

CÂNCER DE OVÁRIO

OVARIAN CANCER

CAMILA CORREIA MACHADO¹; CAROLINE ANDERSON BRANDÃO¹; KATIANA MURIELI DA ROSA¹; MARINA BIANCHI LEMIESZEK¹; FERNANDO ANSCHAU².

¹Acadêmica da Associação de Turma Médica 2017 da Escola de Medicina da PUCRS.

²Professor da Escola de Medicina da PUCRS.³Professor da Escola de Medicina da PUCRS.

RESUMO

Objetivos: O câncer de ovário (CO) apresenta grande impacto na taxa de mortalidade por neoplasias ginecológicas no mundo. No Brasil, apresenta incidência estimada de 5,95 casos para cada 100.000 mulheres. Esta revisão tem por objetivo reunir as principais informações sobre a neoplasia maligna ovariana, abordando pontos de interesse na prática médica e trazendo atualizações sobre o tema.

Métodos: Foi realizada uma revisão do CO utilizando bases de dados PubMed, MedLine, Lilacs e o Portal de Periódico Capes, das quais foram selecionados artigos dos últimos 5 anos, com foco em atualizações sobre diagnóstico, tratamento e aspectos gerais da doença.

Resultados: Foram reunidas as últimas evidências sobre epidemiologia, investigação, diagnóstico, fatores de risco incluindo rastreamento genético, tratamento pré e pós operatório e seguimento após o tratamento do CO.

Conclusões: Esta revisão esclarece os pontos base da doença, auxilia no manejo e no acompanhamento das pacientes afetadas por esta patologia.

Palavras-chave: Neoplasias Ovarianas; Neoplasias; Fatores de Risco; Epidemiologia; Genética.

ABSTRACT

Aims: Ovarian cancer (CO) has a great impact on the mortality rate due to gynecological neoplasias in the world. In Brazil, it has an estimated incidence of 5.95 cases per 100,000 women. This review aims to gather the main information about ovarian malignancy, addressing points of interest in medical practice and bringing updates on the subject.

Methods: A review of the CO was made using the data base PubMed, MedLine, Lilacs and Capes Periodical Portals, of which articles of the last 5 years were selected, focusing on updates on diagnosis, treatment and general aspects of the disease.

Results: The latest evidence on epidemiology, research, diagnosis, risk factors including genetic screening, pre and postoperative treatment and follow-up after CO treatment were collected.

Conclusions: This review clarifies the basics of the disease, helps in the management and follow-up of the patients affected by this pathology.

Keywords: Ovarian Neoplasms; Neoplasms; Risk Factors; Epidemiology; Genetics.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário (CO) possui grande impacto na taxa de mortalidade por neoplasias ginecológicas no mundo. É considerado a quinta principal causa de morte por câncer em mulheres e representa aproximadamente 30% de todos os cânceres ginecológicos. Nos países desenvolvidos, o CO é tão frequente quanto o câncer do corpo do útero (35%) e o câncer invasivo do colo do útero (27%). No Brasil, tem incidência estimada de 5,95 casos para cada 100.000 mulheres; atingindo 8,9 casos para cada 100.000 mulheres nas capitais estaduais. A elevada mortalidade decorre, em parte, da detecção tardia da doença, uma vez que os estágios precoces são muitas vezes assintomáticos, ou apresentam manifestações inespecíficas.

Os fatores de risco são: idade avançada, raça branca, obesidade e nuliparidade. Atualmente, a identificação de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer é importante, pois alerta para a necessidade de monitorização precoce de pacientes com risco de desenvolver a neoplasia. Mutações nos genes BRCA1 e 2, por exemplo, apresentam risco durante a vida de 40-60% e 11-27%, respectivamente, de desenvolver a doença. Na população sem fatores

de risco hereditários conhecidos, o risco é em torno de 1,39%. Esta revisão reúne os principais aspectos sobre o câncer de ovário, abordando pontos de interesse na prática clínica, direcionados ao diagnóstico e tratamento.

MÉTODOS

Revisão sistemática sobre câncer de ovário, realizada em junho de 2017, de artigos encontrados nas bases de dados PubMed, MedLine, Lilacs e Portal de Periódicos Capes. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, desenvolvido a partir do MedicalSubjectHeadings da U.S. National Library of Medicine. Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos cinco anos que abordaram epidemiologia, diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

RESULTADOS

Diagnóstico

O CO é assintomático nos estágios iniciais. Na evolução da doença, podem surgir sintomas inespecíficos como dor ou desconforto abdominal, outros distúrbios gastrointestinais e até mesmo geniturinários, os quais passam despercebidos. A intensificação destes sintomas, bem como o aumento do volume abdominal e alterações menstruais fazem com que a paciente procure atendimento médico. Na consulta, uma anamnese completa deve ser realizada, buscando fatores de risco pessoais e familiares, tais como a idade da paciente, história pessoal de câncer de mama ou endométrio, história familiar de neoplasia ou síndromes genéticas (síndrome de Li-Fraumeni e de Lynch), antecedentes ginecológicos e obstétricos e endocrinopatia (síndrome dos ovários policísticos).

O exame físico deve contemplar uma avaliação geral, com informações sobre IMC, exame abdominal para verificar a presença de massa palpável ou ascite em decorrência de implantação metastática no peritônio e avaliação ginecológica, pélvica e retal, abrangendo todos os sítios de disseminação do tumor anexial. Atualmente, ainda não há exames validados que sejam

específicos e suficientemente sensíveis para detectar o câncer de ovário em estágios iniciais para serem utilizados como método de rastreamento.

Tipos histológicos

O câncer de ovário apresenta várias classificações histopatológicas. O tumor epitelial é o mais frequente (90%), e o subtipo seropapilar o tipo histológico mais comum. Outros tipos histológicos são o mucinoso, endometrióide, células claras, transicional, misto e os tumores indiferenciados

Exames Complementares

A ultrassonografia transvaginal (USTV) é o exame utilizado na avaliação inicial e torna-se o melhor exame quando associada ao estudo dopplerfluxométrico (USDoppler). A USTV distingue massas anexiais benignas de malignas baseando-se em características morfológicas (paredes espessas e irregulares, com projeções papilares, necrose central e lóbulos de ecogenicidade sólida). É possível aplicar os achados ecográficos em cálculos de risco de malignidade que estimam a probabilidade da massa anexial ser maligna - como o Índice de Risco de Malignidade, que combina os resultados das técnicas ultrassonográficas aos níveis séricos de CA-125 da paciente. Um escore superior a 200 é altamente sugestivo de malignidade. A complementação com ultrassonografia abdominal (US) para detectar a presença de ascite, nódulos peritoneais e evidência de metástases pode ser necessária.

A tomografia computadorizada (TC) abdominal possibilita a identificação de implantes peritoneais com sensibilidade de 92% e é utilizada para prever o sucesso na cirurgia citorrredutora. A acurácia da TC no diagnóstico do câncer de ovário pode alcançar 89%. A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) apresenta sensibilidade de 95% na detecção de implantes peritoneais e alta acurácia na identificação de invasão de órgãos pélvicos. Este exame possui alta especificidade na avaliação das massas anexiais, podendo evitar a cirurgia radical em pacientes erroneamente diagnosticadas com CO pelas técnicas ultrassonográficas. O PET-CT pode ser útil no estadiamento e na detecção de recorrência tumoral, mas apresenta altas taxas de falsos positivos em processos ovarianos benignos.

Exames laboratoriais são necessários na avaliação inicial. Como os marcadores tumorais CA-125 e alfafetoproteína (AFP), e o beta-HCG para

pacientes em idade reprodutiva. O Algoritmo de Risco de Malignidade Ovariana (ROMA) de massas pélvicas, que combina os valores do CA-125 com o da proteína epididimal humana (HE4), pode ser uma ferramenta utilizada na diferenciação da massa ovariana, em pacientes após a menopausa. Em pacientes com CO epitelial, o valor de CA-125 é utilizado para monitorar a resposta ao tratamento e na detecção da recorrência tumoral.

Avaliação genética de pacientes com câncer de ovário

Frente ao diagnóstico de CO epitelial, é necessário realizar a avaliação genética de câncer hereditário que representa 5-10% dos casos, e destes a maior parte devido a mutações nos genes BRCA 1 e 2, que caracterizam a Síndrome de Câncer de Mama e de Ovário Hereditário. Após o diagnóstico de síndromes genéticas, prossegue-se a investigação de outras neoplasias que podem ser sincrônicas ou metacrônicas. Os familiares da paciente devem ser testados, e as mulheres mutadas terão alto risco de desenvolverem a neoplasia. Atualmente, é realizada a salpingooforectomia profilática em mulheres com mutação nos genes BRCA após alcançarem prole constituída, entre 35 e 40 anos.

Estadiamento do câncer de ovário

I - Tumor confinado aos ovários ou trompas de falópio

IA: Limitado a um ovário (cápsula intacta) ou trompa de Falópio; ausência de tumor na superfície tubo-ovariana e ausência de células malignas no líquido de ascite ou em lavagens peritoneais

IB: Limitado a ambos os ovários (cápsulas intactas) ou trompas de Falópio; ausência tumor na superfície tubo-ovariana e ausência de células malignas no líquido de ascite ou em lavagens peritoneais

IC: Tumor limitado a um ou ambos os ovários ou trompas de falópio, com qualquer um dos seguintes: (IC1) Derramamento cirúrgico; (IC2) Cápsula rompida antes da cirurgia ou tumor na superfície tubo-ovariana; (IC3) Células malignas no líquido de ascite ou em lavagens peritoneais

II- O tumor envolve um ou ambos os ovários ou trompas de Falópio com extensão pélvica ou câncer peritoneal

IIA: Extensão e/ou implantes no útero e/ou tubo(s) e/ou ovários

IIB: Extensão a outros tecidos intraperitoneais pélvicos

III- O tumor envolve um ou ambos os ovários ou trompas de Falópio, ou câncer peritoneal, confirmado citologicamente ou histologicamente que se espalhou para o peritônio fora da pelve e/ou metástase para os linfonodos retroperitoneais

IIIA: Gânglios linfáticos retroperitoneais positivos e/ou metástases microscópicas para além da pelve

IIIA1: Nódulos linfáticos retroperitoneais positivos apenas (comprovados citologicamente ou histologicamente): (i) Metástase até 10 mm na maior dimensão; (ii) Metástase superior a 10 mm na maior dimensão

IIIA2: Afecção peritoneal microscópica extrapélvica (acima da borda pélvica), com ou sem gânglios linfáticos retroperitoneais positivos

IIIB: Metástase peritoneal macroscópica para além da pelve até 2 cm na maior dimensão, com ou sem gânglios linfáticos retroperitoneais positivos

IIIC: Metástase peritoneal macroscópica para além da pelve com mais de 2 cm na maior dimensão (inclui extensão do tumor para cápsula do fígado e do baço sem envolvimento parenquimatoso de qualquer órgão), com ou sem gânglios linfáticos retroperitoneais positivos

IV- Metástase distante (exclui metástase peritoneal)

IVA: Derrame pleural com citologia positiva

IVB: Metástases parenquimatosas e metástases em órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal)

Cuidados pré-operatórios

Nesse período o cirurgião deve analisar todos os aspectos em relação ao planejamento cirúrgico junto com a paciente. Uma boa avaliação pré-operatória diminui os riscos e complicações trans e pós-operatórias. Desta forma, é preciso coletar o histórico da paciente visando determinar sua condição física, uso de medicamentos, comorbidades, alergias, cirurgias prévias e fatores de risco para tromboembolismo.

Tratamento cirúrgico

O procedimento padrão é a laparotomia longitudinal de estadiamento abrangente, incluindo histerectomia abdominal total e salpingo-ooforectomia(SO) bilateral com omentectomia e linfadenectomia de nódulos suspeitos/

aumentados. Nos casos em que a doença está restrita à pelve (estágios I e IIA), deve-se realizar um exame sistemático do abdômen, com múltiplas biópsias peritoneais e remoção completa de todos os focos tumorais macroscopicamente identificáveis. Deve-se coletar amostras do líquido de ascite, e na sua ausência, realizar lavagem peritoneal. A dissecação sistemática dos linfonodos pélvicos e para-aórticos infra-renais é o principal componente do estadiamento cirúrgico. A SO unilateral pode ser adequada para mulheres jovens com menos de 40 anos de idade, que desejam manter a fertilidade e com tumores seletivos unilaterais do estágio I (estágio 1A e 1C, mas não estágio 1B) e/ou tumores ovarianos de baixo risco.

Nos casos avançados (estágios IIB a IV), a cirurgia citorrredutiva é a recomendação inicial de tratamento com dissecação pélvica radical, ressecção intestinal e/ou apendicectomia, remoção do diafragma, esplenectomia, hepatectomia parcial, gastrectomia parcial, cistectomia parcial e/ou ureteroneocistostomia, colecistectomia e/ou pancreatectomia distal. Pacientes com estágio III/IV que não são bons candidatos à cirurgia devido a comorbidades de alto risco requerem avaliação por oncologista para consideração de quimioterapia (QT) neoadjuvante. Nesse caso, é necessário o diagnóstico histológico antes do início da QT.

O objetivo da cirurgia é atingir a remoção máxima do tumor. A doença residual <1 cm define a cirurgia citorrredutiva ótima, estas pacientes apresentam melhora na sobrevida em cerca de cinco anos em relação aos pacientes com tumor residual pós-operatório superior a este tamanho. A laparoscopia pode ser usada como cirurgia de reestadiamento em pacientes com cirurgia prévia incompleta e aparente estágio inicial ou na suspeita de irressecabilidade por exames de imagem, para sua verificação e indicação de início da QT.

Tratamento Adjuvante e Cuidados Pós-operatórios

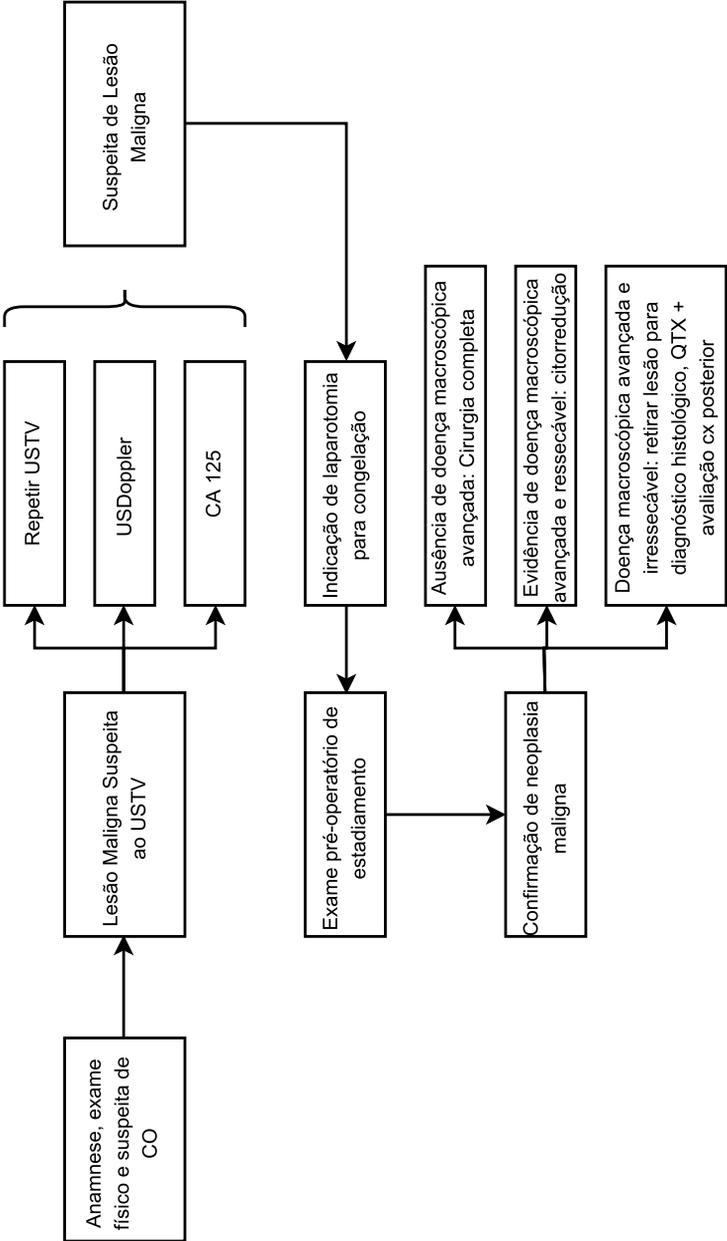
O tratamento pós-cirúrgico padrão do CO avançado é com QT adjuvante com platina (cisplatina ou carboplatina) e taxano (paclitaxel) em 6 a 8 ciclos. A recidiva após a QT torna a doença incurável, no entanto, novos ciclos podem ser realizados objetivando-se o máximo de tempo livre de doença. O tratamento paliativo pode ser realizado com radioterapia em pacientes com neoplasia ovariana serosa.

O acompanhamento com equipe multidisciplinar com oncologia e cirurgia é de suma importância. Consultas regulares são primordiais para avaliar a resposta ao tratamento, bem como possíveis efeitos colaterais e também sinais de alerta para recorrência da doença.

CONCLUSÃO

O câncer de ovário representa 30% das neoplasias ginecológicas e representa grande morbimortalidade às pacientes afetadas. A ausência de rastreamento e a sintomatologia escassa fazem com que grande parte das pacientes já se apresentem com disseminação peritoneal e ascite no momento do diagnóstico. Por conseguinte, é de extrema importância encaminhar a paciente ao especialista precocemente sempre que houver suspeita dessa patologia após a análise clínica e exame físico detalhado, e assim garantindo melhor expectativa e qualidade de vida.

FLUXOGRAMA



Fluxograma de abordagem de câncer de ovário

REFERÊNCIAS

1. Acosta-Peñaloza JA, González-Castañeda M, Fernández-Mercado R, Ramírez-Salazar HM, Ruiz-Povea JF, Sanabria-Serrano D. Manejo quirúrgico del cáncer epitelial de ovario: Guía de práctica clínica de la Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos (ASCGO). *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2016 Jun;67(2):120-46.
2. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Oct;131 Suppl 2:S111-22.
3. Ewald IP, Cossio SL, Palmero EI, Pinheiro M, Nascimento IL, Machado TM, Sandes KA, Toralles B, Garicochea B, Izetti P, Pereira ML, Bock H, Vargas FR, Moreira MÁ, Peixoto A, Teixeira MR, Ashton-Prolla P. BRCA1 and BRCA2 rearrangements in Brazilian individuals with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Genet Mol Biol*. 2016 Apr-Jun;39(2):223-31.
4. Forstner R, Meissnitzer M, Cunha TM. Update on Imaging of Ovarian Cancer. *Curr Radiol Rep*. 2016;4(6):31.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
6. Lheureux S, Karakasis K, Kohn EC, Oza AM. Ovarian cancer treatment: The end of empiricism? *Cancer*. 2015 Sep 15;121(18):3203-11.
7. Morgan RJ Jr, Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Behbakht K, Chen LM, Copeland L, Crispens MA, DeRosa M, Dorigo O, Gershenson DM, Gray HJ, Hakam A, Havrilesky LJ, Johnston C, Lele S, Martin L, Matulonis UA, O'Malley DM, Penson RT, Percac-Lima S, Pineda M, Plaxe SC, Powell MA, Ratner E, Remmenga SW, Rose PG, Sabbatini P, Santoso JT, Werner TL, Burns J, Hughes M. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Sep;14(9):1134-63.
8. Novoa-Vargas A. Historia natural del cáncer de ovário. *Ginecol Obstet Mex*. 2014 Sep;82(9):613-22.