al. **ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease.** *Annals of Oncology*, v. 30, n. 5, p. 672–705, maio 2019.
- CORTEZ, A. J. et al. **Advances in ovarian cancer therapy.** *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, v. 81, n. 1, p. 17–38, 16 dez. 2017.
- ELIAS, K. M.; GUO, J.; BAST, R. C. **Early Detection of Ovarian Cancer.** *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 32, n. 6, p. 903–914, dez. 2018.
- ELYASHIV, O.; WONG, Y. N. S.; LEDERMANN, J. A. **Frontline Maintenance Treatment for Ovarian Cancer.** *Current Oncology Reports*, v. 23, n. 8, 14 jun. 2021.
- GAONA-LUVIANO, P.; MEDINA-GAONA, L. A.; MAGAÑA-PÉREZ, K. **Epidemiology of ovarian cancer.** *Chinese Clinical Oncology*, v. 9, n. 4, p. 47–47, ago. 2020.
- JIANG, X. et al. **PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms.** *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, v. 23, n. 4, p. 2303–2313, 22 jan. 2019.
- LEE, J.; MINASIAN, L.; KOHN, E. C. **New strategies in ovarian cancer treatment.** *Cancer*, v. 125, n. S24, p. 4623–4629, 3 dez. 2019.
- MICEK, H. M. et al. **The Many Microenvironments of Ovarian Cancer.** *Advances in Experimental Medicine and Biology*, p. 199–213, 2020.
- MOUFARRIJ, S. et al. **Epigenetic therapy for ovarian cancer: promise and progress.** *Clinical Epigenetics*, v. 11, n. 1, 15 jan. 2019.
- NEBGEN, D. R.; LU, K. H.; BAST, R. C. **Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening.** *Current Oncology Reports*, v. 21, n. 8, 26 jul. 2019.
- SIPOS, A. et al. **The role of the microbiome in ovarian cancer: mechanistic insights into oncobiosis and to bacterial metabolite signaling.** *Molecular Medicine*, v. 27, n. 1, 1 abr. 2021.