

Perfil dos resultados histopatológicos de biópsias de ovário de um laboratório de referência em patologia de Brasília, ao longo de 5 anos.

Profile of histopathological results of ovarian biopsies from a reference laboratory in pathology in Brasília, over 5 years.

Autores:

Camila Lopes Moreira da Silva, Estudante do 12º semestre do curso de Medicina, no UniCEUB-DF. Email: Camila.lopes@sempreceu.com

Vitória Vieira, médica pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB). Atuante no programa de pós graduação em Clínica Médica na Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES DF/FEPECS). Email: vieiravitoria1608@gmail.com

Flávia Alves Neves Mascarenhas. Médica ginecologista pelo Tribunal de Justiça do Distrito Federal e Territórios (TJDFT). Email: flavia_neves@hotmail.com

Cristiane Henriques Soares de Paiva Lopes, professora de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), Doutora em Ciências da Saúde pelo Instituto Universitário de Rosário. Email: krisdoc51@gmail.com

Resumo: As patologias ovarianas são um grupo heterogêneo de doenças e incluem um grande percentual de alterações benignas e um número menor de neoplasias malignas, que apresenta a maior taxa de letalidade entre todos os tumores ginecológicos, e representam 30% dos cânceres ginecológicos no Brasil. O estudo configura-se como observacional, analítico e transversal e avalia o percentual de neoplasias malignas, benignas e borderline nos resultados histopatológicos de biópsias de ovário analisadas em um laboratório de referência em patologia, em Brasília, entre 2015 e 2020, descrevendo o perfil etário das pacientes e os subtipos de tais neoplasias, resultando na seleção de 3.348 pacientes. Entre elas, observou-se que a maioria possuía entre 20 e 49 anos, totalizando 61,70% dos casos. Em relação às neoplasias malignas, das 1.174 amostras, 64,4% eram de pacientes com mais de 50 anos. A origem das pacientes foi predominantemente do sistema particular, sendo apenas 21 (0,63%) provenientes do serviço público; dessas, seis (28,6%) obtiveram diagnóstico de neoplasias malignas, caracterizando maior percentual de número de casos malignos provenientes do setor público. Mais da metade dos resultados das biópsias ovarianas foi normal (58,24%). Entre as patologias ovarianas, as neoplasias benignas foram as mais frequentes (21,23%); dessas, o teratoma cístico maduro representou a maioria (40,37%). Os casos de endometrioma e endometriose abrangeram 12,27% do total das biópsias. Os tumores malignos (7,38%) e borderline (2,27%) de ovário representaram 9,65% dos casos analisados no período, no total de 323 casos. O tipo histológico epitelial representou 62,35% das neoplasias malignas, e, entre essas, o adenocarcinoma seroso foi o mais comum (47,4% dos casos). Curiosamente, os tumores do cordão sexual foram mais frequentes do que os de células germinativas nesta

pesquisa (31,58 % x 6,07%), especialmente pelo número de tumores de células estromais da granulosa (72 casos no período). Metade das metástases para ovário foi originada no intestino. O câncer de ovário é um tema de extrema relevância na ginecologia, seja pela dificuldade de rastreamento e diagnóstico precoces, seja pela alta prevalência na população feminina. É necessário maior desenvolvimento científico e pesquisa nesse campo da ciência. Esse estudo é uma tentativa de resumir dados epidemiológicos regionais que contribuirão na construção de futuros projetos.

Palavras-chave: ovário; tumor; neoplasias ovarianas.

Abstract: Ovarian pathologies are a heterogeneous group of diseases and include a large percentage of benign alterations and a smaller number of malignant neoplasms, which have the highest lethality rate among all gynecological tumors, in addition to representing 30% of gynecological cancers in Brazil. The study is observational, analytical and cross-sectional and analyzes the percentage of malignant, benign and borderline neoplasms from the histopathological results of ovarian biopsies analyzed in a reference laboratory in pathology, in Brasília, between 2015 and 2020, describing the age profile of the patients and the subtypes of such neoplasms, resulting in the selection of 3,348 patients. Among them, it was observed that the majority were between 20 and 49 years old, totaling 61.70% of the cases. Regarding malignant neoplasms, of the 1,174 samples, 64.4% were from patients over 50 years old. The origin of the patients was predominantly from the private system, with only 21 (0.63%) coming from the public service; of these, only 6 (28.6%) were diagnosed with malignant neoplasms, characterizing a higher percentage of malignant cases from the public sector. More than half of the ovarian biopsy results were normal (58.24%). Among ovarian pathologies, benign neoplasms were the most frequent (21.23%); of these, mature cystic teratoma represented the majority (40.37%). Cases of endometrioma and endometriosis comprised 12.27% of all biopsies. Malignant (7.38%) and borderline (2.27%) ovarian tumors represented 9.65% of the cases analyzed in the period, out of a total of 323. The epithelial histological type represented 62.35% of the malignant neoplasms, and, among these, serous adenocarcinoma was the most common (47.4% of cases). Interestingly, sex cord tumors were more frequent than germ cell tumors in this research (31.58% x 6.07%), especially due to the number of granulosa stromal cell tumors (72 cases in the period). Half of ovarian metastases originated from the intestine. Ovarian cancer is a topic of extreme relevance in gynecology, either because of the difficulty of early screening and diagnosis, or because of the high prevalence in the female population. More scientific development and research is needed in this field of science. This study is an attempt to summarize regional epidemiological data that will contribute to the construction of future projects.

Keywords: ovarian; tumor; ovarian neoplasm

Anualmente, ocorrem no mundo 239 mil casos e 152 mil óbitos por câncer de ovário (FERLAY et al, 2013). Apesar da alta letalidade, observa-se diminuição no número de óbitos e aumento de sobrevida em mais 5 anos em 92% dos pacientes com doença localizada em países

desenvolvidos, como Estados Unidos da América, com maior número de casos e óbitos em países desenvolvidos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017; INCA, 2015).

Em relação aos fatores de risco dessa patologia, a incidência geral aumenta com a idade, (MOHAMMADIAN et al, 2012). A presença de história familiar positiva e, conseqüentemente, a possibilidade de envolvimento de herança genética, são fatores de risco já estabelecidos. As variantes patogênicas do BRCA herdadas são responsáveis por 12% e 14% significativos de todos os casos de câncer de ovário. Laqueadura e histerectomia parecem ser fatores protetores para o desenvolvimento da doença, assim como a doença inflamatória pélvica e a endometriose parecem ser fatores de risco. Em ambos os casos, postula-se que situações que dificultem ou favoreçam a ascensão de substâncias irritantes ou agentes agressores do trato genital inferior aos ovários poderiam influenciar no surgimento da neoplasia (WEIDERPASS, 2012; RASMUSSEN, 2017; LIAT, 2012; STEWART, 2013).

Situações que estimulam e lesam repetidamente o epitélio ovariano parecem aumentar o risco de desenvolvimento da doença. Pacientes expostas a mais ciclos ovulatórios ao longo da vida, como nulíparas, pacientes com menarca precoce ou menopausa tardia estariam em maior risco. Em contrapartida, evitar a ovulação, como na gravidez, amamentação ou com o uso crônico de anticoncepcionais orais combinados, representa um fator protetor para o desenvolvimento do câncer de ovário (POOLE et al, 2013; SU, 2013). Quanto ao uso de pílula anticoncepcional oral, pesquisas mostraram que o risco é ainda menor se usada desde antes dos 25 anos e por longo período (POOLE et al, 2013).

Estudos não confirmaram a associação do uso de terapia de reposição hormonal, obesidade, alimentação inadequada, álcool, cafeína ou tabagismo como fatores de risco para câncer de ovário (WEIDERPASS, 2012).

Os tumores malignos de ovário são subdivididos em três categorias, podendo ser do epitélio superficial que reveste o ovário (cânceres epiteliais ovarianos); das células germinativas (tumores ovarianos de células germinativas) e das células estromais, responsáveis pela produção dos hormônios femininos (tumores de cordões sexuais-estroma) (INCA 2020).

Quanto aos tumores epiteliais, os do tipo I abrangem os carcinomas serosos de baixo grau, endometrióides, de células claras, mucinosos e carcinomas de transição (Brenner). Os tumores epiteliais do tipo II englobam carcinoma seroso de alto grau, carcinomas indiferenciados e tumores mesodérmicos malignos mistos, que representam cerca de 75% dos cânceres epiteliais de ovário, geralmente presentes em estágio avançado e com prognóstico ruim (KURMAN, 2011). Dentre os tumores ovarianos de células germinativas, o teratoma cístico maduro, ou cisto dermóide, é o subtipo mais comum, correspondendo a 95% dos casos e é clinicamente benigno. Disgerminoma e teratoma imaturo são exemplos de tumores malignos de células germinativas (KORENAGA, 2020; COLOMBO, 2012).

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

O diagnóstico do tumor de ovário muitas vezes é feito após alguns sintomas inespecíficos que a paciente venha a apresentar, como aumento do volume abdominal, causado por ascite, dor no dorso, dor ou massa pélvica ou abdominal, saciedade precoce, vômitos, indigestão, alterações de hábitos intestinais ou frequência urinária e derrame pleural (NICE, 2015). A dosagem anual

do biomarcador CA-125 associado com a ultrassonografia transvaginal apresentou baixos valores preditivos positivos para o câncer de ovário quando realizados na população geral (BUYS, 2011).

Nos tumores das células germinativas, alguns marcadores como gonadotropina coriônica humana, alfa-fetoproteína e lactato desidrogenase (LDH) estão aumentados. As células dos tumores de cordões sexuais-estroma localizam-se na matriz ovariana e têm o potencial de produzirem hormônios sexuais femininos ou masculinos. Assim, nesses casos, níveis hormonais de estrogênio, testosterona e derivados podem ser mensurados e as pacientes podem apresentar sinais e sintomas de hiperestrogenismo ou hiperandrogenismo. (COLOMBO, 2012; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017). Quando já existe suspeita clínica da doença ou no seguimento do quadro, existem diversos exames complementares que podem ser realizados. A ultrassonografia abdominal e transvaginal e CA125 são os mais indicados numa avaliação inicial. Em geral, tumores malignos são multiloculados, mais volumosos, apresentam septos no seu interior, projeções papilares ou neovascularização, identificada com o doppler (FROYMAN, 2019). Em pacientes com doença mais avançada, a ultrassonografia é menos útil. Tomografia Computadorizada de abdômen e pelve, radiografia de tórax pósterio-anterior e perfil, ressonância nuclear magnética, hemograma completo e testes de função hepática e renal avaliam os efeitos da disseminação do processo patológico.

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

Recentemente, outro marcador biológico, conhecido como human epididymis protein 4 (HEP 4), foi identificado e associado de modo altamente específico a neoplasia maligna ovariana epitelial, especialmente seroso e endometrióide. Esse, quando usado isoladamente ou em associação com CA 125, demonstrou maior sensibilidade e especificidade para diferenciação entre patologias benignas e diagnóstico de câncer de ovário, especialmente em mulheres pós menopausa (FERRARO et al, 2013). Sendo assim, foi desenvolvido o índice ROMA como ferramenta para aumentar a sensibilidade do diagnóstico de câncer de ovário, ao admitir os valores de CA 125 e HEP 4 e status de menopausa, obtendo alto valor de aplicação clínica (PARK, 2012; WEI, 2016). Devido à inespecificidade clínica, na suspeita de câncer de ovário, é necessária a realização de exame físico pélvico e ginecológico, avaliando massas palpáveis, distensão abdominal e líquido em cavidade, retirando massas por via laparoscópica. (DEMIR, 2012).

A partir da remoção cirúrgica, é possível realizar o estadiamento e diagnóstico definitivo por meio do resultado histopatológico. (MATULONIS, 2016). O estadiamento do câncer de ovário segue a orientação da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) e se baseia em biópsia tecidual, linfonodos removidos e líquido abdominal.

Após diagnóstico definitivo e estadiamento, o tratamento é definido. (WRIGHT, 2016).

Em relação a prevenção da doença, pacientes com alto risco para o desenvolvimento de câncer de ovário, com ou sem sinais e sintomas, podem ser investigadas. Mais de 90% dos cânceres

de ovário hereditários resultam de mutações na linhagem germinativa dos genes BRCA1 e BRCA2. O modelo de rastreamento na população de alto risco é variável (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017). A Society of Gynecologic Oncology (SGO) sugere que seja realizado uma ultrassonografia transvaginal e CA 125 a cada 6 meses, iniciando nas idades de 30 a 35 ou 5 a 10 anos antes da idade mais jovem do diagnóstico de câncer de ovário na família (SCHORGE, 2010).

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

A salpingo-ooforectomia bilateral se mostrou eficaz para redução do risco de desenvolver a doença em até 80%. Apesar disso, a realização de cirurgia em mulheres com menos de 45 anos de idade está associada a maior risco de doença cardiovascular, osteoporose e osteopenia (WALKER, 2015).

Esse estudo objetivou estudar os resultados histopatológicos das biópsias de ovário, incluindo neoplasias malignas, benignas e borderline, encaminhadas a um laboratório de referência em Patologia de Brasília, ao longo de 5 anos, de 2015 a 2020.

Método:

Trata-se de um estudo descritivo observacional, analítico e transversal, que utilizou dados secundários obtidos do Laboratório Lâmina de Brasília registrados entre 2015 e 2020. A População do estudo incluiu mulheres, dos sistemas público e privado, que enviaram material para estudo no referido laboratório, tendo sido excluídas as pacientes cujo material não correspondia a tecido ovariano ou que não estavam no período definido de estudo.

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

- 1) Ovários normais: ovários sem alterações benignas e malignas, cistos simples, cistos hemorrágicos, hidrossalpinge, cistos de inclusão epitelial peritoneal, cistos foliculares e cistos de corpo lúteo;
- 2) Endometrioma/ Endometriose em ovários;
- 3) Neoplasias ovarianas benigna: cistoadenoma seroso e mucinoso, teratoma cístico maduro (cisto dermóide) e cistoadenofibroma;
- 4) Tumores borderline;
- 5) Neoplasia ovariana maligna
 - 5.1) Câncer epitelial de ovário
 - a) Adenocarcinoma seroso;
 - b) Tumores mucinosos: adenocarcinoma, pseudomixoma peritoneal;

c) Tumores endometrióides: adenocarcinoma, tumor mulleriano misto maligno (carcinosarcoma);

d) Adenocarcinoma de células claras

e) Tumor de células transicionais: tumor maligno de Brenner, carcinoma de células transicionais;

f) Carcinoma de células escamosas;

g) Carcinoma misto;

h) Carcinoma indiferenciado;

i) Carcinoma de pequenas células;

5.2) Tumores malignos de células germinativas ovarianas

a) Disgerminoma;

b) Tumor de saco vitelínico (tumor de seio endodérmico);

c) Carcinoma embrionário;

d) Poliembrioma;

e) Coriocarcinoma não gestacional;

f) Teratomas: imaturos, monodérmicos (altamente especializados), formas mistas e não especificado.

5.3) Tumores do estroma do cordão sexual

a) Tumores de células estromais granulosas: Tumor de células da granulosa tipo adulto e infantil, grupo Tecoma-fibroma;

b) Tumores de células estromais de Sertoli: Tumor de células de Sertoli e Sertoli-Leydig;

c) Tumor de cordão sexual com túbulos anulares;

d) Tumores de células esteroides: Luteoma estromal, Tumor de células de Leydig e Tumor de células esteroides não especificados;

e) Não classificados;

f) Ginandroblastomas;

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

Resultados e discussão:

Ao analisar o banco de dados do laboratório Lâmina, 3500 pacientes apresentaram biópsias ovarianas no período de 2015 a 2020. Ao final, foi selecionado um total 3348 pacientes e 3466 diagnósticos, uma vez que em alguns casos obteve-se mais de um diagnóstico por ovário. Todos os casos foram de pacientes do gênero feminino. A pesquisa avaliou resultados de biópsias (tecido) ovarianas e 100% dos casos nessa amostra, durante o período estudado, foram procedentes da glândula ovário, não havendo nenhum caso de ovotestis.

Quanto à faixa etária das pacientes, ao serem analisadas todas as amostras ovarianas entre 2015 a 2020, foi encontrada a seguinte distribuição: 0 a 10 anos – 2 casos, 11 a 20 anos – 106 casos, 21 a 49 anos - 2066 casos e com mais de 50 anos – 1174 casos. A idade média ao diagnóstico de neoplasia ovariana maligna encontra-se entre os 40 e 60 anos de acordo com a literatura (RIVAS-CORCHADO, 2011). Na pesquisa, foram encontrados: Nenhum caso até 10 anos de idade, 7 casos de 11 a 20 anos de idade, 81 casos de 21 a 49 anos e 159 casos acima dos 50

anos. Sendo assim, conforme literatura, a pesquisa demonstrou maior prevalência dos casos acima dos 50 anos (64,4%), ou seja, em mulheres na perimenopausa ou pós menopausa.

As amostras foram majoritariamente provenientes de serviços de saúde privados, sendo apenas 21 pacientes (0,63%) provenientes do serviço público e 3327 (99,3%) de unidades privadas. Trata-se de um resultado previsto, considerando que a pesquisa foi realizada em um laboratório particular. No que se refere a distribuição de achados benignos e malignos e a origem das amostras, foram encontradas distinções entre os resultados das amostras procedentes do setor público versus privado. No total das 21 amostras do setor público, 6 delas (28,6%) obtiveram diagnóstico de neoplasias malignas, 2 foram metástase ovariana, 1 tumor borderline e 12 amostras neoplasias benignas. As idades de diagnóstico das neoplasias ovarianas primárias no setor público variaram na faixa entre 31 e 66 anos.

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

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

Quando analisado todo o período de 2015 a 2020, um total de 1950 pacientes (58,24%) obtiveram amostras com resultados normais, isto é, não apresentaram alterações ou apresentaram os achados citados acima como normais, no grupo 1. Ressalta-se que em algumas amostras, mais de um achado benigno foi encontrado. Em 2016, houve 10 amostras com mais de um diagnóstico benigno; em 2017, 2 amostras; em 2018, 5 amostras; em 2019, 1 amostra; e em 2020, 13 amostras.

Além disso, foram documentadas outras alterações benignas, tais como torção de ovário e gravidez ectópica, submetidas à análise histopatológica porventura. A primeira esteve presente em 4 amostras (0,12%) e a segunda em 17 amostras (5,07%). O elevado percentual de achados normais como resultado de biópsias ovarianas encontrado no presente estudo pode alertar quanto a necessidade de otimizar a análise pré-operatória da paciente, avaliando a real necessidade de exérese ovariana nesses casos.

A ooforectomia bilateral em pacientes no menacme leva à suspensão da produção hormonal dessa glândula e uma consequente menopausa cirúrgica precoce. Esse estado frequentemente é acompanhado por sintomas de abstinência de estrogênio, que impactam significativamente na qualidade de vida da mulher (OKEKE, 2013). De maneira profilática, pode ser realizada a exérese completa de ambos os ovários em mulheres na pré-menopausa com mutações no gene BRCA, o que reduz o risco de câncer de mama em 50% e o risco de câncer de ovário em mais de 90% (HOFFMAN, 2014). Contudo, deve-se atentar ao elevado número de biópsias ovarianas com achados normais encontrados neste estudo, abrangendo mais da metade da amostra. É possível que dentre essas pacientes algumas não tivessem indicação de remoção desse tecido funcional, caso se soubesse previamente que se tratava de um resultado dentro da normalidade. Dessa maneira, deve-se evitar uma ooforectomia bilateral e a consequente menopausa cirúrgica, particularmente em mulheres mais jovens, fim de prevenir os efeitos hipostrogênicos, tais como ondas de calor (fogachos), aumento de risco de osteoporose ou

redução da libido. Para isso, recomenda-se um assertivo diagnóstico pré-operatório, construído com uma anamnese e exame clínico detalhados, acrescidos de exames de imagem de qualidade (FAUBION et al, 2015).

Quanto ao achado de neoplasias ovarianas benignas, no total houve 711 casos (21,23%). Dentre esses, foram identificados: teratoma cístico maduro – 287 casos (40,37%), cistoadenoma seroso – 246 casos (34,6%), cistoadenoma mucinoso – 117 casos (16,45%), cistadenofibroma – 58 casos (8,16%) e cistoadenoma não especificado – 3 casos (0,42%). A alteração de endometrioma/ endometriose, em um ou em ambos os ovários, esteve presente em 411 (12,27%) amostras. O achado de tumor borderline esteve presente em 76 (2,27%) amostras ovarianas.

As neoplasias malignas com foco primário em ovários totalizaram 247 casos (7,38% da amostra total), e foram divididas de acordo com os subtipos: epitelial de ovário, células germinativas ovarianas e cordão sexual. O tipo histológico epitelial de ovário abrangeu a maioria dos diagnósticos malignos, com um total de 154 casos, seguido de tumores de cordões sexuais, com 78 casos, e tumores de células germinativas ovarianas, que apresentou 15 casos, o que configura 62,34%, 31,45% e 6,05%, respectivamente, da amostra de neoplasias malignas. Conforme a literatura, a grande maioria dos casos novos de câncer de ovário são do tipo epitelial e o restante é composto por tumores de células germinativas e células estromais (INCA, 2020). Contudo, os tumores do estroma do cordão sexual representam de 2% a 5% das neoplasias ovarianas segundo os estudos, acometendo principalmente mulheres entre 15 e 24 anos, e são o subtipo menos comum de câncer de ovário, ao contrário do que foi encontrado nessa pesquisa (D'IPPOLITO, 2006).

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

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

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

Os tumores do estroma do cordão sexual são um grupo de neoplasias raras e agressivas, que costumam representar o subtipo menos comum de câncer de ovário, com prevalência de aproximadamente 1% (KURMAN et al, 2014). Contudo, nessa pesquisa foi identificado um número expressivo desses tumores, em especial do subtipo histológico células estromais da granulosa. Os tumores das células da granulosa abrangem cerca de 70% dos tumores do estroma do cordão sexual e podem ser de dois subtipos: forma juvenil e adulta. Cerca de 95% dos casos são do tipo adulto, acometendo mulheres na menopausa, com média de idade de 50 anos. São considerados pouco agressivos e apresentam bom prognóstico, em oposição às neoplasias epiteliais (BEZERRA et al, 2004).

Em relação aos tumores de células germinativas ovarianas, encontrou-se a seguinte distribuição: Disgerminoma – 4 (26,7%); Teratoma imaturo – 2 (13,3%); Teratoma não especificado – 1 (6,67%), Teratoma monodérmico – 5 (33,33%) e tumor misto de células germinativas – 3 (20%). Não houve casos de tumor de saco vitelínico, carcinoma embrionário, poliembrioma e coriocarcinoma não gestacional. Os disgerminomas são as neoplasias malignas ovarianas mais comumente detectadas durante a gravidez e suspeita-se que essa associação ocorra devido a uma coincidência relacionada a faixa etária e não que a gestação em si seja um fator de risco para essa neoplasia. Apesar de raros, os disgerminomas são os mais comuns no espectro de neoplasias ovarianas de células germinativas conforme a literatura, mas esse resultado não foi identificado na pesquisa (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

A metástase para ovários com foco primário em outro órgão foi encontrada em 50 amostras. Os focos primários foram intestinos, endométrio, epitélio mulleriano, tubas uterinas, omento, mamas, endocervical e local indeterminado. O tumor primário em trato gastrointestinal é o mais comum foco primário de metástase ovariana, com uma incidência geral de 30 a 40% (KUBEČEK, 2017). Na pesquisa, o resultado foi compatível com esse dado literário, sendo este o foco em 50% das amostras metastáticas, seguido por origem ginecológica (mama e epitélio mulleriano).

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

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

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

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

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

Dos 51 casos de neoplasias malignas ovarianas de 2016, 24 casos (47,06%) foram epiteliais de ovário, sendo que desse total 11 casos (45,83%) de adenocarcinoma seroso, 5 casos (20,83%) de tumor de Brenner, 5 casos (20,83%) de tumor endometrióide, 1 caso (4,17%) de carcinoma indiferenciado, 1 caso (4,17%) de tumor mucinoso e 1 caso (4,17%) de adenocarcinoma não diferenciado. O tipo germinativo ovariano foi representado por 4 amostras (7,84%) em 2016, sendo 1 caso (25%) disgerminoma, 1 caso (25%) teratoma monodérmico/ altamente especializado e 2 casos (50%) de carcinoma misto. Os carcinomas mistos foram em uma amostra adenocarcinoma seroso e tumor de células claras e em outra amostra adenocarcinoma seroso, tumor endometrióide e tumor escamoso com traços de células uroteliais.

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

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

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

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

Dos casos de neoplasias malignas ovarianas em 2017, 23 casos (59%) foram epiteliais de ovário, sendo que desse total 15 casos (65,22%) de adenocarcinoma seroso, 2 casos (8,7%) de tumor de Brenner, 2 casos (8,7%) de tumor endometrióide, 2 casos (8,7%) de carcinoma indiferenciado, 1 caso (4,34%) de tumor mucinoso e 1 caso (4,34%) de tumor de células claras. Em 2017, o tipo germinativo ovariano foi representado por 4 amostras (10,26%), sendo 2 casos (50%) teratoma imaturo, 1 caso (25%) teratoma não especificado e 1 caso (50%) de carcinoma misto, caracterizado por adenocarcinoma seroso e tumor borderline.

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

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

Os dados de 2018 apresentaram 690 diagnósticos, com os seguintes resultados: Normais – 405 casos (58,7%), endometriose – 65 casos (9,42%), neoplasias benignas – 161 casos (23,33%), tumores borderline – 13 casos (1,89%), neoplasias malignas – 36 casos (5,22%), metástase ovariana – 7 casos (1,01%). Foram encontrados 3 casos (0,43%) de gravidez ectópica. Não houve caso de torção ovariana. Dentre as neoplasias benignas em 2018, o cistoadenoma seroso teve maior número de casos – 66 casos (41%) seguido de teratoma maduro – 53 casos (32,91%), cistoadenoma mucinoso – 27 casos (16,77%) e cistoadenofibroma – 15 casos (9,32%). Dos casos de neoplasias malignas ovarianas em 2018, 17 casos (47,22%) foram epiteliais de ovário, sendo que desse total 8 casos (47,1%) de adenocarcinoma seroso, 1 caso (5,88%) de tumor de Brenner, 2 casos (11,76%) de tumor endometrióide, 1 caso (5,88%) de tumor mucinoso, 3 casos (17,65%) de tumor de células claras e 2 casos (11,76%) de adenocarcinoma não especificado. O tipo germinativo ovariano foi representado por apenas 2 amostras (5,56%), sendo ambos (100%) teratoma não especificado. Os tumores de cordão sexual apresentaram 17 casos (47,22%), com distribuição de 15 casos (88,23%) de células estromais da granulosa e 2 casos (11,77%) de não classificados. A distribuição de tumores de células estromais da granulosa obteve a seguinte distribuição: granulosa adulto – 4 casos, tecoma-fibroma – 6 casos, tecoma puro – 1 caso, fibroma puro – 4 casos. Os demais subtipos, não citados na descrição de casos, da categoria epitelial, germinativa e de cordão sexual, não registraram amostras no ano de 2018. Das amostras diagnosticadas com metástase para ovário em 2018, 3 (42,85%) delas foram registradas com foco primário em intestino/ Krukenberg, 1 (14,29%) delas em mamas, 1 (14,29%) delas em fundo de saco de Douglas (peritônio), 1 delas (14,29%) em epitélio Mulleriano e 1 (14,29%) delas com foco indeterminado.

No ano de 2019, foram analisados 652 diagnósticos com os seguintes resultados: Normais – 417 casos (63,96%), neoplasias benignas – 84 casos (12,88%), endometriose – 62 casos (9,51%), neoplasias malignas – 60 casos (9,2%), tumores borderline – 12 casos (1,84%) e metástase ovariana – 12 casos (1,84%). Foram encontrados 5 casos (0,77%) de gravidez ectópica. Não houve caso de torção ovariana. Dentre as neoplasias benignas em 2019, o teratoma maduro teve maior prevalência com 50 casos (59,52%) seguido de cistoadenoma seroso – 23 casos (27,38%), cistoadenofibroma – 6 casos (7,14%) e cistoadenoma mucinoso – 5 casos (5,96%). Dos 60 casos de neoplasias malignas ovarianas de 2019, 48 casos (35%) foram epiteliais de ovário, sendo que desse total 21 casos (43,75%) de adenocarcinoma seroso, 9 casos (18,75%) de tumor endometrióide, 9 casos (18,75%) de tumor de células claras, 3 casos (6,25%) de tumor de Brenner, 3 casos (6,25%) de tumor mucinoso e 3 casos (6,25%) de tumor de células transicionais. O tipo germinativo ovariano foi representado por apenas 2 amostras (5,56%) em 2019, sendo ambos disgerminoma. Os tumores de cordão sexual apresentaram 10

casos (47,22%), com distribuição de 8 casos (80%) de células estromais da granulosa, 1 caso (10%) de não classificados e 1 caso (10%) de ginandroblastoma. Em tumores de células estromais da granulosa ocorreu distribuição da seguinte maneira: granulosa adulto – 3 casos, granulosa infantil – 1 caso, tecoma-fibroma – 3 casos e fibroma puro – 1 caso. Os demais subtipos, não citados na descrição de casos, da categoria epitelial, germinativa e de cordão sexual, não registraram amostras no ano de 2019.

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

Em 2020, foram analisados 525 diagnósticos com os seguintes resultados: Normais – 307 casos (58,48%), endometriose – 95 casos (18,1%), neoplasias benignas – 71 casos (13,52%), neoplasias malignas – 28 casos (5,33%), tumores borderline – 13 casos (2,48%) e metástase ovariana – 8 casos (1,52%). Foram encontrados 2 casos (0,38%) de gravidez ectópica e 1 caso (0,19%) de torção ovariana. Dentre as neoplasias benignas de 2020, o cistoadenoma seroso teve maior prevalência com 39 casos (54,93%) seguido de teratoma maduro – 15 casos (21,13%), cistoadenoma mucinoso – 11 casos (15,49%) e cistoadenofibroma – 6 casos (8,45%). Dentre as neoplasias malignas ovarianas de 2020, 21 casos (35%) foram epiteliais de ovário, sendo que desse total 8 casos (38,09%) foram de adenocarcinoma seroso, 4 casos (19,05%) de tumor de Brenner, 4 casos (19,05%) de tumor de células claras, 2 casos (9,52%) de tumor mucinoso e 2 casos (9,52%) de tumor de endometrióide. No ano de 2020, não houve amostras do tipo germinativo ovariano. Os tumores de cordão sexual apresentaram 7 casos (25%), com distribuição de 6 casos (85,71%) de células estromais da granulosa e 1 caso (14,29%) de não classificado, sendo que a distribuição de tumores de células estromais da granulosa foi da seguinte forma: Granulosa adulto – 1 caso, tecoma- fibroma – 1 caso e fibroma puro – 4 casos. Os demais subtipos, não citados na descrição de casos, da categoria epitelial, germinativa e de cordão sexual, não registraram amostras no ano de 2020.

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

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

Conclusão

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

Esse estudo foi pioneiro ao oferecer um perfil do resultado de biópsias ovarianas no Distrito Federal. Mais da metade dos resultados das biópsias ovarianas foram considerados normais e isso pode indicar a necessidade de uma melhor avaliação quanto a exérese ovariana nesses casos. As neoplasias malignas e borderline de ovário perfizeram quase 10% dos casos analisados e notou-se um elevado número de tumores do cordão sexual, particularmente o de tumores de células estromais da granulosa. É recomendável a elaboração de trabalhos futuros comparando este estudo com outros projetos, a fim de reiterar ou descartar hipóteses e ideias. Também se recomenda mais pesquisas sobre o assunto, a fim de elucidar questões ainda incertas, tais como a fisiopatologia de alguns tumores, fatores determinantes genéticos, hereditários e ambientais. Esse conhecimento pode futuramente viabilizar uma detecção precoce, especialmente da neoplasia maligna ovariana, que tem seu prognóstico geralmente comprometido pelo diagnóstico tardio.

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

Referências:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RUTTEN MJ, GAARENSTROOM KN, VAN GORP T, VAN MEURS HS, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients

(LapOvCa- trial): a multicentre randomized controlled study. *BMC Cancer*. 2012 Jan 20;12:31. ISSN: 1471- 2407.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

