

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
MESTRADO ACADÊMICO EM SAÚDE COLETIVA**

LAILA FROTA IBRAHIM CHAMCHAUM

**CÂNCER DE OVÁRIO NO BRASIL: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E OS
TEMPOS DE ESPERA PARA INÍCIO DO TRATAMENTO DOS CASOS
INFORMADOS PELOS REGISTROS HOSPITALARES DE CÂNCER, 2007-2017**

RIO BRANCO – ACRE

2023

LAILA FROTA IBRAHIM CHAMCHAUM

**CÂNCER DE OVÁRIO NO BRASIL: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E OS
TEMPOS DE ESPERA PARA INÍCIO DO TRATAMENTO DOS CASOS
INFORMADOS PELOS REGISTROS HOSPITALARES DE CÂNCER, 2007-2017**

Dissertação apresentada à banca de defesa da
Universidade Federal do Acre, como requisito para a
obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof. Dra. Ilce Ferreira da Silva

Rio Branco – Acre

2023

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

- C447c Chamchaum, Laila Frota Ibrahim, 1994 -
Câncer de ovário no Brasil: perfil clínico-epidemiológico e os tempos de espera para início de tratamento dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2007-2017 / Laila Frota Ibrahim Chamchaum; orientador: Prof. Dr^a. Ilce Ferreira da Silva. – 2023.
117 f.: il.; 30 cm.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Acre, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Mestrado em Saúde Coletiva, Rio Branco, 2023.
Inclui referências bibliográficas e anexos.
1. Saúde pública. 2. Câncer de ovário. 3. Registros Hospitalares de Câncer. I. Silva, Ilce Ferreira da (Orientador). III. Título.

CDD: 362

RESUMO

Introdução: O câncer de ovário representa uma alta relevância na saúde pública devido sua crescente taxa de incidência e mortalidade. Assim, estudar o perfil das mulheres acometidas pela neoplasia proporciona a identificação dos fatores de riscos relacionados e a população de maior vulnerabilidade, servindo como subsídio no planejamento de estratégias em saúde pública no sentido de prevenir, diagnosticar mais precocemente e tratar a doença. **Objetivo:** Caracterizar o perfil dos casos de câncer de ovário no Brasil, informados pelos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) no período de 2007 a 2017, segundo os fatores sociodemográficos, clínico-epidemiológicos, de diagnóstico e dos tempos de espera para o início do tratamento. **Material e Métodos:** trata-se de um estudo descritivo dos casos analíticos de câncer de ovário registrados nas bases de dados dos RHC de todo o Brasil no período de 2007 a 2017, a fim de identificar o perfil clínico-epidemiológico da população acometida pela doença. Também foram analisados os tempos entre primeira consulta e diagnóstico e entre diagnóstico e início do tratamento. Para as variáveis contínuas foram realizadas medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão), além dos testes não-paramétricos U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. As diferenças entre as proporções nas variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste- χ^2 . Para todas as análises foi utilizado o software IBM SPSS Statistics, considerando nível de significância de 5%. **Resultados:** foram analisados 27.243 casos de câncer de ovário. A maior parte das mulheres diagnosticadas no Brasil tinham 60 anos ou mais, exceto na região Norte. Com relação a cor de pele, a maioria das mulheres adoecidas se auto referiram como não branca, exceto nas regiões Sudeste e Sul. Quanto ao estado conjugal, a maioria não possuía companheiro, com exceção da região Sul. Em todas as regiões, a maior proporção dos casos havia estudado até o ensino fundamental. Nas regiões Sudeste e Sul a maior parte das mulheres diagnosticadas relataram ter histórico de câncer na família. A maior parte das mulheres chegou ao hospital do RHC encaminhada pelo SUS, tendo o primeiro atendimento médico na clínica de ginecologia nas regiões Norte e Sudeste e obtiveram o diagnóstico por meio da histologia do tumor primário. No que se refere ao padrão de tratamento, os protocolos terapêuticos mais adotados são cirurgia isolada e cirurgia combinada à quimioterapia. Para as mulheres que chegaram ao hospital sem diagnóstico o intervalo entre primeira consulta e diagnóstico apresentou uma média de 48 dias e uma mediana de 29 dias. Para as mulheres que chegaram sem tratamento, o intervalo entre diagnóstico e início de tratamento apresentou uma média de 94,2 dias e uma mediana de 47 dias. A maior parte das mulheres era residente do próprio estado do RHC informante, variando de 80% no Distrito Federal a 100% em Alagoas, Amapá e Roraima. **Conclusão:** a base de dados nacional do RHC mostrou um aumento de casos da neoplasia nos anos de 2007 a 2015, com redução nos anos subsequentes, provavelmente devido ao atraso do preenchimento e envio dos dados. Embora tenham sido evidenciadas limitações nos registros dos casos por falta de preenchimento de algumas variáveis, ou preenchimento de forma errônea e uma possível subnotificação, a base nacional RHC ainda representa um importante subsídio para o planejamento e gestão em saúde. Com relação ao perfil clínico-epidemiológico, os achados foram consistentes com as informações relatadas em estudos internacionais. Os resultados desse estudo devem ser analisados com cautela em função das limitações provenientes de subnotificação e dados faltantes

em algumas variáveis. Deste modo, são necessários estudos futuros para verificar adequação dos UNACON à nova lei N.º 13.896, de 30 de outubro de 2020, que estipula o prazo de até 30 dias para diagnóstico de neoplasias, bem como prognósticos, sobrevida e fatores de risco para os óbitos da população acometida pela neoplasia ovariana.

Palavras-chaves: Câncer de ovário, Epidemiologia, Registros Hospitalares de Câncer

ABSTRACT

Introduction: Ovarian cancer represents a high relevance in public health due to its increasing incidence and mortality rate. Thus, studying the profile of women affected by the neoplasm provides the identification of related risk factors and the most vulnerable population, serving as a subsidy in the planning of public health strategies in order to prevent, diagnose and treat the disease earlier. **Objective:** To characterize the profile of ovarian cancer cases in Brazil, reported by the Hospital Cancer Records (RHC) from 2007 to 2017, according to sociodemographic, clinical-epidemiological, diagnostic and waiting times for the start of treatment. **Material and Methods:** this is a descriptive study of analytical cases of ovarian cancer registered in the RHC databases throughout Brazil from 2007 to 2017, in order to identify the clinical-epidemiological profile of the population affected by the disease. The times between the first consultation and diagnosis and between diagnosis and initiation of treatment were also analyzed. For continuous variables, measures of central tendency (mean and median) and dispersion (standard deviation) were performed, in addition to the non-parametric U of Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. Differences between proportions in categorical variables were evaluated using the X^2 test. For all analyses, the IBM SPSS Statistics software was used, considering a significance level of 5%. **Results:** 27,243 cases of ovarian cancer were analyzed. Most women diagnosed in Brazil were 60 years old or older, except in the North region. With regard to skin color, most sick women referred to themselves as non-white, except in the Southeast and South regions. As for marital status, most did not have a partner, with the exception of the South region. In all regions, the largest proportion of cases had studied up to elementary school. In the Southeast and South regions, most women diagnosed reported having a family history of cancer. Most of the women arrived at the RHC hospital referred by the SUS, having their first medical care at the gynecology clinic in the North and Southeast regions and obtained the diagnosis through the histology of the primary tumor. With regard to the standard of care, the most adopted therapeutic protocols are surgery alone and surgery combined with chemotherapy. For women who arrived at the hospital without a diagnosis, the interval between the first consultation and diagnosis was an average of 48 days and a median of 29 days. For women who arrived without treatment, the interval between diagnosis and initiation of treatment had an average of 94.2 days and a median of 47 days. Most of the women were residents of the same state as the informant RHC, ranging from 80% in the Federal District to 100% in Alagoas, Amapá and Roraima. **Conclusion:** the RHC national database showed an increase in cases of cancer from 2007 to 2015, with a reduction in subsequent years, probably due to the delay in completing and sending data. Although limitations in the case records have been evidenced due to the lack of filling in some variables, or filling them out incorrectly and possible underreporting, the national RHC database still represents an important subsidy for health planning and management. Regarding the clinical-epidemiological profile, the findings were consistent with information reported in international studies. The results of this study should be analyzed with caution due to limitations arising from underreporting and missing data on some variables. Thus, future studies are needed to verify the adequacy of UNACON to the new law N.º 13.896, October 30th, 2020, which stipulates

a period of up to 30 days for the diagnosis of neoplasms, as well as prognosis, survival and risk factors for the deaths of the population affected by ovarian neoplasia.

Keywords: Ovarian Cancer, Epidemiology, Cancer Hospital Records.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - PERFIL DOS CASOS DE CÂNCER DE OVÁRIO NO MUNDO E NO BRASIL.....	56
QUADRO 2 – DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	67

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS ANALÍTICOS DE CÂNCER DE OVÁRIO SEGUNDO TIPO HISTOLÓGICO E ESTADIAMENTO NO DIAGNÓSTICO, NOS ESTADOS E REGIÕES DO BRASIL DE 2007 A 2017.....	74
TABELA 2- DISTRIBUIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS CASOS ANALÍTICOS DE CÂNCER DE OVÁRIOS, SEGUNDO REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER (RHC) INFORMANTE NAS REGIÕES DO BRASIL, 2007 A 2017.....	76
TABELA 3- CARACTERIZAÇÃO DO PADRÃO DE TRATAMENTO DOS CASOS HOSPITALARES DE CÂNCER OVARIANO NO BRASIL, SEGUNDO IDADE, ESTADIAMENTO E TIPO HISTOLÓGICO, BRASIL, 2007 A 2017.....	78
TABELA 4- TEMPO (EM DIAS) E MEDIDAS DE TENDÊNCIA CENTRAL E DISPERSÃO ENTRE PRIMEIRA CONSULTA E DIAGNÓSTICO E ENTRE DIAGNÓSTICO E O INÍCIO DO TRATAMENTO SEGUNDO PRIMEIRA INTERVENÇÃO RECEBIDA, ESTADIAMENTO AO DIAGNÓSTICO E STATUS DE CHEGADA DO CASO À INSTITUIÇÃO DO REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER (RHC), BRASIL (2007-2017).....	80
TABELA 5- MATRIZ DO NÚMERO ABSOLUTO DE CASOS ANALÍTICOS DE CÂNCER DE OVÁRIO NO BRASIL DE 2007 A 2017 SEGUNDO UF DO RHC INFORMANTE, UF DE RESIDÊNCIA E PROPORÇÃO DE CASOS RESIDENTES NA UF DE ATENDIMENTO.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS

- AFP** - Marcador Alfafetoproteína
- AINES** - Antiinflamatórios não-esteróides
- APST**- Atypical Proliferative Serous Tumour
- CCOC** - Carcinoma odontogênico de células claras
- CEP** - Comitê de Ética em Pesquisa
- CEPON** - Centro de Pesquisa Oncológica
- CID** – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
- CNES** - Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde
- DIU** - Dispositivo Intrauterino
- ENOC** - Endometrioid Ovarian Cancers
- FIGO** - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
- FSH** - Hormônio Folículo-estimulante
- HE4** - Proteína Epididimal Humana
- HGSOC** - Câncer de ovário seroso de alto grau
- IARC** - International Agency for Research on Cancer
- IDH** - Índice de Desenvolvimento Humano
- IMIP** – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
- INCA** - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
- LGSOC** - Câncer de ovário seroso de baixo grau
- LH** - Hormônio Luteinizante
- MOC** – Mucinous ovarian carcinoma
- NCI** – Instituto Nacional de Câncer
- OMS** - Organização Mundial de Saúde
- OSE**- Superfície Ovariana de Camada Única
- PTH**- Papillary Tubal Hyperplasia
- PID** - Doença Inflamatória Pélvica
- QT** - Quimioterapia
- RCBP** - Registro de Câncer de Base Populacional
- RHC** - Registro Hospitalar de Câncer
- ROMA** - Risco de Malignidade Ovariana
- SEER** - The Surveillance, Epidemiology, and End Results

SOB - Salpingo-ooforectomia bilateral

SOP - Síndrome do Ovário Policístico

SUS - Sistema Único de Saúde

STIC - Serous Tubal Intra-Epithelial Carcinoma

TRH - Terapia de Reposição Hormonal

TNM - Classificação de Tumor Maligno

UF - Unidade Federativa

UICC- União Internacional Para o Controle de Câncer

UPTV - Ultrassonografia Pélvica Transvaginal

USDOPPLER – Dopplerfluxométrico

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	6
INTRODUÇÃO	6
2. REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1 Epidemiologia do câncer de ovário	10
2.2 História natural do câncer de ovário: carcinogênese, classificação e estadiamento	13
2.2.1 Carcinogênese do câncer de ovário	14
2.2.2 Classificação das neoplasias de ovário	21
2.2.3 Estadiamento das neoplasias de ovário	29
2.3 Fatores de risco para o câncer de ovário.....	33
2.4 Diagnóstico e tratamento das neoplasias de ovário	41
2.5 Perfil dos casos hospitalares de câncer de ovário no mundo e no Brasil .	49
2.6 O tempo de espera para o início do tratamento de câncer de ovário	61
3. JUSTIFICATIVA.....	64
4. OBJETIVOS.....	65
4.1 Geral	65
4.2 Objetivos Específicos.....	65
5. MÉTODO.....	66
5.1 Delineamento do estudo	66
5.2 População e período do estudo	66
5.3 Coleta de dados.....	67
5.3.1 Variáveis de estudo	67
5.4 Análise estatística.....	71
5.5 Aspectos éticos.....	72
6. RESULTADOS	72
7. DISCUSSÃO	83
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
9. REFERÊNCIAS.....	93
10. ANEXOS	113

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é uma doença de alta relevância no mundo e no Brasil devido as suas crescentes taxas de incidência e mortalidade. Aumentando o número de casos à medida que ocorre o processo de desenvolvimento econômico, mudanças comportamentais e das tendências reprodutivas da população feminina, essa neoplasia tem se tornado mais frequente, exigindo maior atenção quanto a sua carcinogênese, fatores de risco, sintomas, diagnóstico, tratamento e epidemiologia (MEIRA et al., 2019).

Países com IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) muito alto são mais acometidos pela neoplasia, apresentando uma taxa de incidência de 8,3/100.000 mulheres no ano de 2020, quando comparados com países de médio IDH, com taxa de incidência de 6,0/100.000 mulheres no mesmo ano. Embora a taxa de incidência seja menor em países economicamente menos desenvolvidos, a taxa de mortalidade é igual àqueles países de IDH muito alto (4,3/100.000 mulheres em 2020), indicando um melhor acesso a exames e diagnósticos precoces, bem como tratamentos efetivos realizados em países mais desenvolvidos (IARC, 2020).

Em 2020, as taxas estimadas de incidência e mortalidade no Brasil foram de 5,6/100.000 mulheres e de 3,5/100.000 mulheres, respectivamente (IARC, 2020). Entre as cidades com melhor qualidade dos dados de Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP), as que apresentam maior taxa de incidência de câncer de ovário são Florianópolis, seguida de Poços de Calda, Goiânia, Aracajú e Porto velho. Entre os anos de 2007 e 2017, as maiores taxas de mortalidade por essa neoplasia foram observadas nas regiões Sul e Sudeste, seguidas da região Centro-Oeste, Nordeste e Norte (INCA, 2020).

Os tumores ovarianos originam-se de células epiteliais, do estroma ou germinativas, resultando em diversificadas características morfológicas e moleculares, dificultando, conseqüentemente, a compreensão sobre a patogênese da doença (CHEN et al., 2003). O câncer de ovário apresenta-se como uma neoplasia hormônio-dependente, postulando a hipótese de três vias carcinogênicas: a ação de gonadotropinas (NESS; COTTREAU, 1999), a de ciclos ovulatórios incessantes (FATHALLA, 1971), e a origem advinda de mutações ocorridas na trompa de Falópio (VANG; SHIH; KURMAN, 2013).

Tumores de origem epitelial são os mais frequentes, sendo diagnosticados em 90% dos casos a partir dos 50 anos de idade (CHEN et al., 2003). Segundo a classificação histológica proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2014, os tumores epiteliais dividem-se em: serosos, mucinosos, endometrióides, células-claras, células transicionais, células escamosas, tumores epiteliais mistos, indiferenciados, não classificados e outros, acometendo diferentes grupos etários e apresentando diferentes prognósticos.

O estadiamento do câncer de ovário também é um importante fator para a definição do tratamento e prognóstico da doença. As categorias e estádios, segundo a Classificação de Tumores Malignos (TNM) preconizada pela União Internacional Para Controle de Câncer (UICC) e Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), respectivamente, se definem de acordo com a localização do tumor, comprometimento de linfonodos, extensão para outros órgãos pélvicos, cavidade peritoneal ou se apresenta metástase à distância (PRAT; FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 2014).

Os fatores de risco do câncer de ovário são diversos, destacando-se o tabaco, amianto, uso de talco em região íntima e TRH (Terapia de Reposição Hormonal) com estrogênio (IARC, 2020). De acordo com a hipótese de ovulação incessante, as situações em que ocorre anovulação representam um fator de proteção à neoplasia (CRAMER; WELCH, 1983). Dentre essas situações estão as gestações, a amamentação e o uso de anticoncepcional oral. Muito ainda se discute sobre outros possíveis fatores de proteção para a doença, como o uso de aspirina e cirurgias pélvicas, além da correlação entre sobrepeso, obesidade, consumo de álcool e o aumento do risco para o desenvolvimento da doença (CASAGRANDE, 1979; WHITTMORE; HARRIS; ITNYRE, 1992; PARDINI, 2001; TUNG, 2005).

O limitado conhecimento acerca da história natural e a ausência de exames diagnósticos poucos invasivos, acessíveis, de baixo custo e fácil manuseio dificultam a implementação de programas de rastreamento e detecção precoce da doença, contribuindo com o diagnóstico em estágios avançados e pior prognóstico (REIS, 2005).

Os sintomas da doença são frequentemente associados a outras condições clínicas pouco específicas, como a distensão abdominal, as mudanças de hábitos intestinais e urinários, a dor abdominal ou pélvica e o aumento da circunferência abdominal (BANKHEAD; KEHOE; AUSTOKER, 2005), flatulência, saciedade ou

dispneia precoce (EITAN et al., 2005) e sangramento pós-menopausa (REDMAN et al., 2011). Devido à inespecificidade dos sinais e sintomas, as mulheres demoram a buscar o atendimento médico especializado que proporcione o diagnóstico precoce. Várias organizações médicas na América do Norte e Europa indicam que, ao excluir a presença de doenças como gastroenterites, realizem os devidos encaminhamentos para a investigação de uma possível neoplasia ovariana. Baseado nessa mesma recomendação, o ex-presidente norte-americano George Bush investiu mais de 8 milhões de dólares em campanha de educação em saúde para que mulheres sintomáticas pudessem ser identificadas e submetidas a exames de detecção do câncer de ovário (OVARIAN CANCER NATIONAL ALLIANCE, 2009 *apud* DERCHAIN; DUARTE-FRANCO; SARIAN, 2009).

Os exames mais utilizados para diagnóstico e acompanhamento da doença são as medidas séricas do marcador tumoral CA 125, ultrassonografia pélvica, alfafetoproteína e beta-HCG para mulheres em idade reprodutiva, e proteína epididimal humana (HE4) para mulheres na menopausa (DE LA GUÍA, 2016). A cirurgia citorrredutora que envolve a realização de ooforectomia e histerectomia para a remoção máxima do tumor são, em sua maioria, o primeiro protocolo terapêutico (DU BOIS et al., 2009), seguido de quimioterapia com fármacos como platina e taxano (NG et al., 1990). Ainda não há consenso científico acerca da eficácia da radioterapia, em dose segura, como tratamento para a neoplasia ovariana (THOMAS, 1993 *apud* OLIVEIRA; AMARAL, 2009).

Analisando os estudos que traçaram o perfil dos casos hospitalares de câncer de ovário no Brasil, foram encontrados artigos de pesquisas realizadas em instituições de saúde nos estados de Santa Catarina, Pernambuco, Bahia e São Paulo, Espírito Santo e Rondônia. A faixa etária de maior acometimento no país variou de 23% entre 40 e 49 anos, no Centro de Pesquisa Oncológica (CEPON), em Santa Catarina, a 50,87% entre os maiores de 50 anos no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), em São Paulo (SILVA et al., 2019; YOSHIDA et al., 2019). O tumor epitelial foi o mais frequente no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP) (64,2%), no Hospital Pérola Byington em São Paulo (86,9%) e no Laboratório de Anatomia Patológica em Santa Catarina (36,3%) (FERREIRA et al., 2007; TORRES, 2008; VAZ; RONCHI, 2018).

Os estudos que analisaram o estágio da doença identificaram, em sua maioria, que o estágio III era o mais frequente, variando de 20,8% no Hospital Pérola Byington,

em São Paulo, a 77,5% no Hospital Calixto Midlej Filho, na Bahia, indicando um diagnóstico tardio em mais de uma região do país (FERREIRA et al., 2007; PINHEIRO et al., 2019; SILVA et al., 2019). Com exceção do estudo realizado no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), em São Paulo, em que o estágio I foi o mais frequente representando 82,46% dos casos (YOSHIDA et al., 2019). O procedimento cirúrgico foi o principal tratamento, método empregado em 100% dos estudos selecionados que se propuseram a essa avaliação (FERREIRA et al., 2007; TORRES, 2008; LUIZ et al., 2009). A cirurgia associada à quimioterapia variou de 35% no Laboratório de Anatomia Patológica do SUS e Ambulatório de Saúde da Mulher de Jundiaí (São Paulo) a 56,8% no Hospital Pérola Byington, em São Paulo (FERREIRA et al., 2007; LUIZ et al., 2009). Os estudos que informaram as características sociodemográficas dos casos, observaram que as mulheres solteiras foram as mais acometidas pela neoplasia no IMIP, em Pernambuco (35%), as casadas (48,98%) no CEPON, em Santa Catarina, as de cor amarela (36,84%) no Hospital da Base de Porto Velho, em Rondônia e na pré-menopausa (52,63%) no CAISM, São Paulo (SILVA et al., 2019; TORRES, 2008; YOSHIDA et al., 2019; SOUSA; MACHADO; SIMÕES, 2017) .

Os estudos citados revelam dados de poucos estados brasileiros, não permitindo identificar o perfil de maior vulnerabilidade à neoplasia maligna do ovário no país. Assim, diante da ausência de pesquisas que avaliaram o perfil dos casos de câncer de ovário no âmbito nacional, o presente estudo tem como objetivo caracterizar o perfil clínico epidemiológico e os tempos de espera para início do tratamento dos casos de câncer de ovário no Brasil entre 2007 e 2017, a partir dos dados informados pelos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) no Brasil.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia do câncer de ovário

O câncer de ovário é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, uma vez que esta neoplasia assume o terceiro lugar em incidência entre aquelas que atingem o trato genital feminino, ficando atrás de lesões do colo e corpo do útero (IARC, 2020). Segundo as estimativas da Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC), as taxas estimadas de incidência no mundo para a neoplasia é de 6,6/100.000 e a de mortalidade é de 4,2/100.000 mulheres no ano de 2020.

Os países com IDH muito alto apresentaram taxa de incidência de 8,3/100.000 e de mortalidade de 4,3/100.000 mulheres em 2020, em comparação com os de médio IDH, que apresentaram taxa de incidência de 6,0/100.000 e mortalidade de 4,3/100.000 mulheres no mesmo ano. Embora países de médio IDH apresentem menores taxas de incidência em comparação com países em que a doença é consideravelmente mais frequente, ambos possuem a mesma taxa de mortalidade, sugerindo que nos países de piores condições econômicas os diagnósticos são realizados em estágios mais avançados e as condições de tratamento são inferiores (IARC, 2020).

Com as melhorias nas condições socioeconômicas e maior acesso aos serviços de saúde, ocorreu o fenômeno chamado de transição do câncer, situação diretamente associada ao nível de IDH. Assim, em países de baixo IDH, as taxas de incidência e mortalidade por cânceres associados a infecções são maiores, enquanto que em regiões de alto IDH, há o aumento de cânceres associados ao comportamento humano, hábitos, estilo de vida e tendências reprodutivas, entre eles, a neoplasia de ovário (MEIRA et al., 2019).

Nesse contexto, a Europa Central e Oriental apresentam a maior taxa de incidência do mundo, chegando a 10,7/100.000 mulheres. Na sequência, as maiores taxas de incidência por 100.000 mulheres encontram-se no norte da Europa (8,8), Polinésia (8,8), América do Norte (8,1), Sudeste Asiático (8,1), Europa Mediterrânea (8,0), Micronésia (7,3), Europa ocidental (7,1) e Ásia Ocidental (6,6). As taxas de incidência abaixo da média mundial para esta neoplasia foram observadas na

Austrália (6,4), América Central (6,1), América do Sul (5,8), norte da África (5,7), África Ocidental (5,6) e África Oriental (5,5) (IARC, 2020).

Desde a década de 1990, a maioria dos países desenvolvidos da América do Norte e Europa tem reduzido suas taxas de incidência e de mortalidade por câncer de ovário devido ao maior uso de fatores de proteção à neoplasia, como anticoncepcionais orais, e redução do uso da Terapia de Reposição Hormonal. A China tem acompanhado a variação dos países desenvolvidos, sendo as mulheres de regiões rurais o principal grupo acometido por essa neoplasia. Por outro lado, entre os anos de 2002 a 2012, países em desenvolvimento, com um recente crescimento econômico e mudanças no estilo de vida, como os países da América Latina, têm aumentado suas taxas de incidência e mortalidade (MALVEZZI et al., 2016).

Um estudo ecológico de série temporal que abrangeu 17 países identificou que as maiores taxas de incidência para o câncer de ovário na América Latina, no período de 1990 a 2012, foram Goiânia (Brasil) e C Entre 2010 e 2014, em Poços ali (Colômbia), atingindo mais frequentemente a população de 60 a 74 anos, com taxas de 26,3 e 35,4/100.000 mulheres, respectivamente (SANTOS et al., 2020). Com exceção do Brasil, os outros países da América Latina mantiveram a taxa de incidência de câncer de ovário estáveis para a faixa etária acima de 60 anos no mesmo período. Uma provável explicação para esse fato é de que essa população de maior idade tende a apresentar menor idade no primeiro parto e maior paridade (SANTOS et al., 2020).

O Brasil apresentou uma taxa de incidência estimada de 5,6/100.000 mulheres em 2020 (IARC, 2020). De acordo com dados de incidência para cada 100.000 mulheres dos principais Registros de Câncer de Base Populacional divulgados eletronicamente pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), Florianópolis apresentou uma taxa de incidência de 7,5 entre 2012 e 2016; Goiânia, 6,92 entre 2009 e 2013; Porto Velho de 3,17 entre 2015 e 2017 e, entre 2010 e 2014, Poços de Caldas e Aracajú apresentaram taxas de incidência de 6,03 e 5,1, respectivamente.

De acordo com o Registro de Câncer de Base Populacional, durante o período de 2009 a 2013 em Goiânia, a taxa de incidência por 100.000 mulheres foi de 0,8 na faixa etária de 10 a 14 anos, 6,03 a partir dos 35 anos, e aumentou progressivamente até 66,06 no grupo etário de 75 a 79 anos. Já entre 2012 e 2016 em Florianópolis, a taxa de incidência de câncer de ovário variou de 2,69 na faixa etária de 10 a 14 anos, a 49,51 de 75 a 79 anos. Entre 2010 e 2014, em Poços de Caldas, a taxa de incidência

variou de 5,78 na faixa etária de 30 a 34 anos a 39,65 entre 75 e 79 anos (INCA, 2020).

Nas regiões Norte-Nordeste, foi observado que, a cada 100.000 mulheres, em Aracajú (2010-2014) as taxas de incidência variaram de 0,99 entre 15 e 19 anos a 26,68 na faixa etária de 60 a 64 anos, atingindo um pico de 35,02 entre 80 e 84 anos, caindo em seguida para 31,08 em mulheres de 85 anos ou mais. Em Porto Velho (2015-2017), as taxas variaram de 0,86 entre 15 e 19 anos chegando a 57,21 para a faixa etária de 80 a 84 anos (INCA, 2020).

O câncer de ovário é atualmente a sétima causa mais comum de óbitos por cânceres em mulheres e o segundo mais letal entre as neoplasias ginecológicas, com uma taxa de mortalidade estimada de 4,2/100.000 mulheres no mundo, ficando atrás apenas do câncer de colo de útero, que apresenta taxa de mortalidade de 7,2/100.000 mulheres. As maiores taxas de mortalidade por câncer de ovário a cada 100.000 mulheres foram encontradas na Micronésia (7,3), Polinésia (6,6), Europa Central e Oriental (5,6) e América do Norte (4,1) (IARC, 2020).

Na América Latina, a maior taxa de mortalidade por essa neoplasia no período entre 1995 e 2013 foi registrada no Uruguai, na faixa etária de 60 a 74 anos, com 21,6 óbitos a cada 100.000 mulheres, assumindo a sexta posição em maior causa de óbitos entre todas as neoplasias em mulheres, enquanto o menor registro foi em Belize e Guatemala, com 0,2/100.000 mulheres. Apesar de o Uruguai possuir o melhor programa para o controle do câncer na América Latina, favorecendo o diagnóstico da neoplasia, é um dos países com menores taxas de fecundidade do continente, o que representa um aumento do risco para o desenvolvimento do câncer de ovário nessa população (SANTOS et al., 2020).

A taxa de mortalidade por câncer de ovário estimada no Brasil foi de 3,3 a cada 100.000 mulheres em 2020 (IARC, 2020). No recorte temporal de 2010 a 2014, segundo o Atlas de Mortalidade do INCA, as maiores taxas de mortalidade no Brasil a cada 100.000 mulheres ocorreram nas regiões Sul (3,18) e Sudeste (3,01), seguido pela região Centro-oeste (2,99), Nordeste (2,4) e Norte (2,08). Essas taxas podem estar correlacionadas à expansão da assistência de saúde, implantação do Sistema Único de Saúde (SUS) em meados da década de 1990, realização de exames de imagem como ultrassonografia de abdômen e transvaginal, de forma que possibilitou o diagnóstico da patologia e melhorou a certificação dos registros de óbitos (MEIRA et al., 2019).

Um estudo ecológico de tendência temporal que analisou o efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer de ovário em todas as macrorregiões do Brasil, identificou que os óbitos ocorrem mais frequentemente na faixa etária de 80 anos ou mais, sendo que nas regiões Norte e Nordeste a população entre 38 e 67 anos e 43 e 77 anos, respectivamente, é a mais acometida (MEIRA et al., 2019).

Estima-se que apenas cerca de 43% das mulheres diagnosticadas no mundo São frequentemente mais agressivos, detectados em estágios mais avançados sobrevivem por mais de 5 anos após o diagnóstico, enquanto o câncer de colo de útero apresenta sobrevida de 72% no mesmo período. Esse fato se deve ao diagnóstico tardio da doença, de forma que a descoberta nos estágios III e IV proporciona uma sobrevida média de 18 meses (HUANG et al., 2008).

Um estudo norte-americano que analisou dados de sobrevivência de causas específicas no período de 1973 a 2000, utilizando dados populacionais do Instituto Nacional do Câncer (NCI), disponibilizados pelo Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER Registries), identificou que a partir da década de 1990, a sobrevida das mulheres diagnosticadas com câncer de ovário aumentou apenas dois anos. No mesmo recorte temporal, em decorrência da resposta completa ao tratamento, houve um aumento de 12% para 14% da cura da doença (HUANG et al., 2008). O uso de quimioterapia baseada em platina e uso de taxano, aumentou a possibilidade de remissão da doença e contribuiu com o aumento da sobrevida (CHI et al, 2006).

2.2 História natural do câncer de ovário: carcinogênese, classificação e estadiamento

O câncer de ovário é uma neoplasia cuja origem celular e a patogênese ainda não são amplamente compreendidas (KURMAN; SHIH, 2010). Essa doença contempla diversos tipos de tumores que podem ser classificados por características morfológicas e moleculares distintas, dificultando a compreensão de sua patogênese e evolução (KURMAN; SHIH, 2010). Uma das teorias da carcinogênese do tumor ovariano é a de que a neoplasia de ovário é uma consequência secundária de mutações advindas das trompas de Falópio (VANG; SHIH; KURMAN, 2013) e do endométrio uterino (KURMAN; SHIH, 2010). Outra teoria para a carcinogênese ovariana é a hipótese da “*ovulação incessante*”, atribuindo a cada período ovulatório uma proliferação celular de risco para o desenvolvimento da neoplasia (TERRY et al.,

2007). Por fim, ainda existe a hipótese da gonadotrofina, que associa o aumento do risco para o câncer ovariano com altos níveis de hormônios gonadotróficos, principalmente o Hormônio Luteinizante (LH) e o Folículo Estimulante (FSH), juntamente com o hormônio estrogênio (NESS; COTTREAU, 1999).

Os tumores ovarianos são classificados de acordo com seu sítio anatômico de origem (epitelial, estromais de cordão sexual e germinativos) e tipo histológico (seroso, mucinoso, endometrióide, células claras e outros para tumores epiteliais; de células granulosas, Sertoli-Leydig e ginandroblastoma para tumores do cordão sexual; e teratomas, coriocarcinoma, poliemбриoma e carcinoma embrionário para tumores germinativos). Quanto ao seu comportamento, esses tumores podem ser maligno, *boderline* ou benigno (SEROV; SCULLY, 1973). Os tumores ovarianos epiteliais assumiram em alguns estudos publicados a partir do ano de 2011 uma nova classificação: tipos I e II. Tipo I inclui aqueles tumores com lesões precursoras suficientemente conhecidas como os carcinomas serosos, mucinosos, endometrióides, de células claras e de células transicionais de baixo grau. Os tumores do tipo II compreendem aqueles cuja lesão percussora ainda não é descrita claramente e que podem se desenvolver do epitélio da superfície tubária e/ ou ovariana, como carcinomas serosos de alto grau, indiferenciados e carcinossarcomas (KOSHIYAMA; MATSUMURA; KONISHI, 2014).

A classificação do estadiamento das neoplasias de ovário são propostos pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e pelo sistema TNM preconizado pela União Internacional Para o Controle de Câncer (UICC) a partir de exploração cirúrgica, exames laboratoriais e de imagem (HEINTZ et al., 2006a). O estadiamento considera o tamanho e a localização do tumor primário, o comprometimento de linfonodos e a presença de metástase à distância, representando um instrumento de relevância para o prognóstico e tomada de decisão acerca do tratamento (PRAT; FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 2014).

2.2.1 Carcinogênese do câncer de ovário

A carcinogênese, de forma geral, é o processo de mutações genéticas herdadas ou provocadas por agentes carcinógenos de origens ambientais, químicas, hormonais, radioativos e/ ou virais (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000). As etapas da carcinogênese são: *iniciação*, que é a exposição das células aos agentes

cancerígenos; a conseqüente mutação genética e a formação de clones celulares atípicos (PERATONI, 1998); *promoção*, que é caracterizada pela multiplicação dos clones celulares atípicos; e a *progressão*, que é a conversão em malignidade (COOPER, 1995). As Duas últimas etapas correspondem à fase em que as células apresentam autonomia para proliferar, perder coesão e obter mobilidade, tornando-se invasivas (COOPER, 1995).

Na primeira fase da carcinogênese é possível pausar a evolução do desenvolvimento da doença se não mais houver exposição ao agente carcinógeno (PERATONI, 1998). Porém, essa medida não é considerada amplamente eficaz para a prevenção de certas neoplasias hormônio-dependentes como o câncer de ovário, pois para alguns desses tumores não é necessário um agente carcinógeno iniciador externo específico, devido a capacidade de hormônios endógenos de induzir a proliferação celular e, conseqüentemente, mutações genéticas que darão início ao processo neoplásico (MEUTEN, 2002).

Além dos agentes iniciadores externos, as mutações genéticas também parecem ter um papel na carcinogênese de ovário. Os principais alvos das mutações genéticas são proto-oncogenes, genes supressores tumorais e genes que controlam a apoptose ou morte celular programada (DELFINO et al., 1997). Os *proto-oncogenes*, como ciclinas e quinases ciclinas-dependentes (CDK), são responsáveis pelo crescimento e diferenciação celular, que promovem divisão celular mitótica ordenada em diversas fases do ciclo celular (McKINNELL, 1998). Os proto-oncogenes, quando sofrem mutação, translocação ou rearranjo dos genes, resultam em um produto anormal, denominado oncoproteínas (CARREÑO; PEIXOTO; GIGLIO, 1999). Os *genes supressores tumorais* são aqueles responsáveis por regular a transcrição nuclear e ciclo celular (Rb, p53, BRCA1 e BRCA2), transdução de sinais (NF-1, APC) e receptores da superfície celular (receptor TGF- β e caderinas) (DENG & BRODIE, 2001). Genes que controlam apoptose ou morte celular programada, como o *Tp53*, denominado guardião do genoma, também controlam a replicação do DNA e proliferação celular. No caso de células com DNA alterado, a proteína p53 acumula-se no núcleo celular, liga-se ao DNA e evita sua replicação, de forma a permitir a restauração de seu genoma (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000). Porém, danos irreversíveis exigem morte celular. Nestes casos, os genes reguladores de apoptose desencadeariam uma reação em cascata levando à morte celular programada (PINES, 1995).

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são supressores tumorais envolvidos no controle da transcrição celular (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000). Em um estudo de base populacional realizado em dois condados do centro-oeste da Flórida entre os anos de 2000 e 2003, foi observado que de 209 mulheres diagnosticadas com carcinoma de ovário invasivo, a mutação genética nos genes *BRCA* apresentou-se em torno de 15% dos casos, sendo 62,5% dos casos de mutação no *BRCA1* e 37,5% no *BRCA2* (PAL et al., 2005). A maioria dos tumores por causa hereditária de mutação dos genes *BRCA* são carcinomas serosos de alto grau, não tendo sido identificada essa influência genética em tumores *boderlines* e em carcinoma seroso de baixo grau (VANG; SHIH; KURMAN, 2009).

Outras alterações genéticas moleculares significativas para a transformação neoplásica são as mutações nos genes *BRAF* e *KRAS* (SHIH; KURMAN, 2004). Em contraste com as mutações na proteína p53 encontradas em cerca de 50 a 80% dos carcinomas serosos de alto grau (CHAN et al., 2000), mutações no gene *KRAS* geralmente ocorrem em 35% dos carcinomas serosos de baixo grau e em 33% dos tumores *boderlines*, mas não são encontradas em carcinomas serosos de alto grau (SINGER et al., 2002). Mutações no gene *KRAS* também foram encontradas em tumores mucinosos e *boderlines* (MOK et al., 1993). Mutações no gene *BRAF* ocorrem em 30% dos carcinomas serosos de baixo grau, em 28% dos tumores *boderlines* e também não são encontradas em carcinomas serosos de alto grau (SINGER et al., 2003). Em carcinomas endometrióides foram detectadas mutações de beta-catenina em aproximadamente um terço dos casos (WU et al., 2001) e mutação no gene *PTEN* em 20% (OBATA et al., 1998).

As evidências sobre patogênese de tumores serosos ovarianos sugerem que a doença se origina nos ovários, sendo a célula-alvo o epitélio de superfície ovariana de camada única (OSE), localizada no mesotélio do órgão. (ROSKELLEY; BISSELL, 2002). Acredita-se que a ausência da molécula de adesão celular epitelial E-caderina nas células OSE facilita a migração rápida dessas células para feridas pós-ovulatórias e rapidamente sofrem transformação epitelial, originando os carcinomas ovarianos (AUERSPERG et al., 1994). Após a ocorrência de alteração metaplásica, as células OSE se tornam restritas ao epitélio, com estruturas glandulares, havendo regulação positiva de E-caderina (MAINES-BANDIERA; AUERSPERG, 1997) e produção e secreção de CA125, sendo o nível sérico desse último um importante indicador não cirúrgico da existência de um carcinoma ovariano (BAST et al., 1998).

Uma teoria distinta para surgimento desses tumores ovarianos é de que os mesmos são advindos das trompas de Falópio. A trompa de Falópio é um canal entre útero e ovários, por onde é transportado o óvulo fertilizado para o endométrio. O carcinoma tubário intraepitelial seroso (Serous Tubal Intra-Epithelial Carcinoma-STIC), é composto de epitélio tubário maligno não invasivo e frequentemente exhibe expressão imuno-histoquímica anormal da proteína p53. O STIC é a forma primária de um carcinoma tubário de alto grau e é considerado precursor do carcinoma invasivo da trompa de Falópio (VANG; SHIH; KURMAN, 2013).

Evidências histológicas e moleculares sugerem que a maioria dos carcinomas serosos ovarianos e peritoneais de alto grau provavelmente originam-se na trompa de Falópio, a partir de uma STIC. Entre as evidências em que se baseiam essa teoria estão o fato de que, na realização de salpingo-ooforectomia profilática, os carcinomas ocultos são mais comuns na trompa de falópio do que nos ovários (VANG; WHEELER, 2011); a extremidade fimbriada da trompa é o local onde mais se encontra STICs e é a região mais próxima a superfície ovariana (MEDEIROS et al., 2006); alta frequência de mutações de *Tp53* idênticos às encontradas em carcinomas serosos de alto grau ovarianos (LEE et al., 2007), e os padrões de expressão genética de carcinomas serosos do ovário são mais semelhantes aos da mucosa tubária normal em comparação com o epitélio ovariano normal (MARQUEZ et al., 2005).

Com base nessas evidências, a literatura sugere que a carcinogênese do câncer seroso de ovário tem início com um dano no epitélio tubário na fímbria, causado por inflamação ou por ruptura do epitélio da superfície ovariana devido à ovulação. Em seguida, ocorre mutação no gene *Tp53*, transformação em malignidade e evolução para um STIC que progride e pode invadir o estroma tubário subjacente, que é o tecido denso e fibroso na porção interna do órgão, células da superfície ovariana ou da cavidade peritoneal, desenvolvendo um carcinoma seroso de alto grau. Apesar de serem raras as exceções, nem todos os carcinomas serosos de alto grau no ovário originam-se da trompa de Falópio. Como exemplo, existem os tumores serosos *boderlines* e carcinomas serosos invasivos de baixo grau que evoluíram para carcinomas serosos de alto grau, não tendo correlação com mutações no gene *Tp53* (KURMAN; SHIH, 2010; VANG; SHIH; KURMAN, 2013).

Evidências morfológicas e moleculares sugerem que o carcinoma seroso de baixo grau invasivo do ovário se desenvolve através de um processo lento e gradual que parte do cistoadenoma ou do adenofibroma seroso que progride para um Tumor

Seroso Proliferativo Atípico (Atypical Proliferative Serous Tumour- APST), também denominado tumor seroso *borderlines* e, finalmente, para um carcinoma invasivo de baixo grau (VANG; SHIH; KURMAN, 2009). Um estudo de coorte dinamarquês de base populacional identificou que 91% dos casos de tumores serosos ovarianos *boderlines* apresentavam proliferações da mucosa da trompa de Falópio, denominado de Hiperplasia Tubária Papilar (Papillary Tubal Hyperplasia-PTH), que apresentava características citológicas idênticas às do APST. A PTH caracteriza-se por tufo papilares intraluminais e epitélio que contém células secretoras e ciliadas (KURMAN et al., 2011). Também foram encontradas semelhanças citológicas e imunohistoquímicas entre a mucosa da trompa de Falópio e tumores serosos de baixo grau (LI et al., 2011). Assim, uma inflamação que provoca proliferação celular na mucosa tubária pode progredir para uma PTH, que pode ser responsável pelo desenvolvimento do APST, evoluindo para um carcinoma seroso invasivo de baixo grau (VANG; SHIH; KURMAN, 2013).

Os tumores endometrióides e de células-claras podem ser originados a partir de tecido endometrial causado pela menstruação retrógrada nos casos de mulheres diagnosticadas com endometriose, implantando-se secundariamente nos ovários (VERAS et al., 2009). Os casos de endometriose apresentam anormalidades moleculares no tecido do endométrio que ativam vias oncogênicas (BULUN, 2009). A hipótese de que tumores endometrióides e de células-claras se desenvolvam a partir do tecido endometrial implantado no ovário é apoiada por evidências de que a laqueadura apresenta um efeito protetor para esses tipo histológico tumoral (ROSENBLATT; THOMAS, 1996).

São necessários estudos morfológicos e moleculares que determinem o conceito da carcinogênese, ainda intrigante, de tumores transicionais (de Brenner) e dos tumores mucinosos. As características dos tumores mucinosos assemelham-se aos compostos do epitélio do tipo transicional benigno, que são frequentemente encontrados em localizações paraovarianas e paratubais. A teoria aceita é de que tumores mucinosos e de Brenner estão associados entre si. A partir da observação de que os tumores de Brenner são menores (tamanho médio de 0,5 cm) do que os mucinosos (tamanho médio de 9 cm), os resultados preliminares indicam que a medida que se desenvolve um tumor de Brenner, surge um cistoadenoma mucinoso que invade o ovário, dando a impressão de que foi sua localização de origem (SEIDMAN; KHEDMATI, 2008) (KURMAN; SHIH, 2010).

Portanto, os tumores ovarianos que eram considerados primários são, na verdade, secundários, sendo os tumores serosos originados na porção fimbriada na trompa de Falópio, endometrióides e de células claras no tecido endometrial, e tumores de Brenner e mucinosos do epitélio do tipo transicional localizado na junção tubário-mesotelial onde a fímbria faz contato com o peritônio (KURMAN; SHIH, 2010).

A outra teoria de origem do câncer ovariano sugere que o risco de desenvolvimento para a doença é diretamente proporcional ao número de ovulações durante a vida reprodutiva de uma mulher, a chamada hipótese da “ovulação incessante”. Essa teoria sugere que a ruptura e o reparo do epitélio superficial do ovário, causado após o término de cada ovulação mensal, associados a danos estruturais, genéticos ou inflamatórios aumentariam o risco para o desenvolvimento da neoplasia ovariana (FATHALLA, 1971). Assim, os eventos que interrompem a ovulação poderiam ser fatores protetores contra o câncer de ovário, como gestação, amamentação, uso de anticoncepcional oral, entre outros (CASAGRANDE, 1979).

Após cada ovulação, encontram-se feridas ovulatórias no órgão e uma tendência aumentada do epitélio para formar fendas que se estendem para o estroma cortical. Em seguida, as fendas se fecham formando cistos de inclusão que podem permanecer por longos períodos ou regredirem e desaparecerem (RADISAVLJEVIC, 1977). A presença de cistos de inclusão nos ovários de mulheres diagnosticadas com o câncer de ovário forneceram evidências de que a ovulação pode estar associada à doença (MITTAL et al., 1993).

Um vez atingido o fenótipo tumoral completo, o câncer de ovário superexpressa a glicoproteína Mucina 1, que apresenta função protetiva às células epiteliais contra desidratação e proteólise (MUC1) (BRAYMAN; THATHIAH; CARSON, 2004; CRAMER, 2005). A MUC1 também é encontrada em indivíduos saudáveis, principalmente durante a gestação e a amamentação (CRAMER, 2005). A promoção de anticorpos anti-MUC1, induzida por reconhecimento imunológico de MUC1 em processos inflamatórios ou hormonais em tecidos que normalmente expressam essa glicoproteína, reduz o risco para o desenvolvimento da neoplasia (TERRY et al., 2007).

Um estudo caso- controle realizado no leste de Massachusetts e em toda New Hampshire entre 1998 e 2003, observou o aumento da presença de anticorpos MUC1 nos casos de gestação completa em uma idade mais precoce em comparação com as mulheres que gestaram após os 35 anos; que lesões, inflamações, procedimentos

cirúrgicos e outras situações contribuíram para a superexpressão de MUC1, derramamento na circulação sanguínea, apresentação imunológica e produção de anticorpos MUC1. Sendo assim, mastite, muito comum durante a amamentação, esterilização tubária, partos cesáreos e uso de Dispositivo Intrauterino (DIU) são fatores que atuam como redutores do risco de câncer de ovário. Em mulheres que relataram fratura óssea ou um diagnóstico de osteoporose, apresentaram altos níveis de Interleucina 6, uma importante citocina reguladora para a expressão de MUC1, também representado um fator protetivo à neoplasia ovariana (CRAMER, 2005).

O mesmo estudo caso-controle citado no parágrafo anterior resultou em uma outra publicação com evidências de que os anticorpos MUC1 para mulheres com ciclos menstruais de 30 ou mais dias e para mulheres que fizeram uso de anticoncepcional oral, são duas vezes maior para o grupo que usou ainda no período pré-menopausa. A associação entre ciclos ovulatórios e o risco para o câncer epitelial de ovário foi estatisticamente significativa, variando de acordo com o tipo histológico do tumor. Essa associação esteve presente em tumores serosos invasivos, endometrióides, células claras e outros tipos/ indiferenciados, mas ausente para o tipo seroso *borderline*. Não foi observada associação positiva estatisticamente significativa para tumores mucinosos, provavelmente devido à pequena amostra de casos nessa categoria histológica. Também observou-se que fatores que reduzem o número de ciclos ovulatórios, tais como maior número de gestações, idade tardia de menarca e idade precoce de menopausa, embora não significativas, estiveram associadas positivamente com anticorpos anti-MUC1 (TERRY et al., 2004).

A hipótese da gonadotrofina na carcinogênese ovariana sugere que eventos causadores de inflamação do epitélio ovariano e de cistos de inclusão em decorrência dos altos níveis de estrogênio, do Folículo Estimulante (FSH) e do Hormônio Luteinizante (LH), envolvidos no crescimento folicular e ovulação, provocariam dano, reparo celular e estresse oxidativo, contribuindo para o desenvolvimento da neoplasia ovariana. Em situações que configuram proteção à doença, como a gestação, ocorrem altos níveis de estrógeno e progesterona suprimindo os níveis de LH e FSH para que não ocorra a ovulação. Assim, os autores compreendem que a ovulação juntamente com a ação de hormônios esteróides, levariam a inflamações passíveis de iniciar um processo metaplásico (NESS; COTTREAU, 1999; KONISHI; KURODA; MANDAI, 1999).

Autores afirmam que o estrogênio sem a influência dos hormônios gonadotróficos não apresentam maiores riscos ao desenvolvimento da neoplasia ovariana (NESS; COTTREAU, 1999) devido às seguintes evidências: altos níveis de estrogênio são encontrados durante a gestação, que representa um forte fator protetor (RISCH, 1998) e não foram identificados receptores de estrogênio no epitélio ovariano ou em cistos ovarianos (ZEIMET et al., 1994).

Outros autores não encontraram resultados consistentes com a hipótese da gonadotrofina. Ao analisarem os níveis hormonais de pacientes diagnosticadas com câncer de ovário em um estudo prospectivo, encontraram níveis de FSH, LH e estrogênio mais baixos nas mulheres que compuseram o grupo de casos do que nas mulheres do grupo controle (HELZLSOUER et al., 1995). Em outro estudo de coorte foi observado que as mulheres diagnosticadas com câncer de ovário apresentaram redução de LH e FSH na pós-menopausa e aumento de estrogênio, também contrariando as previsões da hipótese de gonadotrofina (RODRIGUEZ et al., 1995). Desta forma, ainda existem lacunas na hipótese da gonadotrofina na explicação da carcinogênese ovariana (NESS; COTTREAU, 1999).

2.2.2 Classificação das neoplasias de ovário

A classificação das neoplasias de ovário foi proposta pela OMS em 1973 e, posteriormente, atualizada e aprovada em 1999 pela Sociedade Internacional de Patologias Ginecológicas (International Society of Gynecological Pathologists). Uma versão resumida da classificação da OMS foi proposta pela IARC em 1998, que será abordada a seguir.

Os tumores malignos de câncer de ovário apresentam heterogeneidade celular, de forma que são classificados de acordo com três critérios: sítio anatômico de origem, tipo histológico e grau de malignidade (CHEN et al., 2003). De acordo com o sítio anatômico, as principais classificações são epiteliais, estromais do cordão sexual e de células germinativas. Quanto ao tipo histológico, os tumores de ovário podem ser classificados nas subcategorias: seroso, mucinoso, endometrióide, de células claras, tumor de Brenner, tumor epitelial misto, tumor indiferenciado e não classificado para tumores epiteliais (OMS, 2014) de células granulosa, Sertoli-Leydig e ginandroblastoma para tumores do cordão sexual e teratoma, coriocarcinoma, poliembrioma e carcinoma embrionário para tumores germinativos (SEROV; SCULLY,

1973). Em relação ao comportamento, as neoplasias de ovário podem se apresentar como malignas, benignas ou *boderlines* (SEROV; SCULLY, 1973). O quadro com as categorias e subcategorias, segundo critérios da OMS estabelecidos em 2014 para tumores ovarianos epiteliais encontra-se nos anexos desse estudo (anexo I).

Tumores classificados como benignos são aqueles que não apresentam grande número de células em proliferação e/ou comportamento invasivo (CHEN et al., 2003). Tumores *boderlines* ou de baixo potencial maligno são aqueles que apresentam características morfológicas de malignidade como estratificação das células epiteliais, separação aparente de aglomerados celulares de seus locais de origem, atividade mitótica e anormalidades nucleares, porém sem apresentar invasão do estroma adjacente (SEROV; SCULLY, 1973; CHEN et al., 2003). Esses tumores *boderlines* apresentam uma sobrevida em 5 anos de 87,3% e a maioria encontra-se no estágio I da doença no momento do diagnóstico (HEINTZ et al., 2006a). Já os tumores malignos, expressam comportamento invasivo e apresentam uma sobrevida em 5 anos de 49,7% (HEINTZ et al., 2006a).

Os tumores estromais de cordão sexual são aqueles formados por células da teca, granulosa, outras células do estroma, um tecido denso e fibroso que constitui a maior parte da substância interna do órgão, e as contrapartes do cordão sexual testicular, as células de Sertoli e Leydig (CHEN et al., 2003). Os tumores estromais contêm células da teca, granulosa e do estroma (SEROV; SCULLY, 1973), são responsáveis por 8% de todos os tumores ovarianos e 7% dentre os tumores de ovário malignos (CHEN et al., 2003). Os tumores de cordão sexual podem classificar-se como:

2.2.2.1.a) Tumores de células granulosa, que são raros, provavelmente derivados de células que circundam os folículos ovarianos (CHEN et al., 2003) e apresentam variados padrões como folicular, trabecular, insular ou difuso. Normalmente, há uma combinação desses padrões nos tumores e as células da teca também estão presentes (SEROV; SCULLY, 1973). Possuem citoplasma celular abundante, de aparência morfológica semelhante à das células do corpo lúteo (SEROV; SCULLY, 1973). O tumor granuloso do tipo adulto representa aproximadamente 95% de todos os tumores ovarianos de células granulosa, é mais frequente em mulheres na pós-menopausa, considerado de baixo grau ou baixo potencial maligno e apresenta sobrevida em 10 anos de 86 a 96% quando diagnosticado no estágio I, e de 26 a 49%

quando em estágios mais avançados (CHEN et al., 2003). O tumor granuloso do tipo adulto é mais comumente associado à manifestações causadas pela produção exacerbada de hormônios sexuais femininos, apresentando hiperplasia endometrial e câncer endometrial entre 5 a 25% dos casos (CHEN et al., 2003). A forma juvenil do tumor granuloso é semelhante à adulta, representa 5% de todos os tumores de ovário granuloso, ocorre antes da puberdade em metade das mulheres acometidas, pode resultar em desenvolvimento sexual precoce (CHEN et al., 2003), e apresenta uma sobrevida em 10 anos de 90% (SCULLY; SOBIN, 1999);

2.2.2.1.b) Tumores formados por células semelhantes à da teca, que circundam os folículos ovarianos, apresentam citoplasma rico em lipídio (CHEN et al., 2003);

2.2.2.1.c) Tecoma, um tumor raro, que não costuma desenvolver-se antes dos 30 anos de idade, se apresenta tipicamente benigno e com manifestações estrogênicas como sangramento uterino após menopausa, hiperplasia endometrial e câncer endometrial (SEROV; SCULLY, 1973; CHEN et al., 2003);

2.2.2.1.d) Tumores compostos por células do tipo fibroma, que produzem colágeno abundante, sendo mais propensos a associar-se com casos de ascite (SEROV; SCULLY, 1973). São mais comuns durante a meia idade, raramente ocorrem antes dos 30 anos e quase todos os casos são benignos, chamando-os de fibromas caso apresentem raro aumento de atividade mitótica assumindo um curso maligno (CHEN et al., 2003);

2.2.2.1.e) Tumores compostos por células de Sertoli-Leydig, também são pouco frequentes, podendo ser sólidos, parcialmente císticos ou completamente císticos (CHEN et al., 2003). A idade média ao diagnóstico é de 20 anos (SCULLY; SOBIN, 1999). A maioria desses tumores são diagnosticados no estágio I, porém, quando diagnosticados em estádios avançados, apresentam-se altamente letais, resultando no óbito de quase totalidade dos casos mais graves (CHEN et al., 2003). O grau de diferenciação desses tumores podem ser classificadas como bem diferenciado, de diferenciação intermediária, mal diferenciado, retiforme e misturado (CHEN et al., 2003). A forma bem diferenciada e de diferenciação intermediária quase sempre é benigna e as formas menos maduras são mais propensa a malignidade (CHEN et al., 2003). Esse tipo de tumor pode provocar manifestações estrogênicas e virilização em 1/3 dos casos (SEROV; SCULLY, 1973).

Os tumores de células germinativas são formados por células germinativas primordiais classificados em disgerminoma, tumor endodérmicos ou do saco vitelino,

carcinoma embrionário, poliemбриoma, coriocarcinoma, teratomas imaturos, maduros ou altamente especializados (SEROV; SCULLY, 1973). Representam $\frac{1}{4}$ de todos os tumores ovarianos e entre 3 a 5% dos tumores ovarianos malignos (CHEN et al., 2003). Entre os tumores de origem germinativa, tem-se as classificações:

2.2.2.2.a) Teratoma maduro cístico, é muito frequente, representando 32% dos casos de todos os tumores ovarianos, mesmo que os outros tumores germinativos, malignos ou benignos, sejam raros (MURDOCH; MCDONNELL, 2002). Como exceção, na Ásia e África, onde a prevalência de tumores epiteliais é baixa, tumores germinativos são os mais frequentes entre as neoplasias ovarianas (STALSBERG et al., 1983);

2.2.2.2.b) Disgerminomas representam 2% de todos os tumores ovarianos e de 3 a 5% de todos os tumores ovarianos malignos, sendo ainda assim, a neoplasia maligna mais comum dentre as germinativas (CHEN et al., 2003). São tumores sólidos, brancos ou branco-acinzentados, com glicogênio presente em seu citoplasma, de forma a auxiliar no diagnóstico (SEROV; SCULLY, 1973). Esses tumores são mais frequentemente unilaterais, a maioria dos casos são diagnosticados na segunda e terceira décadas de vida, apresentam uma sobrevida em 5 anos de aproximadamente 100% nos casos diagnosticado no estágio I e de 75 a 90% quando descobertos em estágios mais avançados (CHEN et al., 2003);

2.2.2.2.c) Tumores endodérmicos que apresentam estruturas celulares semelhantes às do saco vitelino primitivo e são, principalmente, sólidos mas frequentemente apresentam espaços císticos (CHEN et al., 2003). São altamente malignos, normalmente exibindo disseminação para a cavidade abdominal e metastizando precocemente, principalmente através do sistema linfático. Ocorrem mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida sendo raros em mulheres na pós-menopausa. A sobrevida em 5 anos para os estágios I e II é de 60 a 100% e para estágios mais avançados de 50 a 75% (CHEN et al., 2003);

2.2.2.2.d) Carcinoma embrionário é raro para a neoplasia ovariana e é o menos diferenciado entre os tumores de célula germinativa, apresentando padrões tubulares, papilares e sólidos (SEROV; SCULLY, 1973; SCULLY; SOBIN, 1999). Ocorrem principalmente em crianças e adultos jovens e apresentam sobrevida semelhantes a de tumores endodérmicos (CHEN et al., 2003);

2.2.2.2.e) Coriocarcinomas são raros, formados por elementos celulares da placenta, apresentam-se geralmente sólidos, de aparência hemorrágica, ocorrendo

mais frequentemente em crianças e adultos jovens e conferindo alta malignidade (CHEN et al., 2003). Esse tumor pode surgir em uma gravidez ovariana ou pode se espalhar para o ovário a partir de outra região anatômica do trato genital (SEROV; SCULLY, 1973);

2.2.2.2.f) Teratomas são formados por células derivadas de mais de uma das três camadas embrionárias primitivas (ectoderma, mesoderma e endoderma) e dividem-se em imaturos, maduros ou ambos (SCULLY; SOBIN, 1999). Os teratomas maduros são raros, podem ser sólidos ou císticos e ocorrem principalmente em crianças e adultos jovens. É o tipo mais comum de tumores ovarianos de células germinativas. Os teratomas imaturos contém estruturas primitivas, são grandes, unilaterais e predominantemente sólidos, apresentando comportamento maligno (CHEN et al., 2003).

Os tumores epiteliais são compostos por um ou mais dos vários tipos de epitélio, considerados como derivados do epitélio superficial que recobre os ovários e o estroma ovariano subjacente (CHEN et al., 2003). Esses tumores são os mais comuns entre as neoplasias ovarianas, representando 60% de todos os tumores ovarianos e 90% dentre os malignos e, em geral, são diagnosticados em mulheres de meia idade ou mais, sendo raro em adultos jovens e principalmente antes da puberdade (CHEN et al., 2003). Os principais tumores epiteliais do tipo seroso e comportamento benigno ou *borderline* são cistoadenoma e cistoadenoma papilar; papiloma de superfície; adenofibroma e cistoadenofibroma. Os de comportamento maligno são adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar e cistoadenocarcinoma papilar; carcinoma papilar de superfície, adenofibroma e cistoadenofibroma maligno. Tumores epiteliais mucinosos benignos ou *borderlines* são cistoadenoma, adenofibroma e cistoadenofibroma. Os de comportamento malignos são adenocarcinoma e cistoadenocarcinoma, adenofibroma e cistoadenofibroma maligno. Células epiteliais endometrióides benignos ou *boderlines* são adenoma ou cistoadenoma, adenofibroma e cistoadenofibroma e os malignos são adenocarcinoma, adenocistoadenofibroma, sarcoma endometrióide estromal e tumores mistos. O tumor de células claras benigno é o adenofibroma e o maligno é o adenocarcinoma (SEROV; SCULLY, 1973).

Embora os tumores ovarianos seja uma doença heterogênea, compondo grupos morfológicos e de comportamento biológicos diferentes, aproximadamente 90% das neoplasias de ovário são carcinomas (tumores epiteliais malignos). Os cinco

carcinomas principais em ordem decrescente de frequência são carcinoma seroso de alto grau (High-Grade Serous Carcinoma- HGSC), carcinoma endometrióide, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso e carcinoma seroso de baixo grau (Low-Grade Serous Carcinoma- LGSC) (PRAT; FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 2014).

A classificação dualística amplamente adotada em pesquisas, que é utilizada de maneira conveniente para conceituar diferentes mecanismos de carcinogênese ovariana (SALAZAR; CAMPBELL; GORRINGE, 2018), considera os tumores ovarianos epiteliais do tipo I, de melhor compreensão científica acerca de suas lesões precursoras, incluem carcinomas serosos, mucinosos, endometrióides, de células claras e de células transicionais de baixo grau, apresentam um comportamento morfológico e molecular contínuo, originando-se de tumores benignos de cisto-adenoma e fibroadenoma que se desenvolvem em tumores proliferativos atípicos ou limítrofes e, finalmente, a tumores invasivos. São frequentemente encontrados nos ovários e com um genoma estável e sem mutações *Tp53* no momento do diagnóstico (KURMAN; SHIH, 2011).

Os tumores epiteliais do tipo II, com menor compreensão acerca de sua lesão inicial, incluem carcinomas serosos de alto grau, indiferenciados e carcinossarcomas. São frequentemente mais agressivos, detectados em estágios mais avançados e geneticamente instáveis, com mutações em *Tp53* presentes na maioria dos casos ou disfunção dos genes *BRCA1* ou *BRCA2* (PIEK et al., 2001).

2.2.2.3.a) Tumores epiteliais serosos são compostos por epitélio semelhante ao da trompa de Falópio ou do epitélio superficial do ovário. O epitélio neoplásico pode revestir cistos, a superfície externa do ovário ou ambos. É possível encontrar células ciliadas quase em todos os tumores serosos benignos, em menor frequência em tumores *boderlines* e raramente nas formas malignas. Os tumores *boderlines* e benignos geralmente apresentam um padrão papular bem desenvolvido, mas o carcinoma costuma ser predominantemente sólido (SEROV; SCULLY, 1973). A sobrevida em 5 anos dos tumores serosos, independente do grau de malignidade é de 41% (HEINTZ et al., 2006).

Tumores serosos benignos são responsáveis por 25% de todos os tumores benignos e 2/3 de todos os serosos, ocorrendo mais frequentemente entre a quarta e quinta décadas de vida (SCULLY; SOBIN, 1999). Os tumores *boderlines* podem ser encontrados na cavidade pélvica e abdominal, representando de 10 a 15% de todos

os tumores serosos, ocorrendo em torno da quinta década de vida (SCULLY; SOBIN, 1999). A sobrevida em 5 anos para tumores serosos *boderlines* variam de 70 a 95%, podendo haver reincidência de 20 e 50 anos depois do tratamento cirúrgico (CHEN et al., 2003). Aproximadamente 1/3 de todos os tumores serosos são malignos e metade de todos os tumores malignos são serosos. Ocorrem com mais frequência em torno da sexta década de vida (SCULLY; SOBIN, 1999) e apresentam uma sobrevida em 5 anos de 76% quando diagnosticado no estágio I, de 56% no estágio II, 25% no estágio III e 9% no estágio IV (PETTERSSON, 1991 *apud* CHEN et al., 2003).

2.2.2.3.b) Tumores mucinosos normalmente contém nódulos ou outras estruturas sólidas e são caracterizados por células com presença de mucina, com epitélio semelhante ao endocervical, também chamado de tipo mülleriano, ou entérico (SEROV; SCULLY, 1973). Tumores mucinosos apresentam sobrevida em 5 anos de 65,4% (HEINTZ et al., 2006). Os de caráter benigno representam de 75 a 85% de todos os tumores mucinosos e ocorrem mais frequentemente entre a terceira e a quinta década de vida (SCULLY; SOBIN, 1999). Os tumores *boderlines* representam de 10 a 14% de todos os mucinosos, sendo mais comum o diagnóstico entre a quarta e a sexta décadas de vida (SCULLY; SOBIN, 1999). A sobrevida em 5 anos é de 51 a 92%, a depender do estágio da doença, e recidivas e metástases são raras (CHEN et al., 2003). Os tumores mucinosos malignos representam de 5 a 10% de todas as neoplasias malignas de ovário, com uma idade média de 54,7 anos ao diagnóstico (CHEN et al., 2003). A sobrevida em 5 anos para o tumor mucinoso maligno é de 83% no estágio I, 55% no estágio II, 21% no estágio III e 9% no estágio IV (PETTERSSON, 1991 *apud* CHEN et al., 2003).

2.2.2.3.c) Tumores endometrióides apresentam características semelhantes às formas típicas de neoplasia endometrial e podem produzir mucina extracelular. Porém, o carcinoma endometrióide na forma maligna pode exibir um padrão papilar, o que é incomum nos carcinomas do endométrio (SEROV; SCULLY, 1973). Esses tumores apresentam uma sobrevida em 5 anos de 64,8% (HEINTZ et al., 2006). Tumores endometrióides benignos ocorrem com pouca frequência e apresentam-se predominantemente císticos e unilaterais (CHEN et al., 2003). Os tumores *boderlines* representam 1/5 de todos os endometrióides, possuem maior número de diagnósticos na sexta década de vida e apresentam um bom prognóstico na maioria dos casos (CHEN et al., 2003). Tumores endometrióides malignos podem ser císticos ou predominantemente sólidos, representando em torno de 80% dos tumores

endometrióides ovarianos e de 10 a 20% de todos os carcinomas ovarianos (CHEN et al., 2003). Esses apresentam um prognóstico melhor do que carcinomas serosos ou mucinosos (CHEN et al., 2003), apresentando uma sobrevida em 5 anos de 78% para pacientes no estágio I, 63% no estágio II, 24% no estágio III e 6% no estágio IV (PETTERSSON, 1991 *apud* CHEN et al., 2003).

2.2.2.3.d) Tumores de células claras são compostos por células claras contendo glicogênio e são semelhantes às do carcinoma de células renais e/ ou por células em formato de pino que revestem pequenos cistos e túbulos, caracterizados por citoplasma escasso e grandes núcleos que se projetam no lúmen. É possível encontrar mucina nos túbulos e cistos, mas não intracelularmente. Apresentam padrão sólido, glandular, tubular, papilar e microcísticos (SEROV; SCULLY, 1973). O carcinoma de células claras é menos frequente e de prognósticos ruins, apresentando quimiorresistência, possíveis quadros de hipercalcemia (MURDOCH; MCDONNEL, 2002) e sobrevida em 5 anos de 63,6% (HEINTZ et al., 2006). Tumores de células claras benignas e *boderlines* são raros, sendo a maioria de característica maligna, representando cerca de 4 a 5% de todos os tumores malignos (CHEN et al., 2003). São comuns ocorrerem áreas de hemorragia e necrose nesses tumores, que geralmente são císticos, com nódulos sólidos, que se projetam para a cavidade (SEROV; SCULLY, 1973). São diagnosticados mais frequentemente na quinta década de vida (SCULLY; SOBIN, 1999) e a sobrevida em 5 anos é de 69% para casos no estágio I, 55% no estágio II, 14% no estágio III e 4% no estágio IV (PETTERSSON, 1991 *apud* CHEN et al., 2003).

2.2.2.3.e) Tumores de células transicionais (Brenner) são fibroepiteliais compostos por estroma derivado do estroma ovariano e ninhos de células epiteliais poliédricas ou arredondadas do tipo transicional ou urotelial. Os ninhos podem formar glândulas ou cistos revestidos por células planas, cuboidais ou colunares, que geralmente contém mucina e ocasionalmente são ciliadas. A maioria dos tumores de Brenner são benignos (SEROV; SCULLY, 1973), de pequeno tamanho, assintomáticos, clinicamente irrelevantes (CHEN et al., 2003) e ocorrem mais frequentemente entre a quinta e sexta década de vida (SCULLY; SOBIN, 1999). Os do tipo *boderlines* ocorrem mais frequentemente entre a sexta e sétima década de vida (SCULLY; SOBIN, 1999) e se comportam de maneira benigna, raramente reaparecendo após terapia cirúrgica (CHEN et al., 2003). Tumores transicionais de comportamento maligno, chamados de Brenner, são diagnosticados em estágios mais avançados em 10 a 20% dos casos,

indicando excelente prognóstico quando estão ainda confinados aos ovários (CHEN et al., 2003).

2.2.2.3.f) Tumores epiteliais mistos são compostos por dois ou mais dos tipos celulares descritos anteriormente (SEROV; SCULLY, 1973) e apresentam sobrevida em 5 anos de 55,6% (HEINTZ et al., 2006). Quando houver a presença de apenas uma pequena quantidade de um segundo ou terceiro tipo epitelial, o tumor é classificado de acordo com o elemento predominante (SEROV; SCULLY, 1973).

2.2.2.3.g) O carcinoma não diferenciado é um tumor epitelial maligno muito pouco diferenciado para ser classificado em qualquer um dos grupos anteriores. Esse foi classificado como epitelial devido às transições frequentemente observadas entre eles e as formas reconhecíveis de carcinoma epitelial comum. Tumores epiteliais não classificados apresentam características intermediárias entre duas ou mais categorias específicas (SEROV; SCULLY, 1973).

2.2.2.3.h) Os tumores indiferenciados apresentam potencial altamente maligno, representando 5% de todas as neoplasias de ovário e 14% dentre os epiteliais (CHEN et al., 2003) e sobrevida em 5 anos de 36,3% (HEINTZ et al., 2006). Ocorre com maior frequência na sexta década de vida (SCULLY; SOBIN, 1999) e a sobrevida em 5 anos é de 68% no estágio I, 40% no estágio II, 17% no estágio III e 6,3% no estágio IV (PETTERSSON, 1991 *apud* CHEN et al., 2003).

2.2.3 Estadiamento das neoplasias de ovário

O estadiamento das neoplasias de ovário é classificado de acordo com achados, principalmente, de exploração cirúrgica e, em menor proporção, por meio de avaliação clínica e estudos de imagem (HEINTZ et al., 2006a). Os sistemas de estadiamento do câncer de ovário, trompas de Falópio e peritônio, propostos pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), possuem como objetivo fornecer terminologia padrão, que permita comparação de pacientes entre centros e atribuir pacientes e tumores a grupos de prognóstico que requerem tratamentos (PRAT; FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 2014).

O sistema de estadiamento denominado TNM, preconizado pela União Internacional para o Controle de Câncer (UICC), é um padrão mundialmente unificado de linguagem e correspondente da classificação da FIGO, para que profissionais de saúde oncológica possam se comunicar sobre a extensão do câncer para pacientes individuais como base para a tomada de decisão sobre manejo do tratamento e

prognóstico, também sendo utilizado para informar e avaliar as diretrizes de tratamento. O sistema TNM, para além da prática clínica, constitui-se como base para formulação de políticas que desenvolvem e implementam planos de prevenção e controle do câncer. A classificação é identificada principalmente por meio de exames laboratoriais, de imagem e/ou biópsia. As categorias dessa classificação são T, a qual descreve o local e o tamanho do tumor primário; N, que descreve o envolvimento do linfonodo regional; e M, que descreve a presença ou não de disseminação metastática distante (TNM CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMOURS, 2021).

Na classificação TNM, para a categoria M as subclassificações são: Mx, quando a metástase a distância para órgãos extra-abdominais não pode ser avaliada; M0, quando não existe metástase à distância; e M1 quando é identificada metástase a distância (excluindo metástase peritoneal). Para categoria N, as subclassificações são Nx, quando não é possível avaliar linfonodos regionais; N0, para casos em que não há metástases em linfonodos regionais; e N1 quando é identificada metástase em linfonodos regionais. A categoria T pode assumir os estágios T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, T3a, T3b ou T3c, em concordância com a classificação da FIGO (TNM CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMOURS, 2021).

De acordo com a classificação redefinida pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) no ano de 2014, o tumor no estágio I (T1-N0-M0) encontra-se confinado para ovário (s) ou trompa (s) de Falópio, sendo IA (T1a-N0-M0) para um tumor limitado a um ovário (cápsula intacta) ou trompa de Falópio, nenhum tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio, ou seja, não há exposição tumoral à cavidade peritoneal, sem células malignas na ascite ou lavagens peritoneais; IB (T1b-N0-M0) para tumores limitados a ambos os ovários (cápsulas intactas) ou trompas de Falópio, sem nenhum tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio, sem células malignas na ascite ou lavagens peritoneais; IC (T1c-N0-M0) para tumores limitados a um ou ambos os ovários ou trompas de Falópio com qualquer um dos seguintes: IC1 (T1c1-N0-M0) com derramamento cirúrgico; IC2 (T1c2-N0-M0) apresentando cápsula rompida antes da cirurgia ou tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio ou IC3 (T1c3-N0-M0) com células malignas na ascite ou lavagens peritoneais.

Comparados aos tumores do estágio III, os tumores pertencentes ao estágio I apresentavam-se significativamente maiores (15,4 cm versus 9,8 cm), menos frequentemente bilaterais (12% versus 75%), continham maior proporção de um

componente não invasivo (42% versus 8%) e eram mais frequentemente não serosos (88% versus 30%) (YEMELYANOVA et al., 2008). O estágio IB é raro, ocorrendo em torno de 1 a 5% dos casos de tumores de estágio I (HEINTZ et al., 2006a). Dentre os tumores de estágio I com acometimento bilateral, 1/3 desses apresentam um ovário de tamanho aumentado e outro de tamanho normal exibindo focos tumorais pequenos e superficiais, sugerindo que esses últimos pudessem ser metastáticos (SEIDMAN et al., 2010). Em um estudo incluindo 50 mulheres diagnosticadas com câncer ovariano no estágio I, seis delas foram a óbito pela doença e todas encontravam-se na classificação IC (SEIDMAN et al., 2010). O estágio I representa o melhor prognóstico de sobrevida livre da doença, com uma sobrevida em 5 anos de aproximadamente 90%, variando entre 100% para o estadiamento IA e 83% para IC (AHMED et al., 1996; YEMELYANOVA et al., 2008; SEIDMAN et al., 2010).

A classificação da FIGO de 1988 não apresentava subdivisão para o estágio IC, sendo esse para tumores presentes na superfície de um ou ambos os ovários, ou com a cápsula rompida, ou com ascite presente contendo células malignas, ou com lavagens peritoneais positivas.

De acordo com a classificação mais recente da FIGO (2014), o estágio II (T2-N0-M0) representa tumores que envolvem um ou ambos os ovários, ou trompas de falópio com extensão pélvica (abaixo da borda pélvica) ou câncer peritoneal primário. O estágio IIA (T2a-N0-M0) apresenta extensão e/ou implantes no útero e/ou trompas de falópio e/ ou ovários e IIB (T2b-N0-M0) apresenta extensão para outros tecidos intraperitoneais pélvicos.

Tumores do estágio II compreendem 10% das neoplasias de ovário (PRAT; FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 2014), com sobrevida em 5 anos de 70% (HOLSCHNEIDER; BEREK, 2000). Na classificação anterior da FIGO, do ano de 1988, existia ainda o estágio IIC, considerado redundante e eliminado do novo estadiamento (PRAT; FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 2014)

O estágio III (T1/T2-N1-M0) refere-se ao tumor que envolve um ou ambos os ovários ou trompas de Falópio, ou câncer peritoneal primário, com evidência citológica ou histológica de propagação para peritônio fora da pelve e/ ou metástase para os nódulos linfáticos retroperitoneais. A subclassificação do estágio IIIA1 (T3a1-N1-M0) divide-se em IIIA1 (i), que representa metástase de até 10mm na maior dimensão para os linfonodos retroperitoneais positivos e o estágio IIIA1 (ii), que refere-se a metástase

de mais de 10mm para os linfonodos retroperitoneais positivos. O estágio IIIA2 (T3a2-N0/N1-M0) refere-se ao envolvimento peritoneal microscópico extrapélvico (acima da borda pélvica) com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos. O estágio IIIB (T3b-N0/N1-M0) é para neoplasias com metástase peritoneal macroscópica além da pelve até 2cm em sua maior dimensão, com ou sem metástase para linfonodos retroperitoneais. O estágio IIIC (T3c-N0/N1-M0) refere-se a metástase peritoneal macroscópica além da pelve com mais de 2cm na maior dimensão, com ou sem metástase para os linfonodos retroperitoneais (inclui extensão do tumor para a cápsula do fígado e baço, sem envolvimento do parênquima de qualquer órgão).

A antiga classificação da FIGO do ano de 1988 não apresentava subdivisão do estágio IIIA a depender dos órgãos afetados pela metástase, nem mesmo a subdivisão de IIIA1 em função do tamanho do tumor metastático. Assim, o estágio IIIA referia-se a um tumor grosseiramente limitado a pelve, com nódulos negativos mas com semeadura microscópica histologicamente confirmada de superfícies peritoneais abdominais ou extensões histológicas ao intestino delgado ou mesentério. Apenas o estágio IIIC assumia a metástase para nódulos retroperitoneais ou inguinais positivos, além de se diferenciar do estágio IIIB devido às metástases peritoneais além da pelve maiores de 2cm de diâmetro.

A maioria dos carcinomas serosos de alto grau apresentam-se no estágio III, sendo 84% desses presentes no estágio IIIC (HEINTZ et al., 2006a). São encontradas metástases linfonodais em até 78% das pacientes em estágios avançados submetidas a amostragem ou dissecação de linfonodos (HARTER et al., 2007). Os casos de neoplasia que se estendem além da pelve ocorrem em menos de 10% dos carcinomas ovarianos, apresentando melhor prognóstico quando envolve exclusivamente os linfonodos retroperitoneais (FERRANDINA et al., 2007; BAEK et al., 2008).

A classificação mais recente da FIGO (2014) determina que o estágio IV (qualquer T- qualquer N- M1) trata de casos com metástase à distância, excluindo metástases peritoneais. A subclassificação em IVA refere-se à ocorrência de derrame pleural com citologia positiva e o estágio IVB às metástases parenquimatosas e metástases para órgãos extra-abdominais, incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal.

Na classificação da FIGO de 1988 o estágio IV não possuía subdivisões, de forma que esse conferia crescimento envolvendo um ou ambos os ovários com

metástase à distância, com possibilidade de citologia positiva para derrame pleural e metástase parenquimatosa do fígado.

O estágio IV compreende 15% das mulheres diagnosticadas com câncer de ovário (MIZUNO et al., 2015). A sobrevida estimada em 5 anos é de 20% e a sobrevida global mediana das pacientes acometidas é de 15 a 29 meses (BRISTOW et al., 1999). A análise do impacto do diagnóstico em estágio IV em 225 pacientes do Japão indicou que a idade média dessas mulheres era de 54 anos e que a metástase extraperitoneal mais comum foi o derrame pleural maligno em 39,6% dos casos (AKAHIRA et al., 2001).

O presente estudo obteve os dados de estadiamento no período de 2007 a 2017, ou seja, os casos de câncer de ovário foram classificados com a nomenclatura da FIGO de 1988. Por isso, é possível acessar o quadro dessa classificação anterior e da mais recente nos anexos desse estudo (anexos II e III, respectivamente) para fins comparativos.

2.3 Fatores de risco para o câncer de ovário

Os fatores de risco para o câncer de ovário envolvem fatores genéticos e ambientais (IARC, 2020). Dentre os fatores ambientais externos específicos fortemente associados às neoplasias de ovário se destacam o tabaco, o amianto, o uso de talco em região íntima e terapia de reposição hormonal com estrogênio. Dentre os fatores ambientais internos estão as exposições hormonais endógenas, que segundo a teoria da ovulação incessante, a anovulação poderia atuar como fator de proteção (CRAMER; WELCH, 1983). Nesse sentido, todos os fatores externos que levam à anovulação poderiam ser classificados como fator de proteção. Dentre esses fatores destacam-se a gestação, amamentação, uso contraceptivo oral, pequeno período menstrual na vida reprodutiva devido à menarca tardia e/ou menopausa precoce, atividades física de alto rendimento, como exemplo, em corredoras, bailarinas, ciclistas e nadadoras (CASAGRANDE, 1979; WHITTMORE; HARRIS; ITNYRE, 1992; PARDINI, 2001; TUNG, 2005). Esses fatores de proteção apresentam-se mais efetivos para mulheres jovens, atenuando o risco a partir dos 45 anos de idade (TERRY et al., 2007).

O período ovulatório está mais associado à carcinogênese de ovário do tipo não mucinoso em mulheres na pré-menopausa do que nos casos de câncer de ovário

mucinoso encontrados em mulheres na pós-menopausa (TUNG, 2003). Mulheres com maior número de ciclos ovulatórios ao longo da vida tem um risco de desenvolver tumores do tipo endometrióide 4 vezes maior do que mulheres que tiveram menos ovulações (TERRY et al., 2007).

A gestação pode ser um importante fator protetor ao câncer de ovário, pois concomitantemente à mesma, ocorre a anovulação. Ela contribui preventivamente para todos os histotipos tumorais mas em maior magnitude para as neoplasias de células claras e endometrióide, reduzindo o risco de 50 a 70% e, em menor grau, diminui em 20% o risco para carcinomas serosos (BRETT M. et al., 2017). Além disso, cada gestação adicional a termo contribui com a redução do risco de carcinoma epitelial invasivo e de baixo potencial maligno (WHITTMORE; HARRIS; ITNYRE, 1992). A primeira gestação previne em 40% o risco de desenvolver a neoplasia ovariana e as subseqüentes podem reduzir em mais 14% (WHITTMORE; HARRIS; ITNYRE, 1992 *apud* RISTOW; YAMAMOTO; FÁVARO, 2006), podendo variar entre 15 e 20% (RIMAN; NILSSON; PERSSON, 2004). Contudo, um estudo caso-controle realizado entre 1994 e 1998, observou que gestações não levadas a termo apenas contribuem preventivamente no caso de haver a primeira gestação a termo anterior, não encontrando associação significativa entre câncer de ovário e nulíparas que apresentaram interrupções da gestação de forma espontânea ou induzida (GIERACH; MODUGNO; NESS, 2005). Outro estudo caso-controle identificou que as mulheres que engravidam pela primeira vez a partir dos 35 anos apresentam maior risco para o desenvolvimento da doença em comparação com aquelas que engravidaram antes dos 20 anos (BOOTH; BERAL; SMITH, 1989).

A infertilidade apresenta também uma associação com o aumento do risco para o desenvolvimento das neoplasias de ovário de forma que, mulheres com infertilidade, que não conceberam após 10 anos de tentativa sem o uso de nenhum método contraceptivo, apresentaram risco 6,5 vezes maior de desenvolver câncer de ovário quando comparadas às nulíparas que tentaram concepção em menos de 3 meses (BOOTH; BERAL; SMITH, 1989). Assim, acredita-se que um fator de origem gonadal pode ser responsável pela carcinogênese ovariana bem como pela diminuição da fertilidade (RISTOW; YAMAMOTO; FÁVARO, 2006).

Um estudo de coorte realizado na cidade de Washington em 1991 detectou que o uso de drogas que agem elevando os níveis de Hormônio Folículo- Estimulante (FSH) e, conseqüentemente, induzindo a ovulação, para mulheres em tratamento de

infertilidade, apresenta associação positiva com a carcinogênese ovariana de tumores epiteliais de baixo potencial maligno ou *boderline*, quando utilizado por mais de 12 meses, sendo possível que os tumores *boderlines* possam evoluir para um tumor invasivo ou até mesmo regredir (ROSSING et al., 1994).

A amamentação resulta na supressão da secreção de gonadotrofinas hipofisárias, causando anovulação, o que a configura como um fator protetivo ao câncer de ovário, principalmente para tumores endometrióides e mucinosos (JORDAN et al., 2012). A literatura sugere que o efeito protetor da amamentação se daria pela promoção da elevação do nível de Hormônio Luteinizante (LH) e Hormônio Folículo-Estimulante (FSH), inibindo parcialmente a ovulação (REYES *apud* RISTOW; YAMAMOTO; FÁVARO, 2006). Essa interrupção da ovulação atuaria como fator de proteção, bem como o FSH quando presente nos primeiros meses do período puerperal (WHITTMORE; HARRIS; ITNYRE, 1992), contribuindo com 30% de redução do risco do desenvolvimento da neoplasia ovariana (IP et al., 2009).

A avaliação acerca da contribuição da amamentação isoladamente na prevenção da neoplasia é de difícil análise por estar associada à gestação, que teria um efeito protetor de maior magnitude contra o câncer de ovário (CHIAFFARINO et al., 2005). Nesse sentido, ainda existem controvérsias entre alguns estudos com relação aos possíveis efeitos protetivos da amamentação. Dentre essas, existem dúvidas se a amamentação apenas desempenharia função preventiva em mulheres com Índice de Massa Corpórea (IMC) abaixo de 35 (WHITTMORE; HARRIS; ITNYRE, 1992); se a lactação por menos de um ano apresentaria ou não resultados protetivos (YEN et al., 2003); se a proteção somente ocorre para casos de carcinomas ovarianos não-mucinosos (TUNG, 2003); ou se não há associação alguma entre amamentação e o câncer de ovário (RIMAN, 2002).

Outro fator que tem sido apontado como fator de proteção para o câncer de ovário é o uso de contraceptivos orais. A literatura sugere que o uso de anticoncepcionais orais contribui com 50% na redução do risco a cada 5 anos de uso (STANFORD, 1991), tendo contribuição de 10 a 12% de redução do risco por cada ano de uso (HANKINSON et al., 1992), sendo essa associação mais evidente em nulíparas (COLLABORATIVE STUDY OF NEOPLASIA AND STEROID CONTRACEPTIVES, 1989). Ao cessar o uso de anticoncepcional oral, a redução do risco para a neoplasia ovariana pode ainda ser efetiva após mais de 30 anos, caindo para 19% nos primeiros 10 anos, 19% entre o 10º e 19º ano, e 15% entre 20º e 25º

ano (COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF OVARIAN CANCER, 2008). Estima-se que por meio desse método contraceptivo são evitados 30.000 casos de câncer de ovário por ano no mundo, tendo 100.000 mortes prevenidas nos últimos 50 anos (COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF OVARIAN CANCER, 2008).

O uso de Dispositivo Intrauterino (DIU) não hormonal pode também ter efeito de proteção às neoplasias ovarianas. Assim como para o uso de anticoncepcionais orais, o DIU tem seu efeito protetor diretamente associado ao tempo de uso (HUANG et al., 2015). Na China, onde o DIU é o método contraceptivo mais utilizado (WANG, 2012), um estudo prospectivo de coorte identificou que o uso prolongado, por cerca de 20 anos, esteve associado à uma redução de cerca de 38% dos riscos de câncer de ovário (HUANG et al., 2015)

A menarca precoce e menopausa tardia ainda apresentam inconsistências científicas quanto ao aumento do risco para a neoplasia ovariana (RIMAN; NILSSON; PERSSON, 2004). A idade precoce da menarca apresentou moderado aumento do risco para a neoplasia ovariana sendo de maior magnitude em mulheres que tiveram a menarca com menos de 12 anos em um estudo prospectivo de coorte (HANKINSON et al., 1995). Um estudo caso-controle, que também testou a associação entre idade precoce da menarca e maior risco para a neoplasia ovariana, identificou que essa correlação apresentava impacto para o desenvolvimento de tumores de células claras, embora esse resultado não tenha sido estatisticamente significativo (RIMAN, 2002). Um estudo caso-controle observou que mulheres com menopausa natural a partir dos 50 anos apresentam risco para o câncer de ovário 3 vezes maior do que mulheres que entraram na menopausa até 45 anos (BOOTH; BERAL; SMITH, 1989). Outro estudo caso-controle identificou que a menarca tardia aumenta o risco para o desenvolvimento de tumores serosos e de células claras, embora essa relação não tenha apresentado significância estatística (RIMAN, 2002).

O uso a longo prazo de Terapia de Reposição Hormonal (TRH) também tem sido apontado como um fator de risco de associação moderada, porém consistente, com o desenvolvimento de câncer de ovário (IARC, 2007). Um estudo prospectivo de coorte identificou que mulheres que usam ou usaram TRH por pelo menos 5 anos apresentam um maior risco de câncer de ovário quando comparadas às mulheres que nunca usaram. Após 10 anos da interrupção da TRH, ainda se observou um excesso de risco em decorrência da reposição hormonal (DANFORTH et al., 2007). Além disso,

um estudo de metanálise sugeriu que o uso de uma fórmula com apenas estrogênio aumentou em 22% o risco de desenvolver essa neoplasia. Porém, quando combinada à progesterona, esse risco reduziu para 10% (PEARCE et al., 2009).

Dentre os fatores genéticos, destaca-se o histórico familiar, que é responsável por cerca de 5-13% de todos os casos de câncer de ovário (LAKHANI et al., 2004). Existem evidências de que casos familiares de câncer de ovário na mãe ou irmã duplicaria o risco para a neoplasia de ovário em idades mais avançadas e quintuplicaria o risco dessa neoplasia antes dos 50 anos de idade, em especial, para tumores não mucinosos (SOEGAARD et al., 2009).

A neoplasia maligna de ovário do tipo histológico epitelial de subtipo seroso de alto grau (HGSOC) apresenta forte associação com histórico familiar de carcinoma de ovário, de mama ou ambos, incidindo frequentemente em idade mais precoce do que na população geral (LAKHANI et al., 2004). Isso se deve à mutação de dois genes, *BRCA1* e *BRCA2*, localizados nos cromossomos 17q e 13p, respectivamente, atuando no processo de reparo de DNA (CANNISTRA, 2004). O gene *BRCA1* mutado confere 40-60% de risco para o desenvolvimento da neoplasia até os 55 anos de idade, e o *BRCA2* confere um risco de aproximadamente 10-20% (MALANDER et al., 2004). Assim, para mulheres portadoras de mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, a salpingo-ooforectomia bilateral (SOB) é recomendada como prevenção primária para a neoplasia de ovário e tuba uterina, reduzindo em torno de 70% o risco da doença, embora ainda exista um risco residual para o câncer peritoneal (DOMCHEK et al., 2010).

Cirurgias pélvicas como ligação tubária e histerectomia com conservação dos ovários, comprometem o aporte sanguíneo do órgão, conseqüentemente, diminuem ação hormonal e os riscos para neoplasia ovariana em aproximadamente 80% (RIMAN; NILSSON; PERSSON, 2004). Essa proteção é mais eficaz em mulheres que realizaram as cirurgias em idade fértil do que em menopausadas (WHITTMORE; HARRIS; ITNYRE, 1992 *apud* RISTOW; YAMAMOTO; FÁVARO, 2006). A avaliação desse procedimento como prevenção primária para o câncer de ovário deve levar em consideração que a perda prematura da função ovariana antes do tempo natural contribuiria com o risco de morte prematura, doenças cardiovasculares, doenças cognitivas e demência, diminuição da função sexual e do bem-estar psicológico, podendo os malefícios superarem os benefícios dessa conduta médica (SHUSTER et al., 2008).

A Síndrome de Lynch II, caracterizada pela mutação nos genes *MSH2* ou *MLH1*, é considerada um fator de risco para tumores de endométrio, de cólon não poliposos e de ovário, configurando para esse último um aumento do risco em torno de 7% (WATSON et al., 2008). Um estudo de coorte identificou que o câncer de ovário assume a segunda posição em incidência tendo como causa a Síndrome de Lynch II dentre os cânceres de cérebro, intestino delgado, estômago, uretra e pâncreas (WATSON et al., 2008). Essa mutação no gene *MLH1* é responsável pelo aumento em 33% no risco do desenvolvimento da neoplasia de ovário; enquanto a mutação no gene *MSH2*, responde por um aumento de 47% no risco dessa neoplasia (KETABI et al., 2011). Quanto ao tipo histológico, a Síndrome de Lynch II está mais frequentemente associada ao aparecimento de tumores endometrióides e de células claras (KETABI et al., 2011).

Pacientes diagnosticadas com endometriose, doença que atinge cerca de 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva, possuem um maior risco de desenvolver tumor de ovário, principalmente do tipo células claras e endometrióide, apesar dos períodos anovulatórios causados por essa condição clínica (SAYASNEH; TSIVOS; CRAWFORD, 2011). Fatores como aumento do fluido intraperitoneal, constante processo irritativo e reação inflamatória contribuem para o surgimento da doença. Porém, para esse grupo, o uso de anticoncepcionais orais por mais de 10 anos, reduzem substancialmente o risco do carcinoma (MODUGNO et al., 2004).

A Síndrome de Ovário Policístico (SOP) é uma doença caracterizada pela elevada produção de hormônios gonadotróficos resultando em infertilidade, obesidade e apresentando elevação do risco para câncer ovariano, apesar das anormalidades menstruais com menor quantidade de ciclos ovulatórios (SCHILDKRAUT, 1996; FAUSER et al., 2012). É observado um grupo de mulheres diagnosticadas com SOP que fazem uso de anticoncepcional oral apresentam níveis de LH e FSH semelhantes aos encontrados em usuárias de anticoncepcional oral sem SOP, de forma que a contracepção representaria um fator de proteção para a neoplasia de ovário (SCHILDKRAUT, 1996). A hipótese aceita para o elevado risco para o câncer de ovário é de que mulheres diagnosticadas com a síndrome fazem uso com maior frequência de medicações estimuladoras de ovulação, de forma que aumentam a probabilidade de desenvolver a neoplasia (WHITTMORE; HARRIS; ITNYRE, 1992; ROSSING et al., 1994).

A relação entre a Doença Inflamatória Pélvica (PID) e sua contribuição para o aumento do risco para a neoplasia ovariana ainda é controversa na literatura. Um estudo de caso-controle na Austrália não identificou essa associação entre PID e o câncer de ovário (MERRITT et al., 2008), enquanto outro estudo caso-controle encontrou evidências de um aumento de 2 vezes no risco para o desenvolvimento dessa neoplasia em mulheres diagnosticadas com PID em comparação a não diagnosticadas, sendo esse risco ainda mais elevado quando não há histórico do uso de anticoncepcionais orais (YEN et al., 2003). Outro estudo caso-controle realizado na Dinamarca encontrou um aumento no risco de tumores ovarianos do tipo *boderlines* em mulheres que possuem PID, mas não encontrou evidências para tumores invasivos (RASMUSSEN et al., 2013).

O uso de aspirina três ou mais vezes por semana poderia ter efeitos anticarcinogênicos, atuando preventivamente em diversas neoplasias, tais como a pulmonar, colo uterino, mama, cólon e outros. Um estudo caso-controle realizado em The New York University identificou que a partir dos seis meses de uso, a aspirina apresentou uma associação negativa com o risco de desenvolvimento da neoplasia, embora sem significância estatística (AKHMEDKHANOV et al., 2001). Mulheres que usam antiinflamatórios não esteróides (AINES) que não fossem a aspirina em um tempo maior de 10 anos, apresentam risco elevado de desenvolver tumores do tipo seroso em comparação a não usuárias (TRABERT et al., 2019). Contudo, ainda faltam evidências que permitam afirmar se realmente existe proteção para a neoplasia de ovário por meio da aspirina e, se tiver, sua dose ideal para esse fim (RISTOW; YAMAMOTO; FÁVARO, 2006).

Com base em modelos de estudos ecológicos e em animais, foi proposta a teoria de que a metabolização de carboidratos, galactose e lactose podem ser tóxicos a oócitos e células germinativas, sugerindo que o consumo de derivados de leite poderia conferir risco para o desenvolvimento do câncer de ovário (QIN et al., 2005). Em um estudo de metanálise, foi analisada a associação entre o consumo de leite e desenvolvimento da neoplasia ovariana através de 20 estudos de caso-controle e 2 de coorte. Contudo, não foi observada uma associação positiva significativa, mesmo havendo um aumento de casos do desfecho em questão (QIN et al., 2005). Outra metanálise encontrou que em 3 estudos de coorte, a associação entre o consumo de leite com o desenvolvimento de câncer de ovário foi positiva com a ingestão de um

copo de leite por dia, porém não identificou nenhuma correlação significativa entre esses fatores nos estudos de coorte populacional (LARSSON; ORSINI; WOLK, 2006).

Existem evidências que sugerem que o controle do peso corporal poderia ser importante para a prevenção da neoplasia ovariana, se associado à ingestão de vegetais e alimentos integrais (SCHULZ et al., 2004). Alguns estudos também apontam que mulheres praticantes de atividades físicas apresentam 20% menos riscos de desenvolver a neoplasia (OLSEN et al., 2007b) e que fumantes tem 50% maior risco de desenvolver tumores mucinosos (OVARIAN CANCER AND SMOKING, 2012). Uma metanálise com 28 estudos de coorte observou uma associação positiva significativa entre sobrepeso e obesidade com o câncer de ovário (OLSEN et al., 2007a). Em 2008, outra metanálise de 12 estudos de coorte prospectiva encontrou um risco aumentado para mulheres com obesidade no período pré-menopausa comparada com mulheres de peso normal, porém, esse aumento do risco não foi significativo para mulheres na menopausa (SCHOUTEN et al., 2008).

Embora o consumo de álcool aumente a quantidade de andrógenos, estrógenos e outro hormônios sexuais, sua associação ao câncer de ovário ainda é inconsistente (DORGAN et al., 1994). Em um estudo caso-controle, a ingestão de pelo menos 1 cerveja por dia entre os 20 e 30 anos de idade, apresentou associação positiva com o aumento moderado de risco para tumor do tipo seroso e 65% maior risco para desenvolver um tumor invasivo (PETERSON et al., 2006). Outros estudos de coorte não conseguiram encontrar correlação significativa entre bebidas como vinho, cerveja ou destilados com a neoplasia (SCHOUTEN et al., 2004; GENKINGER et al., 2006).

A Agência de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) declarou que as evidências existentes mostram uma associação entre amianto e o risco de câncer de ovário (IARC, 2020). Corroborando com essa teoria, fibras de amianto foram encontradas nos ovários de mulheres expostas à substância em seus trabalhos na Noruega, que alcançaram o órgão após inalação, perpassando pelo diafragma e cavidade peritoneal. Além disso, foi observado um aumento do risco de câncer ovariano em mulheres que tiveram relação sexual com homens que trabalhavam expostos ao amianto (HELLER et al., 1996; LANGSETH et al., 2007). Em estudos com animais foram encontradas fibras de amianto no citoplasma de células epiteliais e intersticiais 24 horas após inalação (ROGGLY, 1992 *apud* REID; DE KLERK; MUSK, 2011). Uma metanálise de 14 estudos de coortes e 2 caso-controle encontrou que a exposição ao

amianto configuraria um aumento de 75% no risco para o desenvolvimento dessa neoplasia (REID; DE KLERK; MUSK, 2011).

O uso de talco tem sido estudado e analisado como potencial fator de risco para o câncer ovariano. Antes de 1976 os resultados de pesquisas associando o uso de talco com o câncer de ovário poderiam estar confundidos pela contaminação por amianto (LANGSETH et al., 2008). Em um estudo de caso-controle realizado na Austrália, o uso de talco na região perineal apresentou um aumento significativo no risco para o câncer de ovário principalmente do tipo seroso e invasivo, enquanto nos casos de uso em outras regiões do corpo não aumentaram os riscos para a doença (MERRITT et al., 2008). Outro estudo caso-controle observou que a exposição ao talco aumentaria o risco de tumores endometrióides (CRAMER et al., 2016). Já uma metanálise, realizada em 2006 com 21 estudos, encontrou evidências de que o uso de pó de talco nas genitálias aumentaria em torno de 35% o risco para a doença (LANGSETH et al., 2008).

2.4 Diagnóstico e tratamento das neoplasias de ovário

A viabilidade do rastreamento de uma doença está diretamente relacionada a alguns critérios básicos, como a elevada morbi-mortalidade, o conhecimento da história natural, a elevada prevalência de doença pré-clínica na população, bem como a existência de testes confortáveis, acessíveis, de fácil realização, sem efeitos colaterais e com elevada sensibilidade e especificidade (REIS, 2005). O câncer de ovário atende ao primeiro critério supracitado, de elevada morbi-mortalidade, porém, o limitado conhecimento a respeito da sua história natural e a ausência de testes de diagnósticos que sejam acessíveis, pouco invasivos, de baixo custo e de fácil manuseio, impossibilitam a implementação de programas de rastreamento e detecção precoce dessa neoplasia (REIS, 2005). Assim, a maioria das neoplasias de ovário são diagnosticadas em estadiamento avançado comprometendo a sobrevivência das mulheres acometidas (DERCHAIN; DUARTE-FRANCO; SARIAN, 2009).

Alguns estudos indicam que o câncer de ovário pode não ser tão silencioso quanto se acredita, uma vez que as mulheres, no momento de seu diagnóstico, revelam ter apresentado sintomas nos últimos 36 meses (BANKHEAD; KEHOE; AUSTOKER, 2005). Esses sinais tendem a ser ignorados por sua inespecificidade e por ser comum também em outras condições clínicas benignas, como distensão

abdominal, mudanças dos hábitos intestinais ou urinários, dor abdominal ou pélvica, aumento da circunferência abdominal (BANKHEAD; KEHOE; AUSTOKER, 2005), sangramento pós-menopausa (REDMAN et al., 2011), flatulência ou saciedade precoce relacionada à metástases peritoneais e dispneia devido à ascite ou derrame pleural (EITAN et al., 2005). Para mulheres acima de 50 anos de idade, é indicado que ao descartar a possibilidade de doenças como gastroenterites, deve-se considerar a possibilidade de neoplasia ovariana quando apresentarem esses sinais e sintomas (OVARIAN CANCER NATIONAL ALLIANCE, 2009 *apud* DERCHAIN; DUARTE-FRANCO; SARIAN, 2009).

Dado que nenhuma estratégia de rastreamento de câncer de ovário disponível atualmente tenha resultado em redução da mortalidade, a US Preventive Service Task Force, Canadian Task Force on Preventive Health Care e o American College of Obstetrics and Gynecology desaconselham o rastreamento pela possibilidade dos malefícios de testes falsos-positivos superarem a porcentagem de eventuais diagnósticos precoces (FRANCO; DUARTE-FRANCO; ROHAN, 2002).

Dentre os exames para diagnóstico das neoplasias de ovário estão as medidas séricas do marcador tumoral CA 125 e a Ultrassonografia Pélvica Transvaginal (UPTV) (DERCHAIN; DUARTE-FRANCO; SARIAN, 2009). Os marcadores tumorais são substâncias que podem ser encontradas em fluídos corporais de pessoas portadoras de neoplasias e seus níveis séricos devem indicar a evolução clínica e regressão ou remissão da doença. Um marcador ideal é aquele reproduzido em todos os tipos histológicos tumorais e seus níveis devem ser mensuráveis mesmo em uma pequena quantidade de células (REIS, 2005). O teste de CA 125, que identifica a presença de MUC 16 (BAST et al., 1981), é o mais utilizado na condução clínica de pacientes com câncer de ovário e o mais indicado para o rastreamento de mulheres com massa pélvica. Porém, é de difícil acesso, além de possuir um desempenho menor do que o aceitável (DERCHAIN; DUARTE-FRANCO; SARIAN, 2009). O CA125 apresenta normalidade quando o nível sérico está abaixo de 35 UI/MI (BAST et al., 1981) e indica probabilidade de recidiva da neoplasia ovariana quando apresenta nível sérico maior ou igual a 70 UI/MI em duas amostras colhidas após o tratamento com pelo menos uma semana de intervalo e no máximo duas semanas (DE LA GUÍA, 2016). Mais de 80% das mulheres diagnosticadas com neoplasia ovariana apresentam CA125 maior que 35 U/mL. Porém, apenas 50 a 60% das mulheres em estágio I da doença apresentam resultado positivo (NOSSOV et al., 2008).

A sensibilidade do CA 125 varia entre 24 e 97%, a depender do estágio da doença e do tipo histológico do tumor. Para tumores em estágio I, a sensibilidade encontra-se entre 27 e 66%; para o estágio II, entre 65 e 100%; para o estágio III, entre 87 e 90%; e para o estágio IV, em torno de 94%. Para tumores do tipo histológico seroso, a sensibilidade é de 68 a 94%; para mucinosos, de 52 a 68%; para endometrióides, em torno de 92%; e para de células claras em torno de 61%. A especificidade varia entre 71 e 100%, podendo ser comprometida por eventos fisiológicos, como a menstruação, por condições benignas, entre elas a endometriose, e por outras neoplasias. (TERRY et al., 2004).

Outros exames laboratoriais podem ser indicados para a diferenciação entre uma massa anexial benigna ou maligna. Para mulheres em idade reprodutiva, além do CA 125, se avalia o marcador alfafetoproteína (AFP) e o beta-HCG. Para mulheres pós menopausa, combina-se valores do CA 125 com o da proteína epididimal humana (HE4), chamado Algoritmo de Risco de Malignidade Ovariana (ROMA) de massas pélvicas (DE LA GUÍA, 2016).

A UPTV é um método associado aos marcadores tumorais no processo de rastreamento e de diagnóstico diferencial para os tipos de tumores, e também pode ser acompanhada do exame Dopplerfluxométrico (USDoppler) (GRANBERG; WIKLAND; JANSSON, 1989). O aumento de volume ovariano, com um valor máximo aceitável de 8 cm³ ou a presença de áreas complexas ou sólidas podem ser indicadores de risco de malignidade (VAN NAGELL et al., 1991). A técnica 3D é a estratégia de preferência uma vez que permite uma melhor caracterização de possíveis lesões (DE LA GUÍA, 2016). Um estudo experimental com o objetivo de determinar a eficácia da UPTV como método diagnóstico de câncer de ovário em 1.300 mulheres assintomáticas e na menopausa entre 1987 a 1991 em Lexington, observou que em 60% das mulheres submetidas a cirurgia devido a anormalidades detectadas na UPTV, havia um tumor cancerígeno de ovário (VAN NAGELL et al., 1991).

A ressonância magnética não é recomendada como primeira opção para o diagnóstico de massa pélvica, pois apresenta sensibilidade e especificidade semelhantes às da UPTV, porém com custo muito mais elevado, sendo preferencialmente realizada para os casos em que não é possível a caracterização da lesão através da UPTV (DE LA GUÍA, 2016). A tomografia computadorizada é significativa na exclusão da disseminação da doença macroscópica a distância,

incluindo metástases hepáticas ou pulmonares intraparenquimatosas e envolvimento do nódulo retroperitoneal (FOTOPOULOU et al., 2017).

É possível aplicar cálculos de risco de malignidade que estimam a probabilidade da massa tumoral ser maligna, combinando resultados ultrassonográficos com o nível sérico do marcador CA 125, levando em consideração o estado pré ou pós-menopausa e o tamanho do tumor. A ultrassonografia recebe um ponto para cada um dos seguintes achados: presença de lesão cística, áreas sólidas, lesão bilateral, ascite ou metástase intra-abdominal. Se tiver um valor final de 0 ou 1, terá uma pontuação (OU) igual a 1; se tiver valor maior ou igual a 2, então OU=2. As mulheres com mais de um ano de amenorréia ou idade superior a 50 anos ou que teve uma histerectomia anterior são consideradas na pós-menopausa, obtendo um resultado (M) igual a 4. As mulheres que não apresentarem essas características, encontram-se na pré-menopausa, com resultado M=1. O tamanho do tumor medido por ultrassonografia no maior diâmetro da imagem, apresenta resultado (S) igual a 1 quando esse for menor que 7 centímetros e S=2, quando for maior ou igual a 7 centímetros. Quanto ao resultado do marcador CA125 é utilizado o nível sérico encontrado. O índice do risco de malignidade (RMI) é calculado pela multiplicação do resultado OU, M, S e CA 125 ($RMI = OU \times M \times S \times CA125$). Se obtiver um score acima de 200, provavelmente trata-se de um achado de características malignas. Nesse caso, é indicado uma ultrassonografia abdominal para detecção de metástase, ascite ou nódulos peritoneais (DE LA GUÍA, 2016).

A intervenção cirúrgica é recomendada para pacientes com histórico familiar de primeiro grau de câncer de ovário, mama e cólon, presença de “massa complexa” com cápsula e septo espesso ou componentes sólidos em resultados de UPTV ou com níveis de CA 125 superiores a 35 U/mL e, caso não haja evidências claras e específicas de malignidade, é preferível o procedimento por via laparoscópica (CANIS et al., 1994). A maioria das neoplasias de ovário são diagnosticados após análise patológica de uma biópsia ou amostra cirúrgica que pode ocorrer no pré, intra ou pós-operatório (MORGAN et al., 2016).

O tratamento das neoplasias de ovário está diretamente relacionado ao estadiamento ao diagnóstico. Assim, a doença em estágio inicial (I e II), diagnosticada ou suspeita, requer o tratamento cirúrgico com a finalidade de ressecção macroscópica completa do tumor ou estadiamento adequado, sendo essa a principal intervenção terapêutica para a neoplasia ovariana (FOTOPOULOU et al., 2017). A

cirurgia primária consiste em lavagens peritoneais/amostragem ascítica antes da manipulação do tumor, sapingooforectomia bilateral, histerectomia total, múltiplas biópsias peritoneais dos espaços para-cólicas e sub-espacos diafragmáticos bilateralmente, omentectomia, avaliação dos linfonodos para-aórticos pélvicos e bilaterais até o nível da inserção dos vasos ovarianos na ausência de disseminação peritoneal (FOTOPOULOU et al., 2017). Para o subtipo histológico mucinoso, o procedimento cirúrgico requer também apendicectomia (COLOMBO et al., 2010). A ressecção primária completa tem impacto positivo na sobrevida da mulher até mesmo em pacientes em estágios IV, independentemente do sítio da metástase a distância (WIMBERGER et al., 2010)

Em contrapartida, DE LA GUÍA (2016), traz outra recomendação acerca das mulheres diagnosticadas nos estágios III e IV, não indicando o procedimento cirúrgico em mulheres com comorbidades de alto risco. A quimioterapia citotóxica é a primeira opção de tratamento apenas quando suspeita-se de que seja um caso de câncer de ovário avançado, baseado na citologia positiva (presença de células malignas no líquido ascítico) e exames de imagem sem a confirmação histológica e sem obtenção de uma amostra adequada de tecido. O uso da citologia no diagnóstico de carcinoma de ovário apresenta resultados falsos negativos com frequência e, no caso de confirmação citológica, esse pode estabelecer um diagnóstico pré-quimioterápico quando não é possível a confirmação histológica (FOTOPOULOU et al., 2017).

A cirurgia citoredutora primária, quando não consegue realizar ressecção total do tumor ovariano, tenta deixar o mínimo de tumor macroscópico (DU BOIS et al., 2009). O procedimento é realizado por cirurgia aberta para evitar a ruptura do tumor primário que pode afetar o prognóstico (PARK et al., 2013). Classifica-se como citorredução máxima ou completa quando resulta na ausência de tumor residual visível; citorredução ótima com a permanência de lesões de diâmetros de 1mm até 1cm ou citorredução subótima que corresponde aos casos de doença residual com mais de 1cm (DU BOIS et al., 2009). Essa classificação depende de fatores como idade, performance clínica do paciente, experiência da equipe cirúrgica e volume e apresentação do tumor (DU BOIS et al., 2009). Tumores residuais pós-operatório menores de 1 centímetro, apresentam melhora na sobrevida em cinco anos, configurando o tratamento cirúrgico como uma boa opção (MORGAN et al., 2016).

É possível preservar a fertilidade de mulheres com menos de 40 anos que apresentam tumores unilaterais diagnosticadas no estágio I, realizando

salpingooforectomia unilateral e preservando o útero e um ovário. Contudo, os casos de câncer de ovário com estádios mais avançados, como IIB a IV, é recomendada a cirurgia citorrredutora, que implica na remoção de mais de 90% da massa tumoral (MORGAN et al., 2016). As mulheres diagnosticadas nos estágios IC2 e IC3 do subtipo histológico de células claras apresentam um maior risco de recorrência da doença, por isso, devem ser cuidadosamente informadas sobre seu prognóstico para que possam tomar decisões conscientes quanto à opção de preservar sua fertilidade (BENTIVEGNA et al., 2015)

A cirurgia secundária ou citorredução de intervalo é uma das opções para os casos em que, devido ao estágio clínico da doença, não foi possível a realização de uma cirurgia primária citorrredutora ótima, indicando uma segunda intervenção cirúrgica no intervalo dos ciclos quimioterápicos com o intuito da ressecção máxima. (ROSE et al., 2004; TANGJITGAMOL et al., 2013). O procedimento cirúrgico após três ciclos de quimioterapia, tendo realizado cirurgia inicial de baixo esforço ou apenas para diagnóstico, aumenta significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em pacientes com a doença avançada em comparação com nenhuma cirurgia adicional. Porém, não é recomendada uma segunda cirurgia citorrredutora logo após a realização de uma primeira cirurgia citorrredutora com doença residual, seguida de quimioterapia neoadjuvante (FOTOPOULOU et al., 2017).

A citorredução cirúrgica secundária, antecedida por uma quimioterapia neoadjuvante, apenas pode ser indicada como prioritária, ao invés da citorredução primária, nos casos em estágios III e IV, embora não apresente mais benefícios do que o tratamento que se inicia com a cirurgia primária em relação à sobrevida, efeitos adversos, qualidade de vida ou morbidade e mortalidade após o procedimento (TANGJITGAMOL et al., 2013). Esse esquema de citorredução secundária após dois a seis ciclos de quimioterapia neoadjuvante pode resultar em uma doença residual de 1cm ou menos em 50 a 90% dos casos (NG et al., 1990). A citorredução cirúrgica secundária é também uma opção terapêutica para os casos em que há reincidência da neoplasia, contribuindo com o aumento da sobrevida quando é realizada uma ressecção tumoral completa (CHI et al., 2006). O aumento da sobrevida devido à cirurgia de citorredução secundária apresenta melhores resultados em mulheres que tiveram um maior intervalo de tempo livre da doença, tumor residual de tamanho médio de 0,5 cm e menos locais de recorrência tumoral (CHI et al., 2006). A cirurgia

second look tem como objetivo a avaliação da resposta tumoral ao tratamento realizado, porém, essa não contribui positivamente com a sobrevida, sendo contraindicada na maioria dos casos (ROSE et al., 2002 *apud* BRASIL, 2014).

Nos casos em que não é possível a realização de uma cirurgia primária completa ou nos casos inoperáveis (TANGJITGAMOL et al., 2013), a quimioterapia prévia ou neoadjuvante a base de taxano (paclitaxel) e composto de platina (cisplatina ou carboplatina) é realizada por 3 a 6 ciclos, seguida de uma intervenção cirúrgica secundária e quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema, caso haja resposta à quimioterapia neoadjuvante realizada anteriormente (VERGOTE et al., 2010). Esse tratamento apresenta uma resposta clínica de 80% a 90% de remissão completa para pacientes nos estágios iniciais e de 50% para mulheres em estágios avançados (OZOLS et al., 2005 *apud* CHI et al, 2006). A adição de um terceiro agente citotóxico ou mais de seis ciclos não demonstrou qualquer benefício na sobrevida em estudos prospectivos randomizados (LAMBERT et al., 1997; BOOKMAN et al., 2009). Para os estágios iniciais (I e II) a quimioterapia adjuvante realizada apenas à base de platina isoladamente é uma opção, porém, para casos nos estágios III e IV a combinação com taxano apresenta um aumento significativo na sobrevida (KYRGIU et al., 2006).

A carboplatina é um agente equivalente à cisplatina em eficácia com a vantagem de apresentar menor toxicidade e de ter uma administração mais fácil (LHEUREUX et al., 2015). Em um estudo de ensaio clínico randomizado, um esquema de combinação de cisplatina (75 mg/m²) e paclitaxel (135 mg/m²) em infusão de 24 horas comparado com o de carboplatina (AUC 7,5) e paclitaxel (175 mg/m²) em infusão de 3 horas demonstrou que a primeira opção é uma combinação mais tóxica e não superior em eficácia, sendo mais frequente para o grupo usuário de cisplatina a ocorrência de toxicidade gastrointestinal, renal, metabólica e hematológica, enquanto que trombocitopenia foi mais frequente no grupo que usou carboplatina (OZOLS et al., 2003). Apesar de uma boa resposta clínica ao tratamento quimioterápico, apenas 30 a 40% dos casos alcançam remissão completa (LHEUREUX et al., 2015).

A quimioterapia adjuvante a base de platina deve ser discutida e oferecida em todos os casos de câncer de ovário inicial no estágio I (FOTOPOULOU et al., 2017). Em uma metanálise que envolveu a análise de 1.277 mulheres com estágio iniciais do câncer de ovário, aproximadamente 2/3 dos casos submetidos a quimioterapia à base de platina foram estadiados de forma subótima e 30% das mulheres com doença presumida em estágio I pode ter tido doença em estágio 3 não detectada (WINTER-

ROACH; KITCHENER; DICKINSON, 2009). As pacientes com câncer de ovário em estágios II, III e IV devem receber quimioterapia com carboplatina e o paclitaxel, dependendo da condição física. O tratamento padrão é o uso de carboplatina por três semanas e paclitaxel (175 mg/m²) por seis ciclos (FOTOPOULOU et al., 2017).

A quimioterapia para casos de recidiva variam de acordo com a sensibilidade ao tratamento quimioterápico prévio. Assim, a paciente é considerada sensível quando ocorre recidiva em 6 meses ou mais após a cura; resistente se ocorrer antes de 6 meses, e refratária se não houver resposta tumoral ao tratamento ou progressão da doença (BRASIL, 2014). Os casos de recidiva em pacientes que responderam ao tratamento à base de platina, possuem como uma opção terapêutica efetiva a reintrodução do esquema que associa composto de platina e paclitaxel (ADVANCED OVARIAN CANCER TRIALISTS' GROUP et al., 1998). Apresentando uma eficácia similar ao esquema quimioterápico baseado em composto de platina e paclitaxel, é uma opção alternativa a associação de doxorubicina lipossomal a carboplatina, porém com uma maior toxicidade, resultando com maior frequência em alopecia, neuropatia sensorial e reações de hipersensibilidade (PUJADE-LAURINE et al., 2010; MARKMAN et al., 2010).

As pacientes que apresentam progressão da doença durante o curso da quimioterapia ou dentro de seis meses da finalização da primeira quimioterapia à base de platina, com o aumento de 25% no tamanho de pelo menos um tumor ou o surgimento de novas lesões neoplásicas, tem como objetivo o tratamento paliativo e de controle da doença, sendo preferencialmente utilizada a monoterapia, dado que o uso de duas ou mais terapias não promove impacto positivo na sobrevida (BRASIL, 2014; FOTOPOULOU et al., 2017). Para esses casos de doença refratária, são consideradas como opções terapêuticas a gencitabina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo oral, paclitaxel, fluorouracilidade, que apresentam uma resposta geral entre 20% e 40% (OZOLS et al., 2005 *apud* CHI et al, 2006). Em casos de hipersensibilidade a carboplatina, o agente cisplatina é igualmente eficaz mas potencialmente mais tóxico, sendo uma alternativa para o tratamento (LI et al., 2014).

A radioterapia como opção terapêutica para o câncer de ovário ainda é controversa, apresentando-se benéfica para doenças na cavidade peritoneal, mais do que para cavidade baixa e pélvis, que apresente tamanho microscópico após a cirurgia citorrredutora (THOMAS; DEMBO, 1993). Considera-se que a dose de radiação segura para a neoplasia ovariana é mais baixa do que normalmente seria

necessário, dada a tolerância limitada de órgãos como intestino, fígado e rins (ARIAN-SCHAD et al., 1990).

Após o término do tratamento primário é importante avaliar se houve resposta completa através do marcador CA 125, por tomografia abdominal total e no caso de metástase extra-abdominal pré-existente, tomografia de tórax (COHN et al., 1985 *apud* Brasil, 2014). O marcador CA 125 é um indicativo de recorrência da doença, de forma que, havendo o aumento de 2 vezes o limite superior normal, existe uma chance de 94% de recidiva, aumentando para 98% se o aumento for confirmado por uma segunda amostra (RUSTIN et al., 1996). Ao excluir outras condições que podem levar ao aumento do marcador CA 125, como doença inflamatória não maligna, cirrose e endometriose, a chance de resultar em um falso positivo é menor que 2%. Assim, no cenário de alta chance de recidiva, é desnecessária uma varredura de confirmação que pode causar mais efeitos psicoemocionais negativos no paciente do que em vantagens terapêuticas (RUSTIN et al., 1996).

Em casos que ocorrem progressão da doença durante o tratamento quimioterápico, tendo aumento de 25% no tamanho de pelo menos uma lesão, surgimento de novas lesões de caráter neoplásico, aumento ou surgimento de ascite maligna, deve ser escolhida outra opção terapêutica ou apenas cuidados paliativos em caso de doença resistente e toxicidade elevada (BRASIL, 2014).

2.5 Perfil dos casos hospitalares de câncer de ovário no mundo e no Brasil

O perfil dos casos hospitalares de câncer de ovário geralmente é escasso e difícil de se estabelecer, muito provavelmente em função da sua baixa incidência, apesar de sua elevada mortalidade, e de sua variabilidade histológica, sendo mais frequentemente encontrados estudos que caracterizam apenas os tumores do histotipo seroso (FERLAY et al., 2020). Apesar de sua baixa casuística em certas populações, alguns estudos foram conduzidos em países desenvolvidos e em desenvolvimento, fornecendo parâmetros que nos permitem visualizar o comportamento dessas neoplasias nas distintas populações (Heintz et al., 2006; FERREIRA et al., 2007; TORRES, 2008; LUIZ et al., 2009; PAES et al., 2011; DE VARGAS WOLFGRAMM et al., 2013; SETTE et al., 2016; SOUSA; MACHADO; SIMÕES, 2017; PINHEIRO et al., 2018; VAZ; RONCHI, 2018; YOSHIDA et al., 2019)

Heintz et al. (2006), descreveu o perfil de 7.314 neoplasias ovarianas malignas diagnosticadas em 36 países (África do Sul, Alemanha, Argentina, Austrália, Áustria,

Brasil, Canadá, Chile, China, Coreia, Croácia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, França, Grécia, Índia, Indonésia, Israel, Itália, Iugoslávia, Japão, Nigéria, Peru, Reino Unido, República Checa, Suécia, Suíça, Tailândia, Taiwan, Turquia, Paquistão, Polônia e Portugal) no período de 1999 a 2001. A faixa etária mais acometida pela neoplasia ovariana foi de 50 a 59 anos. O tipo histológico foi avaliado em 5.883 casos, sendo o tipo seroso o mais frequente com 3.085 (52,44%) casos, seguido do endometrióide em 958 (16,28%) casos, mucinoso em 732 (12,44%), células claras em 494 (8,40%), indiferenciado em 320 (5,44%) e, por último, epitelial misto em 294 (5%) casos. Dentre as 7.077 avaliações possíveis, o estágio mais frequentemente identificado no momento do diagnóstico foi o estágio III com 3.156 (44,59%) casos, seguido do estágio I com 2.512 (35,49%) casos, estágio IV com 828 (11,70%) casos e o estágio II com 581 (8,20%) casos. O maior número de casos ocorreu na Polônia, com 455 diagnósticos, e o menor número pertenceu à Nigéria, Itália e China com apenas 1 diagnóstico identificado em cada um dos três países. Foi possível avaliar 5.880 casos acerca do tratamento realizado, sendo mais comum a cirurgia citorrredutora isolada seguida da quimioterapia adjuvante em 4.608 (78,37%) pacientes e, em segundo lugar, a cirurgia citorrredutora sozinha com 731 (12,43%) casos. A resposta terapêutica foi avaliada em 4.550 mulheres, de forma que a resposta completa ao tratamento ocorreu em 3.115 (68,46%) mulheres, 625 (13,74%) obtiveram resposta parcial, 230 (5,05%) apresentaram doença estável e em 580 (12,75%) doença progressiva (HEINTZ et al., 2006).

Em um estudo realizado em Santa Catarina, entre 2008 e 2011, foi analisado o perfil de pacientes diagnosticadas com câncer de ovário e que realizaram ooforectomia em um laboratório de anatomia patológica no sul do estado. Entre os 268 casos identificados, a média de idade ao diagnóstico foi de 43,20 anos com desvio padrão (DP) de $\pm 14,95$, variando de 9 a 85 anos. Cerca de 71% apresentavam idade menor que 50 anos de idade, 68% apresentaram tumores do epitélio superficial, sendo o seroso benigno o mais comum (36,3%), seguido pelo mucinoso benigno (22%). Os tumores originados de células germinativas representaram 28%, apresentando-se em 28,6% do histotipo teratoma maduro (cisto dermóide), sendo esse o segundo mais encontrado na amostra geral. Os tumores de células do cordão sexual-estroma apresentaram-se em 3%, sendo 2,6% do tipo Tecoma-Fibrosa e 0,4% das células Sertoli-Leydig, não tendo sido encontrados tumores de células granulosas. Os ovários

apresentaram um tamanho médio de 8,27 cm, sendo o de menor medida de 1,5 cm e o maior de 30 cm (VAZ; RONCHI, 2018).

Em São Paulo, no município de Jundiaí, foi realizado um estudo de 2001 a 2006, com mulheres atendidas no Laboratório de Anatomia Patológica do SUS e no Ambulatório de Saúde da Mulher da Secretaria de Saúde do Município de Jundiaí, diagnosticadas com câncer de ovário. De 455 mulheres incluídas no estudo, 87,47% apresentaram tumores benignos e 12,53% tumores malignos. A média de idade ao diagnóstico da neoplasia foi de 55 anos ($DP \pm 13,5$). A média de idade da menarca foi de 13 anos ($DP \pm 1,6$) e da menopausa 46,2 anos ($DP \pm 7,2$). Tiveram uma ou mais gestações 96,5% das mulheres e, dessas, apenas 2 não amamentaram e 17 apresentaram um ou mais abortos. Em sua maioria, apresentavam nível educacional de 5,8 anos ($DP \pm 3$), com ensino primário. Dentre essas mulheres que tiveram acesso educacional, 40% tinha até 50 anos no momento do diagnóstico, era casada e de cor branca. Entre todas as mulheres da amostra, 65% fizeram uso de anticoncepcivo hormonal oral com tempo de uso variando de 2 meses a 2 anos. Nenhuma apresentava histórico familiar de câncer de ovário, 15% possuía histórico familiar de câncer de mama e 40% relataram a ocorrência de outros tipos de neoplasias na família. O motivo mais frequentemente relatado que motivou a busca de atendimento médico especializado foi dores abdominais em 75%, resultado de exame ultrassonográfico alterado em 20% e corrimento vaginal avermelhado em 5% dos casos. Quanto aos exames, 35% dessas mulheres haviam realizado ultrassonografia anterior ao diagnóstico, sendo que desses, 25% foram realizados até um ano antes e 10% até dois anos antes. Todas as pacientes realizaram cirurgia como primeiro tratamento e dessas, 35% complementaram com quimioterapia, sendo que nenhuma se submeteu a radioterapia (LUIZ et al., 2009).

Outro estudo realizado em São Paulo, no Hospital Pérola Byington, entre 2000 e 2005, avaliou 236 mulheres diagnosticadas com câncer de ovário, representando 16,8% dos cânceres de trato genital feminino. A faixa etária mais acometida pela neoplasia ovariana nessa população foi de 50 a 59 anos (45%), seguido de 40 a 49 (42%). A partir dos 60 anos houve uma queda na frequência do câncer de ovário. O tipo histológico epitelial foi o mais frequente (86,9%), seguido de cordão sexual (11%), germinativas (1,7%) e sarcomas (0,4%). Os subtipos histológicos mais comumente observados foram, em sequência, cistoadenomas serosos (57,2%), cistoadenoma mucinoso (22,9%), tumores de células granulosas (9,7%), endometrióide (5,1%),

células claras e tumores germinativos SOE (1,7%). Tal qual o exemplo anterior, o estadiamento mais comum foi de estágio III- IIIC (20,8%), IA (18,6%) e IC (11,9%). As modalidades terapêuticas mais utilizadas foram cirurgia e quimioterapia associadas (56,8%) e tratamento cirúrgico exclusivo (37,3%) (FERREIRA et al., 2007).

Um estudo transversal realizado entre 2008 e 2015 no serviço de oncologia do Hospital Estadual Mário Covas em Santo André, São Paulo, identificou um total de 67 mulheres diagnosticadas com câncer de ovário avançado. Dentre essas, foram melhor analisadas as 29 pacientes que apresentaram câncer de ovário refratário ou resistência à platina. Dessas últimas, a mediana de idade foi de 56 anos, variando entre 39 e 74 anos, o tipo histológico seroso foi o de maior frequência (41,37%), seguido do indiferenciado (37,93%), endometrióide (10,34%) e, por último, células-claras, mucinoso e não classificado com a mesma frequência de 3,44%. A maioria das mulheres foi diagnosticada no estágio IIIC/ IV (62,06%), III/ IIIA (17,24%), II (10,34%), IC/ IIIB/ não classificado (3,44%). Com relação ao tratamento, 82,75% realizou quimioterapia à base de Carboplatina e Paclitaxel, 58% foram submetidas à procedimento cirúrgico, sem resultar numa cirurgia ótima, e 9,66% não realizaram nenhum procedimento cirúrgico (SETTE et al, 2016).

Em Campinas, São Paulo, um estudo retrospectivo realizado entre 2010 e 2018 no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), analisou mulheres com massas anexiais detectadas em exames de imagens, posteriormente submetidas à dosagem de marcador tumoral CA 125 e exploração cirúrgica, sendo encontradas 57 pacientes com tumores ovarianos de comportamento *boderline*. A faixa etária de maior acometimento foi igual ou maior que 50 anos (50,87%), seguida da menor do que 40 anos (31,57%) e entre 40 e 49 anos (17,54%). A média de IMC foi 28,11 kg/m, 52,63% das mulheres estava na pré-menopausa, 47,37% na pós-menopausa, 82,46% foi diagnosticada no estágio I da doença, 12,28% no estágio III e 5,26% no estágio II. O tipo histológico mucinoso representou 45,61% dos tumores, seguido do seroso (35,05%), seromucinoso (17,54%) e endometrióide (1,75%) (YOSHIDA et al., 2019).

No Estado da Bahia, foram analisados 40 prontuários de mulheres diagnosticadas com câncer de ovário entre 2007 e 2017 em uma unidade de referência em oncologia, a Unidade de Quimioterapia do Hospital Calixto Midlej Filho da Santa Casa de Misericórdia de Itabuna. A idade dessas pacientes variava de 18 a 79 anos, com uma média de 51 anos (DP \pm 14,4). Com relação à sintomatologia, no momento do diagnóstico, 10% dessas mulheres eram assintomáticas, buscando

assistência médica em decorrência de alterações encontradas em exames complementares de imagem; 50% apresentavam dores abdominais; 37,5% massa palpável ao exame físico e aumento do volume abdominal; 35% ascite; 12,5% perda de peso inexplicada e 5% sangramento vaginal. Quanto ao estadiamento no momento do diagnóstico, 7,5% apresentaram um quadro clínico no estágio II, com invasão de tuba uterina e útero; 77,5% estágio III, com carcinomatose peritoneal e invasão da pelve e 15% estágio IV, com metástase a distância para órgãos como fígado e pulmão. Em relação ao histotipo do tumor, 50% apresentaram adenocarcinoma seroso de alto grau; 10% adenocarcinoma seroso de baixo grau; 7,5% adenocarcinoma endometrióide; 7,5% tumor de teca/ granulosa; 7,5% carcinoma de células claras; 5% disgerminoma; 5% cistoadenocarcinoma mucinoso e 7,5% não foram classificados (PINHEIRO et al., 2018).

Em Recife, foram estudadas 212 mulheres diagnosticadas com câncer de ovário atendidas no Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP) de 2008 a 2014. A média de idade ao diagnóstico foi de 46,3 anos, 44,2% era menopausada, sendo 4,3% por menopausa cirúrgica. As mulheres que se auto-declaram como parda correspondiam a 63,2% da amostra, seguido de brancas (22,2%) e das negras (11,1%). Quanto ao estado civil, 35% dessas mulheres era solteira, 32,1% casadas, 12,4% em união consensual, 11,7% viúvas e 8,8% separadas. Com relação à ocupação, 45,3% era do lar, 9,4% era aposentada, 5,8% estudantes, 1,4% desempregadas e 38,1% possuíam outras atividades. Fazia uso de cigarro 11,3% dessa população e 15,6% de bebidas alcoólicas. Em termos de características histopatológicas, 64,2% era tumor epitelial, 22,2% germinativos, 4,7% estromais e 3,3% metastáticos. O tipo histológico seroso correspondeu a 47,1% dos tumores, seguido do mucinoso (20,6%) e endometriais (11,8%), não havendo especificado outros 20% dos tumores da amostra. Desses, 31,7% eram adenocarcinomas, seguido do teratoma maduro cístico (17%) e adenoma (15,1%). Características clínicas e sintomatologia foram motivação para a busca do serviço especializado em 84,2% dos casos e a presença de imagens complementares sugestivas em 69,4%. Entre esse último, 66,1% realizou ultrassonografia, 2,2% tomografia computadorizada e 1,1% ressonância magnética. As mulheres encaminhadas ao serviço médico especializado devido à história clínica sugestiva de câncer de ovário corresponderam a 39,6%. O diagnóstico por meio do exame de

ultrassonografia ocorreu em 63,2% dos casos. Quanto ao tratamento, 94,8% realizaram procedimento cirúrgico, com ooforectomia bilateral em 65,4%, associada a salpingectomia bilateral em 51,1%, anexectomia unilateral isolada em apenas 12,1%, e submissão à quimioterapia em 40,7% (TORRES, 2008).

No estado do Espírito Santo, um estudo retrospectivo realizado no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) e no Hospital Santa Rita de Cássia (HSRC) utilizou os registros de 1997 a 2007 do HUCAM e de 2001 a 2007 do HSRC. Foram identificados nos dois hospitais 146 casos de câncer ovariano primário. Dentre esses, a faixa etária mais acometida pela doença foi acima de 60 anos (35,6%), seguido de 41- 50 anos (28,8%), 51- 60 anos (21,9%), 31- 40 anos (7,5%) e 30 anos ou menos (5,5%). A faixa etária de maior acometimento dependeu do estágio da doença, sendo o estágio I mais frequentemente diagnosticado em mulheres entre 41 e 50 anos (31,4%), o estágio II entre 51 e 60 anos (40%), o estágio III e IV para 60 anos ou mais com 45,7% e 46,7%, respectivamente. O estágio mais frequente ao diagnóstico foi o III (23,9%), seguido do I (19,9%), IV (10,3%) e II (6,9%). O tipo histológico adenocarcinoma sem outras especificações foi o mais comum (39,7%), seguido do seroso (30,1%), mucinoso e endometrióide (13,7% ambos) e células-claras (2,1%). Realizaram quimioterapia neoadjuvante apenas 6,9% das pacientes, 62,3% não realizou e em 30,8% não foi possível obter a informação. Realizaram quimioterapia adjuvante 46,6% das mulheres, 11% não realizou e em 40,4% a informação não foi obtida (PAES et al., 2011).

Ainda em Espírito Santo, foi realizado outro estudo baseado nos registros de câncer de ovário do Hospital Santa Casa de Misericórdia de 2001 a 2004. Foram diagnósticos 119 tumores ovarianos malignos e 1.378 benignos. A idade média das mulheres acometidas pela doença maligna foi 53 anos, com 58,8% dos casos com 50 anos ou mais. As mulheres diagnosticadas com tumores benignos apresentaram uma idade média de 43 anos, variando entre 3 e 97 anos. O tipo histológico mais comum entre todos os casos foram outros tumores benignos (67,80%), seguido do cistoadenoma seroso (12,22%), teratoma (8,28%), outros tumores malignos (5,61), cistoadenoma mucinoso (3,74%), cistoadenocarcinoma seroso (1,40%), carcinoma (0,60%) e cistoadenocarcinoma mucinoso (0,33%) (DE VARGAS WOLFGRAMM et al., 2013).

Um estudo analítico realizado em Porto Velho, Rondônia, com dados do setor de epidemiologia do Hospital de Base de Porto Velho de 2012 a 2015, identificou 19

casos de câncer de ovário. Dentre essas mulheres, 42,10% ignorou a cor de pele auto-referida, 36,84% se considerou amarela, 15,78% branca e 5,26% parda. A faixa etária mais acometida foi de 20 a 39 anos, representando 36,84% dos casos, seguida da faixa etária de 40 a 59 anos (31,57%), de 60 a 79 anos (26,31%) e menos de 20 anos (5,26%). Com relação à microrregião de procedência, 57,89% foi de Porto Velho, 10,52% de Ariquemes, 10,52% de Guajará- Mirim, 5,26% de Colorado do Oeste, 5,26% de Ji-Paraná e 5,26% de Vilhena (SOUSA; MACHADO; SIMÕES, 2017).

Em comum a todos esses estudos encontrados na literatura, o câncer de ovário é, com frequência, diagnosticado tardiamente de forma a reduzir as chances de cura dessas mulheres. Por isso, a atenção médica em relação a essa neoplasia na população assume grande importância, pois aumentaria a possibilidade de diagnóstico em estadiamento precoce, se houvesse maior atenção aos achados clínicos e sintomatológicos mais referidos na literatura. Os estudos descritivos dos casos de câncer de ovário são relevantes pois permitem a identificação das populações mais suscetíveis de apresentar essa neoplasia no que diz respeito aos fatores sócio-demográficos, hábitos de vida e de acesso aos serviços de saúde.

Quadro 1 - Perfil dos casos de câncer de ovário no Brasil.

AUTOR, ANO	CENÁRIO DE ESTUDO	AMOSTRA/ PERÍODO DO ESTUDO	CASOS POR IDADE	SINTOMAS	HISTOPATOLÓGICO	ESTADIAMENTO	TRATAMENTO	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS
SILVA et al., 2019	Santa Catarina – CEPON	6/ 2010-2014	40-49 anos: 23,18% 50-59 anos: 22,84% 60-69 anos: 18,75% 30-39 anos: 17,5%	Não analisado	Carcinoma: 70,57% Adenocarcinoma: 27,39%	Estágio III: 35,8% Estágio II: 33,3%	Não analisado	Casadas: 48,98% Solteiras: 18,07% Viúvas: 13,41%
VAZ; RONCHI, 2018	Santa Catarina - Laboratório de Anatomia Patológica	268/ 2008-2011	Média: 43,2 anos <50 anos: 71%; ≥50 anos: 28%	Não analisado	Epitelial seroso benigno: 36,3% Mucinoso benigno: 22% Cisto dermoide: 28,6% Células do cordão sexual-estroma: 3%	Ovários de tamanho médio de 8,27cm	Não analisado	Não analisado
LUIZ et al., 2009	Jundiaí (SP) - Laboratório de Anatomia Patológica do SUS e Ambulatório de Saúde da Mulher	455/ 2001-2006	Média: 55 anos	Dor abdominal: 75% Sangramento vaginal: 5%	Tumor benigno: 87,47% Tumor maligno: 12,53%	Não analisado	Cirurgia: 100% Cirurgia + quimioterapia: 35%	Média de nível educacional: 5,8 anos Casada e de cor branca: 40% Uso de anticoncepcional oral: 65% Amamentação: 96,5% Histórico familiar de câncer de mama: 15%

FERREIRA et al., 2007	São Paulo - Hospital Pérola Byington	236/ 2000-2005	50 a 59 anos: 45% 40-49 anos: 42%	Não analisado	Tumor epitelial: 86,9% Tumor de cordão- sexual: 11% Tumor de células germinativas: 1,7% Tumor de sarcoma: 0,4% Cistoadenoma seroso: 57,2% Cistoadenoma mucinoso 22,9% De células granulosas: 9,7% Endometrióide: 5,1% Células claras e tumor germinativo SOE: 1,7%	III-IIIIC: 20,8% IA: 18,6% IC:11,9%	Cirurgia: 37,3% Cirurgia + quimiotrapia: 56,8%.	Não analisado.
SETTE et al., 2016	Santo André (SP)- Hospital Estadual Mário Covas	29/ 2008-2015	Mediana: 56 anos	Não analisado	Seroso: 41,37%; Indiferenciado: 37,93%; Endometrióide: 10,34%; Células-claras: 3,44%; Mucinoso: 3,44%; Não classificado: 3,44%	IIIC/ IV: 62,06%; III/ IIIA: 17,24%; II:10,34%; IC/ IIIB/ não classificado: 3,44%	Quimioterapia à base de Carboplatina e Paclitaxel: 82,75%; Cirurgia ótima: 58%; Nenhum procedimento cirúrgico: 9,66%	Não analisado
YOSHIDA et al., 2019	Campinas (SP)- CAISM	57/ 2010-2018	≥ 50 anos: 50,87%; < 40 anos: 31,57%; 40- 49 anos: 17,54%	Não analisado	Mucinoso: 45,61%; Seroso: 35,05%; Seromucinoso: 17,54%; Endometrióide: 1,75%	Estágio I: 82,46%; Estágio III: 12,28%; Estágio II: 5,26%	Não analisado	Pré-menopausa: 52,63%; Pós-menopausa: 47,37%; Média IMC: 28,11 kg/m ²

PINHEIRO et al., 2018	Bahia - Hospital Calixto Midlej Filho	40/ 2007-2017	Média: 51 anos	Dores abdominais: 50% Aumento do volume abdominal e presença de massa palpável:37,5% Ascite: 35% Perda de peso inexplicada: 12,5% Sangramento vaginal: 5%	Adenocarcinoma seroso de alto grau (50%) Adenocarcinoma seroso de baixo grau: 10% Adenocarcinoma endometrióide: 7,5% tumor de teca/ granulosa: 7,5% Carcinoma de células claras: 7,5% Disgerminoma: 5% Cistoadenocarcinoma mucinoso: 5%	ECIII: 77,5% ECII: 7,5%; ECIV: 15%	Não analisado	Não analisado
TORRES et al., 2008	Recife (PE)- IMIP	212/ 2008-2014	Média: 46,3 anos	Não analisado	Tumor epitelial: 64,2% Germinativo: 22,2% Estromais: 4,7% Metastáticos 3,3% Seroso: 47,1% Mucinoso: 20,6% Endometriais: 11,8% Adenocarcinomas:31,7% Teratoma maduro cístico: 17% Adenoma: 15,1%	Não analisado	Cirurgia: 94,8% Ooforectomia bilateral: 65,4% Ooforectomia bilateral + salpingectomia bilateral: 51,1% Anexectomia unilateral isolada: 12,1% Quimioterapia: 40,7%	Menacme:55,8% Menopausa: 44,2% Cor parda:63,2% Branças: 22,2% Negras: 11,1% Solteiras: 35% Casadas: 32,1% União consensual: 12,4% Viúvas: 11,7% Separadas: 8,8% Do lar:45,3% Aposentadas: 9,4% Estudantes: 5,8% Desempregadas: 1,4% Outras atividades: 38,1% Uso de cigarro: 11,3% Consumo de álcool: 15,6%

PAES et al., 2011	Espírito Santo- (HUCAM) e (HSRC)	146/ 1997- 2007 (HUCAM); 2001 – 2007 (HSRC)	60 anos ou mais: 35,6%; 41- 50 anos: 28,8%; 51- 60 anos: 21,9%; 31- 40 anos: 7,5%; 30 anos ou menos: 5,5%	Não analisado	Adenocarcinoma: 39,7%; Seroso: 30,1%; Mucinoso e Endometrióide: 13,7%; Células-claras: 2,1%	III: 23,9%; I: 19,9%; IV: 10,3%; II: 6,9%	Quimioterapia neoadjuvante: 6,9%; Quimioterapia adjuvante 46,6%	Não analisado
DE VARGAS WOLFGRAMM et al., 2013	Espírito Santo- Hospital Santa Casa de Misericórdia	1.497/ 2001- 2004	Idade média para tumores malignos: 53 anos; Idade média para tumores benignos: 43 anos	Não analisado	Outros tumores benignos: 67,89%; Cistoadenoma seroso: 12,22%; Teratoma: 8,28%; Outros tumores malignos: 5,61%; Cistoadenoma mucinoso: 3,74%; Cistoadenocarcinoma seroso: 1,40%; Carcinoma: 0,60%; Cistoadenocarcinoma mucinoso: 0,33%	Não analisado	Não analisado	Não analisado

SOUSA; MACHADO; SIMÕES, 2017	Porto Velho (RO)- Hospital de Base de Porto Velho	19/ 2012- 2015	20- 39 anos: 36,84%; 40- 59 anos: 31,57%; 60- 79 anos: 26,31% Menos de 20 anos: 5,26%	Não analisado	Não analisado	Não analisado	Não analisado	Cor auto- referida ignorada: 42,10%; Amarela: 36,84%; Branca: 15,78%; Parda: 5,26%; Procendente de Porto Velho: 57,89%; Procendente de Ariquemes: 10,52%; Procendente de Guajará- Mirim: 10,52%; Procendente de Colorado do Oeste: 5,26%; Procendente de Ji-Paraná: 5,26%; Procendente de Vilhena: 5,26%
------------------------------------	---	-------------------	--	---------------	---------------	---------------	---------------	--

2.6 O tempo de espera para o início do tratamento de câncer de ovário

O câncer de ovário é considerado a neoplasia que apresenta pior prognóstico dentre as neoplasias ginecológicas, com uma sobrevida em 5 anos variando de 15,6% na Índia a 56,9% na Costa Rica de 2010 a 2014 (ALLEMANI et al., 2018). Dentre os principais fatores que reconhecidamente afetariam esse prognóstico estão o estadiamento ao diagnóstico, uma vez que 80% dos casos de câncer de ovário são diagnosticados em estádios já avançados, reduzindo a chance de cura da doença (KUROKI; GUNTUPALLI, 2020). Além do estadiamento, outros fatores clínico-epidemiológicos interferem no prognóstico da doença como o tipo de célula tumoral, idade da paciente e volume de doença residual após a cirurgia citorrredutora máxima (TEWARI et al., 2016). Além desses fatores clínico-epidemiológico, os fatores relacionados ao acesso ao diagnóstico e tratamento também veem sendo associados a um melhor prognóstico das mais diversas neoplasias (HUANG et al., 2008). O racional para isso está ligado ao fato de que um tratamento realizado adequadamente e iniciado em tempo hábil possibilitaria uma remissão completa da doença, aumentando a sobrevida e retardando o óbito (HUANG et al., 2008).

Dentre as opções terapêuticas disponíveis para o câncer de ovário estão a cirurgia citorrredutora, quando resulta em até 1 centímetro de resíduo tumoral visível, que é considerada a terapia crucial para melhores prognósticos da doença (SEMÍZ et al., 2022). Os casos que são inicialmente considerados inoperáveis devido à extensão do comprometimento tumoral para outros órgãos, tem a quimioterapia neoadjuvante pré-operatória como principal opção terapêutica para que se torne, posteriormente, operável concluindo o tratamento com a terapia adjuvante (ELIES et al., 2018). Os casos de estádios mais avançados apresentam fatores que atrasam o início da quimioterapia adjuvante, como comorbidade e fatores pós operatórios devido à extensão da cirurgia realizada (TIMMERMANS et al., 2018). Assim, embora diversos estudos tenham avaliado o intervalo de tempo ideal entre a cirurgia de citorredução e início da quimioterapia, os resultados foram inconsistentes, apresentando uma variação de 17 a 42 dias (ALETTI et al., 2007; PAULSEN et al., 2006; SEMÍZ et al., 2022).

Uma análise de coorte retrospectiva realizada nos Estados Unidos identificou que a mediana de tempo para o início da quimioterapia após cirurgia de citorredução primária foi de 31 dias, variando de 22 a 43 dias, e que os casos de tipo histológico endometrióide ou mucinoso apresentaram um maior atraso para iniciar a quimioterapia adjuvante. Nesse estudo, houve um aumento na sobrevida do grupo que iniciou o tratamento entre 21 e 35 dias, sendo o mais apropriado seu início entre 25 e 29 dias. Para a população que iniciou o tratamento com mais de 35 dias, observou-se um risco aumentado de morte de 7 a 14% (SEAGLE et al., 2017).

Assim, os principais estudos que avaliaram o tempo mediano para o início da quimioterapia após a realização da cirurgia, observou que esse tempo variou de 31 dias nos Estados Unidos (TEWARI et al., 2016) a 29 dias na Holanda (TIMMERMANS et al., 2018). Na Turquia, foi realizado um estudo

descritivo que identificou um intervalo de 6,53 semanas entre o término da quimioterapia neoadjuvante e a cirurgia citorrredutora de intervalo e de 4,8 semanas entre a cirurgia citorrredutora de intervalo e o início da quimioterapia adjuvante (SEMÍZ et al., 2022).

Já o início tardio da quimioterapia vem sendo associado não somente à redução da sobrevivência mas também à recorrência precoce da doença mesmo em pacientes com ressecção completa após a cirurgia (TEWARI et al., 2016). Estudos experimentais em animais sugerem que mesmo uma fração residual microscópica pode estar mais suscetível a proliferação de micrometástases (BASSUKAS, 1994; FERRANTE et al., 2000; TEWARI et al., 2016). Um estudo randomizado realizado em mulheres com câncer de ovário nos Estados Unidos identificou que iniciar a quimioterapia em torno de 15 dias após a cirurgia não apresentou aumento de risco de óbito para nenhuma paciente, independente do status residual. Já as pacientes em estágio IV da doença apresentaram maior risco de morte quando o intervalo entre a cirurgia e o início da quimioterapia excedeu 25 dias. Desse modo, os autores observaram que o tempo de espera para início do tratamento foi mais significativo para o prognóstico nos casos com estadiamento mais avançado (TEWARI et al., 2016).

Em 2012 foi publicada no Brasil a lei Nº 12.732 de 22 de novembro de 2012 que dispõe sobre o primeiro tratamento gratuito de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece o prazo de até 60 dias para seu início em instituições do Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2012). Desde então, foram realizados estudos no país que estimaram o tempo de espera para o tratamento de cânceres de mama (SALDANHA et al., 2019; MEDEIROS et al., 2015), cólon e reto (LIMA; VILLELA, 2021^a) e próstata (SACRAMENTO et al., 2019). Os autores observaram um atraso para o início do tratamento e que a demora estava associada a fatores sociodemográficos e clínicos, apresentando diferenças entre as macrorregiões do país. Pacientes com baixa escolaridade apresentaram maior demora para o início do tratamento, provavelmente, devido a uma maior dificuldade no acesso aos serviços de saúde, na compreensão de instruções médicas fornecidas e na realização do autocuidado; pessoas com mais de 60 anos de idade, devido à comorbidades, deficiências cognitivas, limitações na mobilidade e outros e pacientes sem companheiro, pois, ter um companheiro impacta no bem-estar e adaptação para o tratamento (LIMA; VILLELA, 2021^a; MEDEIROS et al., 2015; SACRAMENTO et al., 2019). Contudo, até o momento não foram encontrados estudos de abrangência nacional que tenham analisado o tempo de espera para o diagnóstico e para o início do tratamento nos casos de câncer de ovário a fim de identificar se a lei instituída no ano de 2012 está de fato sendo observada.

O tempo de espera para iniciar o tratamento é um parâmetro de qualidade da gestão em saúde pública, que pode refletir as deficiências no acesso ao tratamento (LIMA; VILLELA, 2021^a). Um estudo ecológico nacional identificou que para as neoplasias de mama e colo de útero, o baixo percentual de rastreamento da população feminina devido à dificuldade de acesso aos serviços de saúde,

principalmente por longas distâncias entre a residência e estabelecimento, foram os fatores que interferiram no diagnóstico e tratamento tardio da doença (SANTOS; MELO, 2011). Contudo, em função da ausência de estratégias e programas de rastreamento para o câncer de ovário (REIS, 2005), além do fato dessa neoplasia apresentar sinais e sintomas difusos e inespecíficos em seus estágios iniciais (OVARIAN CANCER NATIONAL ALLIANCE, 2009 *apud* DERCHAIN; DUARTE-FRANCO; SARIAN, 2009), faz com que o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento assumam maior relevância no processo de avaliação do acesso e da eficiência dos serviços de assistência oncológica para essa neoplasia.

Além dos fatores clínico-epidemiológicos e de tratamento que vêm sendo consistentemente associados ao tempo de espera para o início do tratamento, o deslocamento do município de residência em busca de assistência oncológica também poderia representar um fator que afetaria o cumprimento da lei dos 60 dias, especialmente para as regiões Norte e Nordeste do Brasil. Nesse sentido, um estudo que averiguou a rede de fluxo de pacientes com câncer de mama para a realização do tratamento no Brasil mostrou que em cada Unidade Federativa do país há pelo menos uma rede de assistência terapêutica. O maior volume está localizada nas regiões Sul e Sudeste enquanto as populações das regiões Norte e Nordeste foram aquelas que mais buscaram deslocamentos rodoviários, principalmente para a região Sudeste, em busca de tratamento (SALDANHA et al., 2019).

Deste modo, a análise de tempo para o início do tratamento dos casos de câncer de ovário no Brasil, antes e após a aprovação da lei Nº 12.732 de 22 de novembro de 2012, e a avaliação da migração para atendimento oncológico entre as unidades federativas do país são muito relevantes, pois permitiriam avaliar o acesso ao tratamento das mulheres diagnosticadas com essa neoplasia em todo o território nacional.

3. JUSTIFICATIVA

O câncer de ovário representa um problema de saúde pública no mundo, com uma taxa de incidência influenciada pelo desenvolvimento socioeconômico, de forma que apresenta estimativas mais expressivas em países de maior IDH. As mudanças comportamentais e reprodutivas das mulheres, como a maior inserção no mercado de trabalho, reduzindo o número de gestações, optando por engravidar mais tardiamente ou por não ter filhos, também contribuem com o aumento da incidência da neoplasia ovariana (MEIRA et al., 2019). Contudo, embora países menos desenvolvidos economicamente apresentem menor frequência da doença, a taxa de mortalidade é semelhante a de países com maiores taxas de incidência, o que indica deficiências diagnósticas e de tratamento para as populações de médio e baixo IDH (IARC, 2020).

O diagnóstico precoce proporciona melhor prognóstico e maior tempo de sobrevivência. Apesar disso, a neoplasia ovariana ainda não possui um programa de rastreamento e detecção precoce, devido à ausência de exames pouco invasivos, acessíveis, de baixo custo e fácil manuseio (REIS, 2005). Os sintomas inespecíficos são facilmente confundidos com outras condições clínicas, demandando mais tempo para que haja o devido encaminhamento para a investigação de um possível tumor ovariano. Por isso, essa neoplasia frequentemente é diagnosticada a partir da investigação de outros tumores primários, para os quais existem métodos de rastreamento, como o câncer cervical e colorretal (OVARIAN CANCER NATIONAL ALLIANCE, 2009 *apud* DERCHAIN; DUARTE-FRANCO; SARIAN, 2009).

Assim, o presente estudo tem como objetivo caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e os tempos de espera para início do tratamento dos casos de câncer de ovário diagnosticados no Brasil e informados pelos registros hospitalares de câncer nos anos de 2007 a 2017, segundo fatores sociodemográficos, clínico-epidemiológicos, de diagnóstico e tratamento, visando contribuir com o conhecimento epidemiológico dos casos diagnosticados e informados da doença no país. Os estudos de âmbito nacional que contemplem o perfil dos casos do câncer de ovário são escassos, fazendo com que este estudo se torne relevante, pois possibilita a identificação da população de maior vulnerabilidade, fornecendo subsídios para o planejamento de ações em saúde pública.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

Caracterizar o perfil dos casos de câncer de ovário no Brasil, informados pelos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) no período de 2007 a 2017, segundo os fatores sociodemográficos, clínico-epidemiológicos, de diagnóstico e dos tempos de espera para o início do tratamento.

4.2 Objetivos Específicos

4.2.1 Descrever a distribuição dos casos de câncer de ovário no Brasil, de acordo com a região, unidade federativa (UF) de atendimento, ano de diagnóstico, tipo histológico e estadiamento ao diagnóstico;

4.2.2 Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico-epidemiológico (alcoolismo, estado conjugal atual, histórico familiar de câncer, escolaridade, idade na primeira consulta, raça/cor, histórico do consumo de tabaco, origem do encaminhamento, clínica do 1º atendimento e do início do tratamento, base mais importante para o diagnóstico) dos casos de câncer de ovário no Brasil e nas distintas regiões geográficas do país;

4.2.3 Caracterizar o padrão de tratamento dos casos hospitalares de câncer ovariano no Brasil, segundo idade, estadiamento e tipo histológico;

4.2.4 Analisar o intervalo de tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico, e entre o diagnóstico e o início do tratamento dos casos hospitalares de câncer de ovário no Brasil, segundo estadiamento ao diagnóstico e primeira intervenção terapêutica;

4.2.5 Descrever a matriz de casos de câncer de ovário no Brasil informados pelo RHC, de acordo com a UF do RHC informante, segundo a UF de residência dos casos, identificando a proporção de casos tratados no próprio estado de residência e o fluxo de deslocamento para realização do tratamento da neoplasia em um estado distinto.

5. MÉTODO

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo descritivo dos casos de câncer de ovário atendidos em unidades de referência oncológica públicas no Brasil e alguns privados, cujos RHCs informaram seus dados no sistema Sis-RHC.

5.2 População e período do estudo

5.2.1 Critérios de Elegibilidade, de inclusão e exclusão

Foram elegíveis para o estudo 27.357 casos analíticos de câncer de ovário, codificação C56 (CID-10), diagnosticados no Brasil e informados no Sis-RHC, que realizaram sua primeira consulta para tratamento da neoplasia no período de 2007 a 2017. Os casos de câncer analíticos são aqueles cujo planejamento e execução do protocolo terapêutico foi realizado pelo hospital onde está instalado o RHC, sendo a instituição responsável pela indicação, realização e resultado do curso da doença e da qualidade de vida do paciente (INCA, 2010). Assim, enquadram-se na classificação de analítico os casos que:

- a) Foram diagnosticados ou não no hospital do RHC e teve planejamento e realização integral do tratamento antineoplásico na unidade hospitalar;
- b) Foram diagnósticos no hospital do RHC, onde também foi planejado o protocolo terapêutico antineoplásico, porém, o tratamento inicial ocorreu em outro hospital seguindo a indicação do hospital do RHC. Após a primeira terapia, os pacientes voltaram ao hospital de origem para complementação do tratamento e acompanhamento;
- c) Foram diagnosticados em outro hospital onde também foi iniciado o tratamento antineoplásico e, após, foi encaminhado ao hospital do RHC para dar continuidade e complementar o tratamento e permanecer em acompanhamento, desde que o tratamento iniciado seja considerado adequadamente indicado e realizado até a chegada do paciente ao hospital do RHC.

Foram excluídos do estudo os casos em que o sexo foi categorizado como masculino, casos em que o câncer de ovário foi classificado como metástase segundo a variável tipo histológico, os casos definidos como benignos e de malignidade incerta.

A escolha do recorte temporal se deu pela disponibilização dos dados informados pelo RHC da maioria dos estados brasileiros. Deste modo, 2007 foi o primeiro ano em que o estado do Acre passou a notificar os casos de câncer de ovário, e todos os demais estados brasileiros informaram os dados de

câncer de ovário para os anos de 2007 a 2017, exceto o Amapá, que notificou de 2009 a 2016, Goiás de 2010 a 2017, Roraima e Sergipe de 2008 a 2017.

5.3 Coleta de dados

Os casos de câncer atendidos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) são informados pelas Unidades e Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs e CACONs), disponibilizando-os nos Registros Hospitalares de Câncer (RHC).

O integrador RHC (IRHC) é um sistema web desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), que realiza a consolidação de todas as bases de dados enviadas por esses estabelecimentos de saúde no âmbito do SUS, habilitados na alta complexidade em oncologia e de outras instituições privadas que optem pelo fornecimento de informações de maneira espontânea. Desse modo, a fonte de dados sobre os casos do câncer de ovário foi eletronicamente obtida no IRHC, disponível em <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>.

5.3.1 Variáveis de estudo

Neste estudo, foram analisadas variáveis relativas às características sociodemográficas, de estilo de vida, de diagnóstico da neoplasia, características do tumor, do tratamento, ano da primeira consulta, do diagnóstico e do início do primeiro tratamento e o número do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) dos RHCs. A descrição detalhada das variáveis estão apresentadas no quadro a seguir.

QUADRO 2 – DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE ESTUDO

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	CONTÍNUA	CATEGÓRICA
Identificação do RHC informante			
Número CNES do RHC	Número do CNES do Hospital		Codificação segundo tabela do Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde
UF do RHC informante	Estado do RHC informante do caso diagnosticado		Qualquer um dos 26 Estados brasileiros e Distrito Federal
Características sociodemográficas e hábitos de vida			

Estado de residência dos casos	UF de procedência (residência) do caso		Qualquer um dos 26 Estados brasileiros e Distrito Federal
Idade	Idade do paciente na data da primeira consulta (em anos)		< 40 anos; 40-49 anos; 50-59 anos; ≥ 60 anos
Grau de instrução	Escolaridade na data da primeira consulta		Nenhuma; Fundamental; Médio; Superior
Cor da pele	Raça/ cor da pele		Branca; Não branca
Estado conjugal atual	indicador da atividade sexual do paciente (não deve ser confundido com estado civil)		Com companheiro; Sem companheiro
Histórico familiar de câncer	Ocorrência de câncer em qualquer localização em parentes consanguíneos, ascendentes ou colaterais até a segunda geração (pais, avós, tios e irmãos)		Sim; Não
Alcoolismo	Consumo habitual de mais de 3 vezes por semana		Não Ex consumidor; Sim
Tabagismo	Histórico de consumo de tabaco		Não; Ex consumidor; Sim;
Caracterização do diagnóstico			

Origem do encaminhamento	Avalia a origem do encaminhamento dos pacientes		SUS; Não SUS; Por conta própria;
Clínica do 1º atendimento	Clínica responsável pelo atendimento inicial e pela matrícula do paciente no hospital onde está instalado o RHC		Ginecologia; Oncologia clínica; Radioterapia; Outras
Data da 1ª consulta no hospital	Data do primeiro contato do paciente com o médico que inicia o processo diagnóstico ou terapêutico no hospital	DD/MM/AAAA	
Data do 1º diagnóstico	Data da confirmação anatomopatológica do tumor ou do diagnóstico clínico	DD/MM/AAAA	
Diagnóstico e tratamento anterior	Identifica os casos que foram diagnosticados ou que realizaram tratamento em outras instituições, permitindo avaliar se o hospital tem funcionado como centro de referência e se atua		Sem Diag/ Sem Trat; Com Diag/ Sem Trat; Com Diag/ Com Trat Outros;

	como unidade de diagnóstico		
Base mais importante do diagnóstico do tumor	Exame mais importante para definir o diagnóstico e o planejamento terapêutico específico para o tumor		Exame clínico e/ou patologia clínica; Exames por imagem; Marcadores tumorais; Citologia; Histologia do tumor primário
Caracterização da neoplasia e do tratamento			
Tipo histológico	Classificação da neoplasia maligna segundo a morfologia ou tipo de célula que forma o tumor		Epitelial; Cordão sexual; Células germinativas; Não classificados.
Estadiamento clínico do tumor antes do tratamento, segundo classificação TNM	Estadiamento clínico do tumor na primeira consulta ou em até 2 meses após o diagnóstico		Estádio I; Estádio II; Estádio III; Estádio IV
Ano do início do primeiro tratamento específico para o tumor no hospital	Ano do início do tratamento antineoplásico (não são considerados tratamentos realizados em outras instituições nem os realizados para outros tumores)	AAAA	

Primeiro tratamento recebido no hospital	Primeiro tratamento antineoplásico realizado no hospital		Cirurgia; Quimioterapia; Radioterapia; Cirurgia + quimioterapia; Outros protocolos
Clínica do início do tratamento	Clínica onde foi iniciado o tratamento antineoplásico no hospital do RHC		Ginecologia Cirurgia geral Oncologia cirúrgica Oncologia clínica Radioterapia Outras

5.4 Análise estatística

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva exploratória dos casos analíticos informados pelo RHC, por meio da distribuição das características sociodemográficas, de estilo de vida, do diagnóstico e do tratamento. As diferenças entre as proporções foram avaliadas utilizando o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fischer, com nível de significância de 5%.

As variáveis contínuas como o tempo transcorrido entre 1ª consulta e diagnóstico, diagnóstico e início do tratamento foram avaliados por meio das medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão). Para avaliar as diferenças entre as distribuições das variáveis contínuas, foram utilizados testes não paramétricos como U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, considerando um nível de significância de 5%. Essas variáveis foram categorizadas em ≤ 15 dias, 16-30 dias, > 30 dias para o tempo entre primeira consulta e diagnóstico e ≤ 60 dias, > 60 dias para o tempo entre diagnóstico e início do tratamento, segundo estabelecido na lei N° 12.732 de 22 de novembro de 2012.

Por fim, foi construída uma matriz com os números absolutos de casos analíticos segundo UF do RHC informante por UF de residência dos casos, a partir da qual foi calculada a proporção de casos residentes na própria UF de atendimento para dimensionar a necessidade de locomoção das pacientes para realização do tratamento em centros de atenção oncológica fora do seu estado de residência.

Em todas as análises foi utilizado o software IBM SPSS Statistics.

5.5 Aspectos éticos

Esse estudo utilizou o banco de dados de domínio público, sem identificação nominal dos sujeitos, disponibilizado pelo sistema integrador RHC do Instituto Nacional do Câncer/Ministério de Saúde do Brasil (<https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>). Desta forma, o presente estudo cumpre as exigências da Resolução Nº 466/12 e suas complementares, dispensando a apreciação e autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

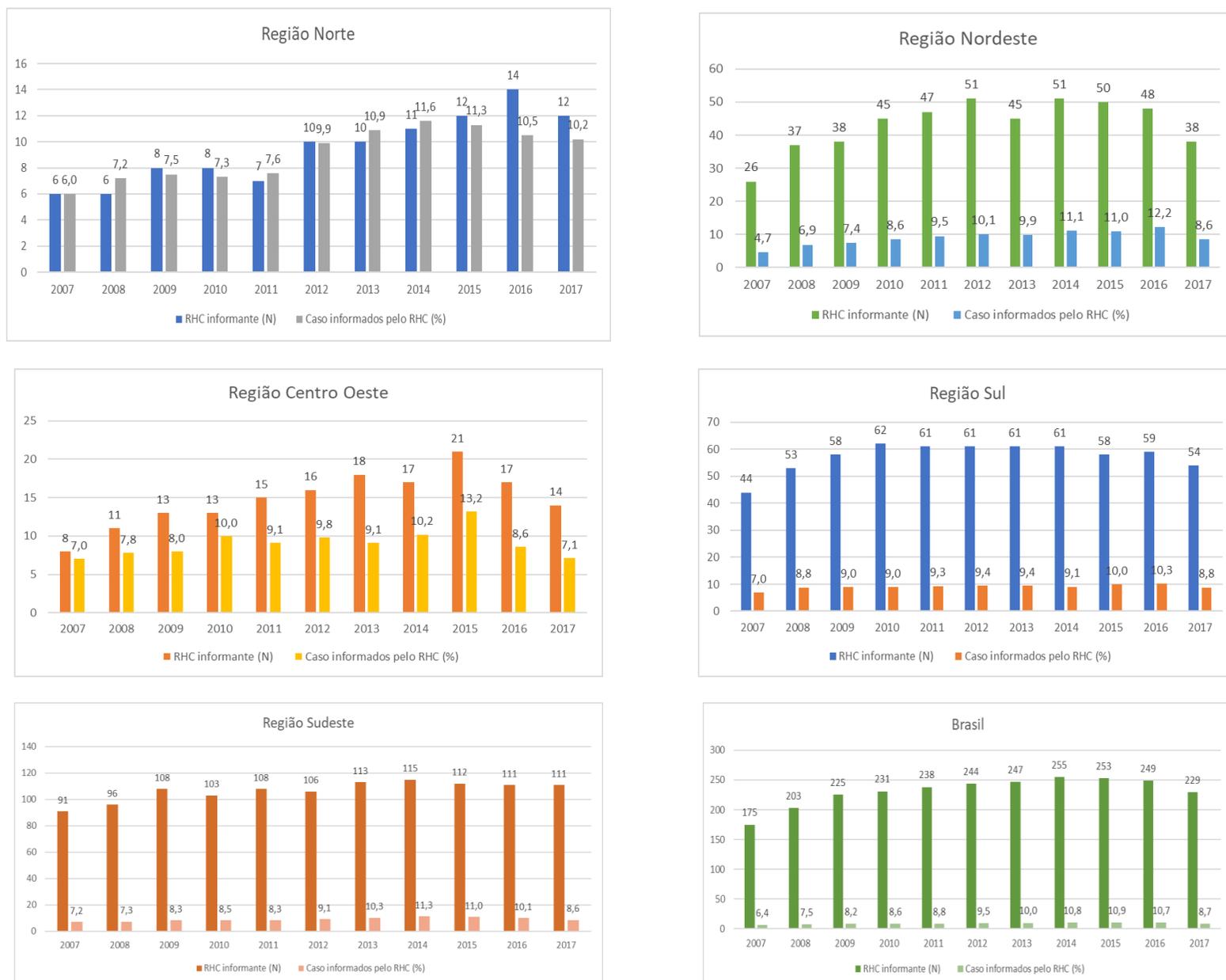
6. RESULTADOS

Foram informados no sistema dos RHCs do Brasil 37.002 casos de câncer de ovário que tiveram a primeira consulta no período de 2007 a 2017. Destes, 27.357 eram casos analíticos e constituíram a população do estudo. Dos 27.357 indivíduos inicialmente pertencentes ao universo do estudo, 4 foram considerados perdas, devido o dado referente ao sexo ser categorizado como masculino, 7 mulheres por tratarem de um tumor secundário e 103 casos definidos como benigno não classificado ou de malignidade incerta, interferindo diretamente na classificação do desfecho. Assim, foram considerados válidos para a amostra do estudo 27.243 casos de câncer de ovário.

Ao longo do período de estudo, a distribuição proporcional de casos, de acordo com as instituições RHC informantes do Brasil e de cada região, apresentaram oscilações. Em todas as regiões do país o ano com menor número de casos notificados foi 2007. A região Sul foi a que mais apresentou constância no número de notificações entre os anos 2008 e 2014, aumentando os casos de 2007 a 2009 e de 2014 a 2016, sendo esse último o ano de maior percentual (10,3%).

A região Norte apresentou constância entre 2008 e 2010 e aumento de 2007 a 2008 e de 2010 a 2014, atingindo o pico de notificações (11,6%) e apresentando redução a partir do ano de 2014. O Nordeste apresentou pequenas oscilações do número de casos entre 2012 e 2015, sendo a maior notificação no ano de 2016 (12,2%), seguida de uma queda nos números para o ano de 2017. Na região centro-oeste os períodos de aumento de notificações ocorreram de 2007 a 2010 e de 2012 a 2015, atingindo o pico de casos (13,2%), e as quedas ocorreram de 2010 a 2012 e de 2015 a 2017. A região Sudeste apresentou constância nas notificações no período de 2007 a 2008 e de 2009 a 2011, aumento de 2008 a 2009 e de 2011 a 2014, atingindo seu pico (11,3%), e redução dos casos de 2014 a 2017. O Brasil apresentou aumento do número de casos em todos os anos, apenas com declínio no ano de 2017 (Figura 1).

FIGURA 1 – NÚMERO DE CASOS DE CÂNCER DE OVÁRIO SEGUNDO ANO DE DIAGNÓSTICO E REGIÕES DO BRASIL, 2007 A 2017.



No que se refere ao tipo histológico do câncer de ovário na população estudada, observa-se que a maioria dos casos informados no Brasil são do tipo epiteliais (84,5%) e com significância estatística ($p < 0,001$). Com relação à distribuição dos casos por região, a região Sudeste foi a que apresentou mais casos do tipo histológico epitelial (46,5%), seguido da região Nordeste (24,9%). Referente ao estado de

residência dos pacientes com diagnóstico de câncer de ovário, os estados de São Paulo e Minas Gerais foram os que apresentaram mais casos informados do tipo epitelial, com 25,6% e 11,5%, respectivamente (Tabela 1).

A respeito das características das neoplasias, 40,4% dos casos de câncer de ovário do tipo epiteliais foram diagnosticados em estadiamento III, enquanto 54,3% dos casos do tipo histológico do cordão sexual foram diagnosticados em estágio I, com significância estatística ($p < 0,001$) (Tabela 1).

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS ANALÍTICOS DE CÂNCER DE OVÁRIO SEGUNDO TIPO HISTOLÓGICO E ESTADIAMENTO NO DIAGNÓSTICO, NOS ESTADOS E REGIÕES DO BRASIL DE 2007 A 2017.

Variáveis	TIPO HISTOLÓGICO				Total N(%)	**p- valor
	Epiteliais N(%)	cordão sexual N(%)	células germinativas N(%)	Malignidade Não Classificada N(%)		
Brasil	22.930 (100,0)	922 (100,0)	1.933 (100,0)	1.361 (100,0)	27.146 (100)	
Região						
Norte	1.063 (4,7)	52 (5,7)	156 (8,1)	103 (7,6)	1.374 (5,1)	
Nordeste	5.669 (24,9)	273 (29,8)	556 (28,9)	411 (30,4)	6.909 (25,6)	
Centro oeste	701 (3,1)	41 (4,5)	95 (4,9)	62 (4,6)	899 (3,3)	<0,001
Sudeste	10.596 (46,5)	450 (49,1)	822 (42,7)	395 (29,2)	12.263 (45,4)	
Sul	4.759 (20,9)	101 (11,0)	297 (15,4)	380 (28,1)	5.537(20,5)	
Estado de residência						
Acre	84 (0,4)	5 (0,5)	13 (0,7)	3 (0,2)	105 (0,4)	
Alagoas	417 (1,9)	19 (2,1)	33 (1,8)	57 (3,9)	524 (2,0)	
Amazonas	236 (1,0)	6 (0,8)	30 (1,6)	17 (1,2)	289 (1,1)	
Amapá	27 (0,1)	1 (0,1)	4(0,3)	1 (0,4)	33 (0,2)	
	1.298 (5,8)	42 (5,2)	151 (9,6)	79 (5,6)	1.570 (6,0)	
Ceará	846 (3,7)	38 (4,0)	78 (3,9)	60 (4,3)	1.022 (3,7)	<0,001
Distrito Federal	138 (0,5)	7 (0,9)	39 (1,3)	2 (0,2)	186 (0,6)	
Espírito Santo	496 (2,1)	17 (2,0)	68 (3,2)	58 (4,0)	636 (2,3)	
Goiás	77 (0,6)	3 (0,3)	9 (0,8)	3 (0,5)	92 (0,6)	
Maranhão	502 (2,5)	39 (4,3)	52 (3,2)	35 (2,9)	628 (2,6)	
Minas Gerais	2.525 (11,5)	52 (6,1)	158 (8,9)	128 (9,5)	2.863 (11,1)	

Mato Grosso do Sul	235 (1,1)	10 (1,2)	22 (1,3)	38 (2,3)	305 (1,2)	
Mato Grosso	210 (0,9)	23 (2,1)	24 (1,4)	21 (1,7)	278 (1,0)	
Pará	392 (1,8)	15 (2,0)	70 (3,9)	48 (3,3)	525 (2,1)	
Paraíba	491 (2,2)	25 (2,7)	38 (2,0)	82 (5,9)	636 (2,4)	
Pernambuco	1.218 (5,2)	81 (8,3)	103 (5,3)	53 (3,6)	1.455 (5,2)	
Piauí	355 (1,4)	21 (2,1)	44 (1,9)	10 (0,6)	430 (1,4)	
Paraná	1.626 (7,0)	51 (5,5)	98 (4,9)	76 (5,9)	1.851 (6,7)	
Rio de Janeiro	1.642 (7,2)	91 (9,9)	142 (7,5)	49 (3,5)	1.924 (7,2)	
Rio Grande do Natal	362 (1,6)	8 (0,8)	44 (2,3)	21 (1,6)	435 (1,6)	
Rondônia	104 (0,5)	2 (0,2)	11 (0,6)	21 (2,2)	138 (0,6)	
Roraima	15 (0,1)	1 (0,1)	4 (0,3)	0 (0,0)	20 (0,1)	
Rio Grande do Sul	1.979 (8,7)	37 (4,0)	122 (6,3)	204 (14,1)	2.342 (8,7)	
Santa Catarina	1.224 (5,2)	13 (1,4)	79 (4,2)	104 (8,2)	1.420 (5,2)	
Sergipe	161 (0,7)	3 (0,3)	8 (0,4)	19 (1,2)	191 (0,7)	
São Paulo	6.088 (25,6)	294 (31,1)	475 (23,1)	166 (11,9)	7.023 (24,8)	
Tocantins	182 (0,7)	18 (92,0)	17 (0,8)	8 (0,6)	225 (0,8)	
Estadiamento						
estádio I	3.654 (23,3)	195 (54,3)	187 (32,2)	74 (18,5)	4.110 (24,2)	
estádio II	1.246 (8,0)	34 (9,5)	73 (12,6)	42 (9,8)	1.395 (8,2)	
estádio III	6.333 (40,4)	78 (21,7)	185 (31,8)	123 (30,4)	6.619 (39,5)	<0,001
estádio IV	4.437 (28,3)	52 (14,5)	136 (23,4)	167 (41,2)	4.792 (28,2)	

*Os totais podem mudar em virtude dos valores faltantes (*missings*); **Teste qui-quadrado ou exato de Fisher; Missing por variável: Região de residência (1,0%) Estado de Residência (1,0%), estadiamento (37,7%).

A amostra do estudo foi caracterizada de acordo com as variáveis sociodemográficas e de perfil clínico-epidemiológico, segundo a região do RHC informante (Tabela 2). Observou-se que a faixa etária com maior frequência de casos no Brasil foi a de 60 anos ou mais (37,8%). A região Norte foi a única que apresentou mais casos na população com idade inferior a 40 anos (28,0%) ($p < 0,001$). A população com cor de pele não-branca foi a mais frequentemente diagnosticada, representando pouco mais da metade dos casos no país. A nível regional, Sudeste e Sul, tiveram maior incidência da doença na população branca (51,5% e 91%, respectivamente). O estado conjugal sem companheiro foi o mais predominante no país, com exceção da região Sul que apresentou maior frequência de casos em mulheres com companheiros (51,3%). Com relação à escolaridade, a maior proporção dos casos em todas as regiões foi da população que havia estudado até o Ensino Fundamental (60,4%) (Tabela 2).

A respeito do histórico familiar de câncer, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram menor histórico familiar de câncer e mais de 50% dos casos da Região Sudeste e Sul

afirmaram já ter histórico de câncer na família. Todas as variáveis apresentaram significância estatística ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Com relação à caracterização do diagnóstico, 81,5% dos casos analíticos de câncer de ovário no Brasil vieram encaminhados pelo SUS. A principal clínica de primeiro atendimento na região Norte e Sudeste foi a de ginecologia, com proporção de 46,9% e 50,3%, respectivamente. Concernente à clínica de início do tratamento, a maior frequência nas regiões foi nos serviços de oncologia, com exceção do Sudeste, que apresentou maior incidência de casos com tratamento iniciado na ginecologia (48,7%). Mais da metade dos casos (59,2%) chegaram à unidade de tratamento sem diagnóstico e sem tratamento e a maioria dos casos no Brasil e regiões tiveram como método de diagnóstico a histologia do tumor primário (86,3%) (Tabela 2).

TABELA 2: DISTRIBUIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS ANALÍTICOS DE CÂNCER DE OVÁRIOS, SEGUNDO REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER (RHC) INFORMANTE NAS REGIÕES DO BRASIL, 2007 A 2017.

Variáveis	REGIÃO DO RHC INFORMANTE						*p-valor
	Norte *N(%)	Nordeste *N(%)	Centro Oeste *N(%)	Sudeste *N(%)	Sul *N(%)	Brasil *N(%)	
Total	1.332(100,0)	6.933 (100,0)	862 (100,0)	12.446 (100,0)	5.634 (100,0)	27.207(100,0)	
Idade							
<40 anos	373 (28,0)	1.318 (19,0)	202 (23,3)	1.850 (14,9)	807 (14,4)	5.153 (16,7)	<0,001
40-49 anos	310 (23,3)	1.395 (20,1)	172 (19,8)	2.298 (18,4)	978 (17,3)	5.169 (18,9)	
50-59 anos	305 (22,9)	1.694 (24,4)	225 (26,1)	3.422 (27,5)	1.586(28,2)	7.232 (26,6)	
≥ 60 anos	344 (25,7)	2.526 (36,5)	263 (30,8)	4.876 (39,2)	2.263(40,1)	10.272(37,8)	
Cor de pele							
Branca	152 (14,1)	1.070 (17,3)	270 (38,9)	2.607 (51,5)	4.878(91,0)	8.977 (48,9)	<0,001
Não-Branca	918 (85,9)	5.112 (82,7)	424 (61,1)	2.449 (48,5)	483 (9,0)	9.386 (51,1)	
Estado conjugal							
Com companheiro	579 (48,1)	2.628 (43,0)	263 (41,4)	2.362 (45,4)	2.159(51,3)	7.991 (46,1)	<0,001
Sem companheiro	622 (51,9)	3.477 (57,0)	372 (58,6)	2.838 (54,6)	2.040 (48,6)	9.349 (53,9)	
Escolaridade							
Nenhuma	113 (10,1)	802 (15,6)	55 (12,5)	604 (6,5)	293 (6,3)	1.867 (9,0)	<0,001
Fundamental	622 (54,6)	2.904 (56,5)	264 (60,7)	5.564 (60,0)	3.111(66,9)	12.465 (60,4)	
Médio	308 (27,0)	1.058 (20,6)	83 (18,9)	2.027 (21,9)	846 (18,2)	4.322 (20,9)	

Superior	94 (8,3)	377 (7,3)	35 (8,0)	1.073 (11,6)	399 (8,5)	1.1978 (9,6)	
Histórico familiar de câncer							
Sim	288 (42,3)	1.778 (49,9)	113 (41,5)	2.021 (51,8)	1.297 (54,8)	5.497 (51,0)	<0,001
Não	389 (57,7)	1.787 (50,1)	159 (58,5)	1.876 (48,2)	1.068(45,2)	5.279 (49,0)	
Origem do encaminhamento							
SUS	1.005 (85,2)	4.627 (78,8)	587 (87,7)	4.102 (80,4)	3.679 (84,6)	14.000 (81,5)	<0,001
Não SUS	169 (14,1)	763 (13,0)	63 (9,3)	914 (18,0)	619 (14,2)	2.528 (14,7)	
Veio por conta própria	8 (0,7)	480 (8,2)	20 (3,0)	82 (1,6)	50 (1,1)	640 (3,7)	
Clínica do 1º Atendimento							
Ginecologia	613 (46,9)	2.097 (32,0)	98 (14,2)	2.692 (50,3)	773 (16,6)	6.273 (33,8)	0,101
Oncologia Clínica	227 (17,5)	1.738 (26,7)	261 (37,0)	1.080 (20,3)	1.575 (33,9)	4.881 (26,4)	
Radioterapia	7 (0,5)	53 (0,8)	10 (1,4)	49 (0,9)	77 (1,6)	196 (1,1)	
Outras	463 (35,0)	2.638 (40,4)	332 (47,5)	1.525 (28,6)	2.228 (47,8)	7.186 (38,8)	
Clínica de início do Tratamento							
Ginecologia	426 (32,8)	1.685 (24,9)	116 (13,9)	6.016 (48,7)	975 (18,6)	9.218 (34,8)	0,138
Cirurgia Geral	20 (1,5)	549 (8,1)	21 (2,5)	520 (4,2)	149 (2,9)	1.259 (4,8)	
Oncologia Cirúrgica	321 (24,4)	1.144 (17,0)	261 (30,9)	1.690 (13,7)	1.353 (25,9)	4.769 (18,1)	
Oncologia Clínica	445 (33,6)	2.442 (36,3)	340 (40,0)	3.206 (26,0)	2.313 (44,4)	8.746 (33,1)	
Radioterapia	15 (1,1)	61 (0,9)	11 (1,3)	32 (0,3)	92 (1,8)	211 (0,8)	
Outros	86 (6,5)	855 (12,7)	97 (11,5)	874 (7,1)	340 (6,5)	2.252 (8,5)	
Diagnóstico/tratamento anteriores							
Sem diag./Sem trat	568 (44,3)	3.790 (54,8)	472 (55,6)	8.248 (66,3)	2.844 (52,3)	15.922 (59,2)	<0,001
Com diag./Sem trat	424 (33,4)	2.291 (33,2)	266 (31,1)	3.652 (29,4)	1.563 (28,9)	8.196 (30,5)	
Com diag./Com trat.	279 (21,6)	721 (10,5)	105 (12,3)	465 (3,7)	1.005 (18,6)	2.575 (9,6)	
Outros	8 (0,6)	106 (1,5)	9 (1,1)	70 (0,6)	15 (0,3)	208 (0,8)	
Base mais importante para o diagnóstico							
Clínica	19 (1,4)	62 (0,9)	26 (3,1)	58 (1,1)	125 (2,3)	290 (1,5)	<0,001
Pesquisa clínica	7 (0,5)	41 (0,6)	4 (0,5)	135 (2,5)	105 (1,9)	292 (1,5)	
Exame por imagem	35 (2,9)	400 (5,8)	40 (4,7)	244 (4,5)	321 (5,9)	1.040 (5,2)	
Marcadores tumorais	10 (0,7)	24 (0,3)	14 (1,6)	15 (0,3)	25 (0,5)	88 (0,4)	
Citologia	2 (0,1)	69 (1,1)	36 (4,2)	115 (2,1)	170 (3,1)	392 (2,0)	
Histologia da metástase	22 (1,6)	227 (3,3)	15 (1,7)	155 (2,9)	211 (3,8)	630 (3,1)	
Histologia do tumor primário	1.236 (92,6)	6.079 (88,0)	720 (84,2)	4.687 (86,6)	4.549 (82,6)	17.271 (86,3)	

*Os totais podem mudar devido aos dados faltantes; **Teste qui-quadrado ou exato de Fisher;

Missing por variável: Idade (0,1%), cor de pele (32,6%), Escolaridade (24,4%), Estado conjugal (36,4%), consumo de bebida alcoólica (57,9%), histórico familiar de câncer (60,5%), consumo de tabaco (54,6%), origem do encaminhamento (37,0%), Clínica do 1º atendimento (31,9%), Clínica do início do tratamento (2,9%), Diagnóstico e tratamento anteriores (1,3%), Base mais importante para o diagnóstico do tumor (26,5%).

No que se refere à caracterização do padrão de tratamento, o protocolo terapêutico mais implementado para as neoplasias estudadas foi a cirurgia combinada à quimioterapia e cirurgia isolada. A radioterapia foi o protocolo terapêutico menos adotado para o tratamento. A respeito do protocolo terapêutico de acordo com o estadiamento clínico, no estágio I, 54% dos casos utilizaram a cirurgia isolada como protocolo, e no estágio III 48,1% dos casos foram submetidos à cirurgia combinada à quimioterapia como protocolo terapêutico. Considerando o tipo histológico, a maioria dos casos do tipo epitelial foi submetida a cirurgia combinada à quimioterapia (88,3%) e quimioterapia isolada (86,2%) (Tabela 3).

TABELA 3: CARACTERIZAÇÃO DO PADRÃO DE TRATAMENTO DOS CASOS HOSPITALARES DE CÂNCER OVARIANO NO BRASIL, SEGUNDO IDADE, ESTADIAMENTO E TIPO HISTOLÓGICO, BRASIL, 2007 A 2017.

VARIÁVEIS	PROTOCOLO TERAPÊUTICO						Total	*p-valor
	Nenhuma N(%)	Cirurgia N(%)	Radioterapia N(%)	Quimioterapia N(%)	Cirurgia+ Quimioterapia N(%)	Outros Protocolos N(%)		
IDADE								
>40 anos	165 (14,3)	1.575 (20,5)	24 (12,0)	971 (14,8)	1.475 (15,5)	304 (16,4)	4.514 (16,7)	<0,001
40-49 anos	167 (14,4)	1.463 (19,0)	31 (15,5)	1.157 (17,7)	1.937 (20,3)	373 (20,1)	5.128 (19,0)	
50-59 anos	257 (22,1)	1.849 (24,0)	54 (27,0)	1.736 (26,5)	2.809 (29,4)	478 (25,7)	7.183 (26,6)	
≥ 60 anos	569 (49,3)	2.819 (36,6)	91 (45,5)	2.684 (41,0)	3.315 (34,8)	698 (37,8)	10.176 (37,71)	
Total	1.158 (100,0)	7.706 (100,0)	200 (100,0)	6.548 (100,0)	9.536 (100,0)	1.853 (100,0)	27.001 (100,0)	
ESTADIAMENTO CLÍNICO								
estádio I	101 (19,7)	1.884 (54,0)	25 (22,5)	556 (12,1)	1.282 (18,2)	233 (20,5)	4.081 (24,1)	<0,001
estádio II	24 (4,6)	294 (8,4)	9 (8,1)	298 (6,5)	663 (9,4)	104 (9,2)	1.392 (8,2)	
estádio III	145 (28,0)	780 (22,3)	26 (23,4)	1.938 (42,1)	3.389 (48,1)	392 (34,6)	6.670 (39,5)	
estádio IV	245 (47,6)	535 (15,3)	51 (45,9)	1.805 (39,3)	1.719 (24,4)	405 (35,7)	4.760 (28,2)	
Total	515 (100,0)	3.493 (100,0)	111 (100,0)	4.597 (100,0)	7.053 (100,0)	1.134 (100,0)	16.903 (100,0)	
TIPO HISTOLÓGICO								
Epiteliais	832 (72,9)	6.144 (80,0)	175 (85,9)	5.637 (86,2)	8.420 (88,3)	1.555 (83,9)	22.763 (84,5)	<0,001
Cordão sexual	37 (3,2)	456 (5,9)	1 (0,5)	119 (1,8)	255 (2,7)	50 (2,7)	918 (3,4)	
Células germinativas	71 (6,2)	625 (8,1)	10 (5,0)	460 (7,0)	661 (6,9)	99 (5,3)	1.926 (7,1)	
Malignidade não-classificada	201 (18,5)	454 (5,9)	13 (6,5)	326 (5,0)	198 (2,1)	149 (8,0)	1.341 (5,0)	
Total	1.141 (100,0)	7.679 (100,0)	199 (100,0)	6.542 (100,0)	9.534 (100,0)	1.853 (100,0)	26.948 (100,0)	

*Teste qui-quadrado ou exato de Fisher; Missing por variável: Idade (0,9%), Estadiamento clínico (38,1%), tipo histológico (1,1%).

Dentre os casos de câncer de ovário que chegaram à instituição de referência sem diagnóstico e sem tratamento, observou-se que intervalo de tempo médio entre a 1ª consulta e o diagnóstico foi de 29 dias, variando de 0 a 3.291 dias. Observou-se que mais da metade dos casos (51,8%) levou até 30 dias para ser diagnosticado. Quanto ao estadiamento clínico, verificou-se que os estádios IIIB a IVB tiveram um tempo mediano de 26 dias, e o grupo dos estágios IA e IIA de 38 dias entre a consulta e o diagnóstico. Quanto ao protocolo terapêutico utilizado, o mais frequente foi a combinação de cirurgia e quimioterapia com tempo médio de 29 dias e a cirurgia com aproximadamente 33 dias (Tabela 4).

Concernente aos casos de câncer ovariano que chegaram às unidades de referência com diagnóstico e sem tratamento (Tabela 4), o tempo mediano entre o diagnóstico e início do tratamento foi de 47 dias. A frequência de casos que iniciou tratamento com mais de 60 dias foi de 48,0%. A mediana de tempo para o início do tratamento do grupo de estágio IIIB a IVB foi de 44 dias. Ressalta-se que 38,4% dos casos iniciaram o tratamento com mais de 60 dias após o diagnóstico, com significância estatística. Os casos submetidos à radioterapia como primeiro tratamento apresentaram o maior tempo mediano para o início do tratamento (105 dias), quando comparados à cirurgia (57 dias) e outros tratamentos (49 dias), com significância estatística ($p < 0,001$) (tabela 4).

TABELA 4- TEMPO (EM DIAS) E MEDIDAS DE TENDÊNCIA CENTRAL E DISPERSÃO ENTRE PRIMEIRA CONSULTA E DIAGNÓSTICO E ENTRE DIAGNÓSTICO E O INÍCIO DO TRATAMENTO SEGUNDO PRIMEIRA INTERVENÇÃO RECEBIDA, ESTADIAMENTO AO DIAGNÓSTICO E STATUS DE CHEGADA DO CASO À INSTITUIÇÃO DO REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER (RHC), BRASIL (2007-2017).

Intervalo de tempo (dias)	Estimativa	Total	Primeira intervenção					Estadiamento ao diagnóstico				
			Cirurgia	Quimioterapia	Radioterapia	Cirurgia+ Quimioterapia	Outros protocolos	p-valor	IA-IIA	IB-III A	IIIB-IVB	p-valor
		N=15.106	Sem diagnóstico e sem tratamento									
Entre primeira consulta e diagnóstico**	Média (DP)	48,1 (86,9)	53,9 (92,6)	49,4 (67,4)	42,2 (79,5)	45,5 (72,8)	47,8 (145,6)		54,9 (71,4)	45,5 (83,6)	41,9 (73,3)	
	Min-Máx	0-3291	0-3291	3-276	1-1385	1-2875	1-12875		1-1231	1-1396	1-1275	
	Mediana	29,0	33,0	28,0	24,0	29,0	26,0	<0,001†	38,0	28,0	26,0	<0,001†
	≤15 dias	4.833 (32,0)	1623 (30,2)	7 (28,0)	703 (35,6)	2043 (31,6)	307 (35,6)	<0,001§	723 (24,8)	348 (31,8)	1.945 (34,8)	<0,001§
	16-30 dias	2.994 (19,8)	919 (17,1)	8 (32,0)	443 (22,4)	1342 (20,8)	185 (21,4)		482 (16,5)	242 (22,1)	1.195 (21,4)	
	>30 dias	7.278 (48,2)	2815 (52,6)	10 (40,0)	831 (42,0)	3078 (47,6)	369 (43,0)		1.707 (58,6)	506 (46,1)	2.445 (43,8)	
		N=7.519	Com diagnóstico e sem tratamento									
Entre diagnóstico e início do tratamento	Média (DP)	94,2 (314,6)	110,0 (89,6)	268,7 (487,0)	91,0 (409,0)	75,2 (170,8)	109,1 (249,0)		111,00 (548,6)	103,2 (231,8)	83,4 (215,2)	
	Min-Máx	0-18.473	0-8584	1-2455	0-18473	0-4398	0-3114		0-18473	1-2.256	4.415	
	Mediana	47,0	57,0	105,0	42,0	45,0	49,0	<0,001†	61,0	47,0	44,0	<0,001†
	≤60 dias	4.500 (59,8)	764 (52,0)	32 (34,0)	1.863 (64,5)	1.366 (61,0)	378 (57,5)	<0,001§	610 (49,2)	406 (61,5)	1.823 (62,9)	<0,001§
	61-90 dias	1.076 (14,3)	170 (11,5)	9 (9,6)	424 (14,7)	364 (16,2)	100 (14,9)		224 (18,0)	96 (14,5)	425 (14,7)	
	>90 dias	1.943 (25,8)	537 (36,5)	53 (56,4)	605 (20,8)	511 (22,8)	183 (27,6)		407 (32,8)	158 (23,9)	650 (22,4)	

Abreviações: DP desvio padrão; Min mínimo; Máx máximo;

**Paciente que chegaram sem diagnóstico e sem tratamento na unidade de referência

† Teste de Kruskal-Wallis

§ Teste χ^2

Na análise da matriz de casos analíticos de câncer de ovário por UF informante, segundo a UF de residência (Tabela 5), observou-se que a proporção de casos residentes no próprio estado do RHC informante variou de 100,0% nos estados de Alagoas, Amapá e Roraima a 80,1% no Distrito Federal. (Tabela 5).

TABELA 5. MATRIZ DO NÚMERO ABSOLUTO DE CASOS ANALÍTICOS DE CÂNCER DE OVÁRIO NO BRASIL DE 2007 A 2017 SEGUNDO UF DO RHC INFORMANTE, UF DE RESIDÊNCIA E PROPORÇÃO DE CASOS RESIDENTES NA UF DE ATENDIMENTO.

UF do RHC informante	UF de residência dos casos																											BRASIL	Proporção de casos residentes na UF de atendimento (%)
	AC	AL	AM	AP	BA	CE	DF	ES	GO	MA	MG	MS	MT	PA	PB	PE	PI	PR	RJ	RN	RO	RR	RS	SC	SE	SP	TO		
AC	100	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	104	96,2
AL	0	517	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	517	100
AM	0	0	278	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	289	96,2
AP	0	0	0	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	100
BA	0	2	0	0	1574	1	0	0	1	0	0	0	0	1	2	8	2	0	1	0	0	0	0	0	3	3	0	1598	98,5
CE	0	0	1	0	2	1015	1	0	0	0	1	0	0	2	0	6	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1030	98,5
DF	0	0	0	1	3	1	137	0	25	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	171	80,1
ES	0	0	0	0	9	0	0	617	0	0	9	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	637	96,9
GO	0	0	0	0	0	0	2	0	81	0	2	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	90	90,0
MA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	629	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	634	99,2
MG	0	0	0	0	3	0	0	1	1	1	2850	0	0	1	2	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	3	0	2871	99,3
MS	0	2	0	0	1	2	0	0	1	0	2	284	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	0	4	0	302	94,0
MT	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	248	0	0	0	0	1	0	0	1	0	3	0	0	0	0	259	95,8
PA	0	0	0	4	0	0	0	0	0	5	0	0	0	514	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	524	98,1
PB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	634	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	635	99,8
PE	0	8	0	0	49	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3	1413	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1475	95,8
PI	0	0	0	0	0	0	1	0	0	51	0	0	0	2	0	0	375	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	429	87,4
PR	0	0	0	0	2	1	0	0	0	4	11	0	0	1	0	0	0	1793	1	0	2	0	3	21	0	6	0	1845	97,2
RJ	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	1916	0	0	0	0	0	0	2	0	1926	99,5
RN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	436	0	0	0	0	0	0	0	437	99,8
RO	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	140	0	0	0	0	0	0	142	98,6
RR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	20	100
RS	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2347	5	0	2	0	2360	99,4
SC	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0	0	0	1	0	25	0	0	0	0	0	6	1376	0	0	0	1412	97,5
SE	0	2	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	181	0	0	190	95,3
SP	2	1	5	1	9	1	11	2	46	6	127	27	23	13	0	3	0	5	12	0	20	0	2	8	1	6706	1	7032	95,4
TO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	1	12	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	199	225	88,4
Brasil	104	534	291	42	1656	1022	153	625	157	707	3004	324	274	557	642	1433	378	1830	1941	438	163	25	2362	1411	185	6727	205	27243	-

Nota: 167 casos (0,6%) a UF de residência foram missings.

Siglas: AC (Acre), AL (Alagoas), AM (Amazonas), AP (Amapá), BA (Bahia), CE (Ceará), DF (Distrito Federal), ES (Espírito Santo), GO (goiás), MA (Maranhão), MG (Minas Gerais), MS (Mato Grosso do Sul), MT (Mato Grosso), PA (Pará), PB (Paraíba), PE (Pernambuco), PI (Piauí), PR (Paraná), RJ (Rio de Janeiro), RN (Rio Grande do Norte), RO (Rondônia), RR (Roraima), RS (Rio Grande do Sul), SC (Santa Catarina), SE (Sergipe), TO (Tocantins).

7. DISCUSSÃO

A neoplasia ovariana é a mais letal dentre os tumores malignos ginecológicos. A sua letalidade está voltada principalmente por ser um câncer assintomático na fase inicial ou de sintomas inespecíficos de forma que a maioria dos casos estudados foram descobertos a partir da histologia do tumor primário, investigando outras condições de saúde. Assim, essa neoplasia geralmente é diagnosticada de forma tardia, mais frequentemente nos estágios III e IV da doença na população desse estudo. O tipo histológico mais comum é o epitelial e foram registrados mais casos na região Nordeste do Brasil (ARAGÃO et al., 2021; MOURA et al., 2018; FERLAY et al., 2021; PALMÉS FERRERA et al., 2017; ZHANG et al., 2019).

Os dados informados pelos RHCs já têm sido comumente utilizados em estudos realizados no país para diversos sítios primários como cólon e reto, colo uterino, tireóide, boca e laringe, dentre outros. Esses estudos buscaram caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos casos estudados e/ou identificar os fatores que estão associados ao atraso no tratamento e diagnóstico (BORGES et al., 2020; FERREIRA DA SILVA; FERREIRA DA SILVA; KOIFMAN, 2019; LIMA; VILLELA, 2021b; SILVA et al., 2022). Contudo, este é o primeiro estudo descrevendo os casos de câncer de ovário em âmbito nacional e os tempos de espera para diagnóstico e início do tratamento, utilizando as bases de dados do Registros Hospitalares de Câncer (RHC).

Nesse sentido, as bases de dados nacional do RHC mostrou um aumento no número de casos de câncer de ovário e proporções anuais de instituições com RHC informantes no Brasil do ano de 2007 a 2015 e um declínio nos anos subsequentes. A análise por regiões permitiu identificar oscilações no número de casos e RHCs informantes durante o período do estudo com tendência de declínio para os anos de 2016 e 2017. Essas variações podem ser explicadas pelo aumento do número de hospitais habilitados ou desabilitados no decorrer dos anos. Além disso, a redução dos números de casos pode ser decorrente da demora no envio das bases de dados das instituições (BORGES et al., 2020).

A região Sudeste apresentou a maior proporção de casos de câncer de ovário e apresentou quase metade dos casos do tipo epitelial observados no país

no período de recorte do estudo. Esse achado poderia ser explicado por ser uma região com melhores indicadores socioeconômicos e de assistência em saúde e RHCs habilitados. Isso poderia levar a uma melhor notificação dos casos, bem como resultaria em migração de pacientes de outros locais em busca de diagnósticos com maior agilidade e eficácia de tratamento (LIMA; VILLELA, 2021b; ZAIDEN et al., 2020).

Embora tenham sido observadas limitações nos registros de casos oncológicos, como a falta de preenchimento de algumas variáveis ou preenchimento de forma errônea e uma possível subnotificação dos casos, a base nacional RHC ainda tem sido muito útil para diagnósticos de relevância epidemiológica e como subsídio para o planejamento e gestão em saúde e identificação das necessidades em saúde da população mais vulnerável (BORGES et al., 2020; DRUMOND; SALLES; MACHADO, 2021; LUZ et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2021a).

O presente estudo mostrou que as neoplasias ovarianas ocorreram mais frequentemente na faixa etária acima de 50 anos em todas as regiões e Brasil, com exceção da região Norte, provavelmente devido à uma predominância da população feminina mais jovem, conseqüentemente mais assídua em serviços de saúde, com melhores condições financeiras favorecendo um diagnóstico mais precoce. Esses achados corroboram com as evidências da literatura que sugerem que a incidência de câncer de ovário é maior em idade avançada e que a taxa de mortalidade aumenta conforme idade (EKMANN-GADE et al., 2022; MACHADO et al. 2017; PAWELEC, 2019; POOLE; KONSTANTINOPOULOS; TERRY, 2016; ZHANG; ZHU, 2022; WEBB; JORDAN, 2016). Além disso, os casos analíticos de câncer de ovário ocorreram predominantemente da população de faixa etária igual ou maior a 60 anos, cor de pele não branca, estado civil sem companheiro, com escolaridade até o ensino fundamental, com histórico familiar de câncer e que chegou à instituição sem diagnóstico e sem tratamento.

Referente às características sociodemográficas, o estado conjugal sem companheiro foi mais frequente em todas as regiões, com exceção da região Sul. Esse resultado pode ser explicado pelo status de viuvez, considerando que

a maior frequência dos casos foi de mulheres com idade igual ou superior a 60 anos e que a expectativa de vida do sexo feminino no Brasil é maior do que do sexo masculino (IBGE, 2019). Um estudo de coorte realizado por Trudel-Fitzgerald e colaboradores (2019), nos Estados Unidos, verificou que as mulheres viúvas e isoladas socialmente estão em maior risco de desenvolver neoplasia ovarianas.

Um estudo de coorte retrospectiva, também realizado no mesmo país, apontou que o estado civil da paciente interfere no prognóstico, sendo que mulheres sem companheiros tem menor tempo de sobrevida quando comparadas às mulheres que possuem companheiros, pois, no ponto de vista social, estar acompanhado pode influenciar positivamente a lidar com o diagnóstico e tratamento (LUO et al., 2019). Gardner e colaboradores (2020) também elucidaram sobre o estado civil como um importante fator para o curso da doença, afirmando ainda que mulheres casadas apresentam maior sobrevida quando diagnosticadas em estágios iniciais e com acesso ao tratamento adequado (GARDNER et al., 2020).

Mais da metade das mulheres apresentou escolaridade até ensino fundamental. Um estudo realizado na Dinamarca, mostrou que a taxa de incidência de tumores ovarianos é maior em mulheres com baixo nível educacional, referindo ainda que a escolaridade é um indicador de condições socioeconômicas e que reflete diretamente nas condições de saúde (BAANDRUP et al., 2021). Weiderpass e colaboradores (2014) realizaram um estudo de caso-controle na Suécia, observando que mulheres com baixa escolaridade apresentavam diagnóstico em um estágio mais avançado. Os autores afirmaram que apesar dos sintomas na fase inicial do câncer serem ausentes ou inespecíficos, na maioria dos casos, as mulheres com maior escolaridade podem ser mais atentas aos sintomas e procurarem atendimento com mais agilidade (WEIDERPASS et al., 2014).

Embora o presente estudo tenha apresentado maior frequência do câncer de ovário em quem negou histórico familiar de câncer a nível Brasil, a teoria de que a existência de um histórico familiar de câncer aumenta a probabilidade de desenvolvimento de câncer ovariano é um fator bem consolidado na literatura

(ARAGÃO et al., 2021; BURANELLO et al., 2021; COURTNEY et al., 2020; MOURA et al., 2018; LIAO et al., 2020; TORRE et al., 2018). Os fatores genéticos são um dos principais contribuintes para o risco dessa neoplasia, de modo que existem evidências de que 10 a 15% das mulheres diagnosticadas com câncer de ovário apresentam histórico familiar de câncer, com destaque para o aumento do risco para 50% quando um parente de primeiro grau é acometido pela doença (LIAO et al., 2020; TORRE et al., 2018). Infelizmente, o elevado percentual de perdas (*missings*), observados na variável “histórico familiar de câncer” no presente estudo, limitou as análises desse fator.

No presente estudo observa-se que mais da metade dos casos de câncer de ovário chegaram aos centros especializados com diagnóstico em estádios III e IV. Dentre muitos fatores, esses resultados poderiam ser explicados pelo fato de que embora existam métodos diagnósticos específicos e confiáveis que possam ser realizados em todas as mulheres para detecção precoce dessa neoplasia, como os marcadores tumorais e exames de imagens, ainda não existe um programa de rastreamento disponível para a rede básica de saúde devido ao seu custo elevado e por não ter sido comprovada a sua eficácia para o rastreamento em mulheres assintomáticas (OLIVEIRA; OLIVEIRA; ARAUJO, 2016; OLIVEIRA et al., 2021; PALMÉS FERRERA et al., 2017).

O tipo histológico da neoplasia ovariana mais frequente entre os casos foram os epiteliais, representando cerca de 90% dos carcinomas de ovário, corroborando com outros estudos realizados na Europa no ano de 2016, que verificaram que mulheres acima de 40 anos apresentaram mais de 90% de tumores epiteliais e que o risco da doença aumenta com a idade (BRETT M. et al., 2017). Ferreira e colaboradores (2012) realizaram um estudo de coorte com mulheres atendidas entre 1993 e 2008 e seguidas até 2010, e observaram que a maior parte dos casos tiveram diagnóstico de câncer epitelial do tipo seroso (80,0%) (FERREIRA et al., 2012). Lheureux e colaboradores (2019) realizaram um estudo controlado randomizado com 200 mil mulheres avaliando a triagem multimodal anual de antígeno sérico de câncer. O estudo apresentou que 75% das mulheres apresentaram carcinoma epitelial.

De acordo com estudos sobre mortalidade de neoplasia ovariana, a região

do Sudeste e Sul apresentam maior taxa de mortalidade em mulheres de idade mais avançada. Meira e colaboradores (2019) realizaram um estudo ecológico entre 1980 e 2014 e verificaram o maior risco de mortalidade por câncer de ovário na população da região Sul e Sudeste. Pinto (2019) encontrou resultados semelhantes a respeito das duas regiões, com magnitudes de taxas de mortalidade variando de 7,12 para região Sul a 6,40 para região Sudeste a cada 100 mil habitantes. Os achados podem estar relacionados à dinâmica demográfica da região, a qual é composta por uma população mais envelhecida, aumentando assim o risco de adoecimento por doenças não transmissíveis e de diagnóstico em estágios mais avançados (MEIRA et al., 2019; PINTO, 2019). No que concerne ao estado de São Paulo, localizado na região Sudeste, observou-se a maior frequência de casos de tumor maligno ovariano, quando comparado a todos os outros estados do país. Esse resultado pode ser explicado pelo tamanho populacional do estado, bem como por residir o maior número de hospitais habilitados em oncologia, podendo influenciar diretamente nos casos reportados (INCA, 2022).

Os casos analíticos de câncer de ovário foram predominantemente encaminhados por serviços do Sistema Único de Saúde (SUS). Esse achado pode ser explicado por um estudo que apontou que 71,1% da população brasileira (BVS, 2022) e quase 10 milhões dos procedimentos e tratamentos para câncer foram realizados pelo SUS (MENDES; BITTAR, 2014). Existem evidências no Brasil de que muitos pacientes que possuem planos privados recorrem ao tratamento oncológico em serviços públicos, devido ao tempo de espera para receber assistência médica e aos entraves burocráticos dos planos de saúde (MIGOWSKI et al., 2019; INCA, 2010). Apesar disso, a maior cobertura dos casos reportados pelos RHCs dos centros especializados em oncologia ainda é feita pelo SUS, tendo em vista que para instituições privadas de saúde não é obrigatório o envio dessas informações (INCA, 2010).

No que diz respeito ao tratamento ofertado às pacientes, ele pode ser curativo ou paliativo (GOMES; OTHERO, 2016). Nos centros de tratamento oncológicos habilitados pelo INCA, o protocolo terapêutico recomendado depende de muitos fatores clínicos e patológicos, como a condição funcional da paciente, idade, histologia do tumor, estadiamento da doença e tempo hábil entre

diagnóstico e início de tratamento (INCA, 2011; OMS, 2012; OMS, 2019). Nesse sentido, no presente estudo, a cirurgia combinada à quimioterapia e cirurgia isolada foram os tratamentos mais frequentes, principalmente para os estadiamentos III e IV. A cirurgia foi o tratamento mais adotado para o estadiamento I. Assim, os protocolos terapêuticos adotados corroboram com as recomendações do Ministério da Saúde e estudos nacionais e internacionais de que a cirurgia e quimioterapia isoladas ou combinadas são os métodos terapêuticos mais indicados para o câncer de ovário (DE LA GUÍA, 2016; KENGSAKUL et al., 2022; LHEUREUX et al., 2015; NOUGARET et al., 2022).

Um estudo de coorte realizado entre abril de 2017 a março de 2020 na Sérvia apresentou que o protocolo terapêutico mais utilizado para a faixa etária de 60 anos ou mais foi a cirurgia combinada com a quimioterapia com seis ciclos pós-cirúrgicos (CONIC et al., 2022). Uma revisão sistemática mostrou que o protocolo terapêutico mais utilizado para mulheres no estágio II a IV foi a cirurgia combinada com quimioterapia, e no estágio III a IV foi recomendada a cirurgia citorrredutora primária e quimioterapia neoadjuvante (WRIGHT et al., 2016). Um estudo experimental realizado por Cowan e colaboradores (2021) observou que uso da quimioterapia após intervenção cirúrgica é eficaz, principalmente em casos recorrentes (COWAN et al., 2021). Para os casos que apresentam maior risco operatório, a quimioterapia neoadjuvante isolada deve ser prioritária (WRIGHT et al., 2016). Batista e colaboradores (2022) identificaram que para neoplasias em estágio III de câncer de ovário, a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica após a realização da quimioterapia neoadjuvante e da cirurgia citorrredutora era o protocolo terapêutico mais seguro e eficaz (BATISTA et al., 2022).

No presente estudo, o tempo mediano entre a primeira consulta e o diagnóstico dos casos que chegaram ao hospital de referência sem diagnóstico e sem tratamento foi de 29 dias. Porém, a maior proporção dos diagnósticos ocorreu com mais de 30 dias. A Lei nº 13.896, de 30 de outubro de 2019, que estabelece que em caso de hipótese diagnóstica de câncer maligno, os exames necessários para a elucidação devem ser realizados num prazo máximo de 30 dias (BRASIL, 2019). Contudo, o período analisado neste estudo ocorreu antes da publicação dessa lei.

Para fins de comparação, um estudo do tipo descritivo nos Estados Unidos com mulheres com câncer epitelial em estágio II a IV observou que o tempo mediano entre consulta no centro especializado e o diagnóstico foi de até 40 dias (HUEPENBECKER et al., 202). No presente estudo, a maior proporção de diagnóstico ocorreu 30 dias após a primeira consulta em centro especializado, o que sugere a existência de falhas na assistência de saúde para o diagnóstico precoce do câncer de ovário, provavelmente devido à sintomatologia inespecífica dessa neoplasia e à dificuldade de acesso aos exames com essa finalidade.

Existem evidências de que a demora para a realização do diagnóstico e para o início do tratamento está relacionada à dificuldade de acesso aos exames indicados para essa finalidade e para a definição do protocolo terapêutico mais recomendado, bem como a demora para buscar um atendimento hospitalar e iniciar o processo terapêutico (BATISTA et al., 2022; LE CAMPION et al., 2016).

Neste estudo, as mulheres que chegaram às instituições do RHC sem tratamento apresentaram um tempo mediano de 47 dias para início do tratamento após o diagnóstico, e 60% delas apresentaram um intervalo menor do que 60 dias para o início de tratamento. Mais da metade dos casos tratados antes dos 60 dias após o diagnóstico, tiveram como primeira medida terapêutica a radioterapia (64,5%) e a cirurgia combinada com a quimioterapia (61,0%). A radioterapia constitui-se de um tratamento localizado que objetiva destruir as células tumorais da região comprometida, mas é pouco seletiva. Embora a radioterapia não seja a mais recomendada segundo as principais diretrizes internacionais, ainda não há argumentos suficientes para dizer que esse tratamento não seja eficaz para os casos de câncer de ovário (BIANCHI et al., 2011).

Dentre os casos que chegaram ao centro de saúde com diagnóstico e sem tratamento, 61,5% dos casos que tiveram o diagnóstico do estágio IIIB-IVB iniciaram o tratamento em até 60 dias. Esse resultado pode ser explicado pela vigência da Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, que determina o direito de receber o primeiro tratamento pelo SUS em até 60 dias, bem como pela necessidade do início do tratamento com maior antecedência possível, em

virtude da alta taxa de mortalidade por câncer de ovário, principalmente em estádios mais avançados da neoplasia (BRASIL, 2012; SANTOS et al., 2020).

A comparação do número de casos segundo o estado de residência e do RHC informante dos casos de câncer de ovário mostrou que no presente estudo houve pouco fluxo interestadual, sendo a maioria dos casos tratados no mesmo local de residência. No entanto, observou-se que o Distrito Federal foi o Estado com maior fluxo migratório para buscar atendimento no estado de Goiás. Contudo, 80% dos casos foram tratados ainda dentro do Distrito Federal. A migração para Goiás provavelmente se deve à busca de um atendimento oncológico específico de referência e por ser o estado mais próximo do Distrito Federal, considerando que as pacientes podem ser naturais ou terem vínculo familiar neste local. Outro estudo realizado sobre câncer de cavidade oral e faringe na região Norte demonstrou que a proporção de casos residentes no estado de tratamento variou de 83,7% a 96,1% (SILVA, 2022). Outro estudo sobre câncer de tireóide identificou uma proporção de residentes no estado do RHC informante de 11% em Goiás a 99,7% em Sergipe, porém, essa não representa a realidade do país devido ao não envio da base de dados do principal hospital oncológico da cidade de Goiânia (BORGES, 2020).

Destaca-se que os resultados deste estudo devem ser observados com cautela em função das limitações provenientes principalmente de dados faltantes de algumas variáveis e dos sub-registros de casos. Outra limitação pertinente foi o fato de que entre os casos diagnosticados no estado de São Paulo, embora seja um dos estados que apresentam melhor qualidade de preenchimento das bases de dados, existem informações que não são enviadas para o RHC, como por exemplo variável “mais de um tumor primário”, limitando a realização de uma análise precisa dos casos de tumor primário diagnosticados no Brasil.

Ressalta-se que no período de estudo ainda não havia sido sancionada a lei N.º 13.896, de 30 de outubro de 2020, que estipula o prazo de até 30 dias para diagnóstico de neoplasias. Deste modo, estudos futuros são necessários para verificar a adequação dos hospitais oncológicos, das Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Referência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) à nova Lei

sancionada. Outra limitação foi a escassez de estudos brasileiros com base nas informações dos RHCs e sobre a investigação do câncer de ovário, dificultando a comparação dos resultados.

No entanto, apesar das limitações existentes, este é o primeiro estudo de abrangência nacional que avaliou o perfil clínico-epidemiológico dos casos de câncer de ovário diagnosticados e informados no sistema integrador do RHC do país, analisando também as informações sobre o diagnóstico e os tempos de espera para o tratamento no Brasil e suas Regiões. Dessa forma, o estudo fornece subsídios para que medidas de saúde pública possam ser implementadas. Ademais, são necessários estudos futuros para se verificar o prognóstico, sobrevida e fatores risco para o óbito das neoplasias ovarianas segundo o estadiamento e os tratamentos ofertados no Brasil.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo permitiu apresentar o perfil clínico-epidemiológico de câncer de ovário no Brasil e suas regiões. O perfil dos casos atendidos nas regiões do Brasil varia conforme a localidade, com influências principalmente pela heterogeneidade de aspectos sociodemográficos e de acesso aos serviços em saúde. Observou-se que a maioria dos casos são em idosos, de cor de pele não branca, provindos do Sistema Único de Saúde e diagnosticados em estádios mais avançados da doença. Predominante, observou-se que o tipo histológico mais frequente foi do tipo epitelial e que o tempo mediano para a realização do diagnóstico foi de 29 dias e início de tratamento foi de até 47 dias.

Foi observada a importância dos serviços especializados em oncologia nos Estados para o acesso da população, reafirmada que quase totalidade dos casos tiveram atendimento e tratamento em seus locais de moradia. O estudo foi realizado antes da normatização a respeito do prazo de 30 dias para diagnóstico oncológico, por isso, mais da metade dos casos obtiveram o diagnóstico com um tempo superior a esse prazo, embora a mediana tenha sido dentro do estipulado pela lei N.º 13.896, de 30 de outubro de 2020.

Considera-se que esses achados podem contribuir para a avaliação do plano de atenção oncológica aos indivíduos, assim como reforça a importância de um preenchimento adequado dos dados e aprimoramento da qualidade das informações repassadas dentro dos prazos estabelecidos.

9. REFERÊNCIAS

ADVANCED OVARIAN CANCER TRIALISTS' GROUP et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. **British Journal of Cancer**, v. 78, n. 11, p. 1479–1487, dez. 1998.

AHMED, F. Y. et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 14, n. 11, p. 2968–2975, nov. 1996.

AKAHIRA, J.-I. et al. Prognostic Factors of Stage IV Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Retrospective Study. **Gynecologic Oncology**, v. 81, n. 3, p. 398–403, jun. 2001.

AKHMEDKHANOV, A. et al. Aspirin and Epithelial Ovarian Cancer. **Preventive Medicine**, v. 33, n. 6, p. 682–687, dez. 2001.

ALETTI, G. D. et al. Is time to chemotherapy a determinant of prognosis in advanced-stage ovarian cancer? **Gynecologic Oncology**, v. 104, n. 1, p. 212–216, jan. 2007.

ALLEMANI, C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **The Lancet**, v. 391, n. 10125, p. 1023–1075, mar. 2018.

ARAGÃO, J. A. et al. Epidemiologia e fatores de risco associados ao câncer de ovário: uma revisão integrativa. In: Saúde da Mulher e do Recém-Nascido: políticas, programas e assistência multidisciplinar, p. 164–179.

ARIAN-SCHAD, K. S. et al. Radiation therapy in stage III ovarian cancer following surgery and chemotherapy: Prognostic factors, patterns of relapse, and toxicity: A preliminary report. **Gynecologic Oncology**, v. 39, n. 1, p. 47–55, out. 1990.

AUERSPERG, N. et al. Characterization of cultured human ovarian surface epithelial cells: phenotypic plasticity and premalignant changes. **Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology**, v. 71, n. 4, p. 510–518, out. 1994.

BAANDRUP, L. et al. Borderline ovarian tumors in Denmark 1997-2018: Time trends in incidence by histology, age and educational level. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 100, n. 3, p. 436–443, 2021.

BAEK, S.-J. et al. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 19, n. 4, p. 223, 2008.

BANKHEAD, C. R.; KEHOE, S. T.; AUSTOKER, J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 112, n. 7, p. 857–865, jul. 2005.

BASSUKAS, I. D. Comparative Gompertzian analysis of alterations of tumor growth patterns. **Cancer Research**, v. 54, n. 16, p. 4385–4392, 15 ago. 1994.

BAST, R. C. et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. **Journal of Clinical Investigation**, v. 68, n. 5, p. 1331–1337, 1 nov. 1981.

BAST, R. C. et al. CA 125: the past and the future. **The International Journal of Biological Markers**, v. 13, n. 4, p. 179–187, dez. 1998.

BAST, R. C. et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. **Journal of Clinical Investigation**, v. 68, n. 5, p. 1331–1337, 1 nov. 1981.

BATISTA, T. P. et al. A phase 2 trial of short-course Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC) at interval cytoreductive surgery (iCRS) for advanced ovarian cancer. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 49, e20223135, p.1-12, 2022.

BENTIVEGNA, E. et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. **Fertility and Sterility**, v. 104, n. 5, p. 1319–1324, nov. 2015.

BEREK, J. S. et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 143, p. 59–78, out. 2018.

BIANCHI G, B. et al. El papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de ovario: revisión de la literatura. **Revista chilena de obstetricia y ginecología**, v. 76, n. 5, p. 365–375, 2011.

Biblioteca virtual em saúde. 71% dos brasileiros têm os serviços públicos de saúde como referência. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/71-dos-brasileiros-tem-os-servicos-publicos-de-saude-como-referencia/>>. Acesso em: janeiro de 2023

BOOKMAN, M. A. et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 27, n. 9, p. 1419–1425, 20 mar. 2009.

BOOTH, M.; BERAL, V.; SMITH, P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. **British Journal of Cancer**, v. 60, n. 4, p. 592–598, out. 1989.

BORGES, A. K. DA M. et al. Câncer de tireoide no Brasil: estudo descritivo dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2000-2016*. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 4, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria conjunta nº 01 de 07 de janeiro de 2019**. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 458, de 21 de maio de 2012**. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. **Lei nº 13.896, de 30 de outubro de 2019**. Altera a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, para que os exames relacionados ao diagnóstico de neoplasia maligna sejam realizados no prazo de 30 (trinta) dias [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2012.

BRASIL. **Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012**. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia**. Brasília, 2014.

BRAYMAN, M.; THATHIAH, A.; CARSON, D. D. MUC1: a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia. **Reproductive biology and endocrinology: RB&E**, v. 2, p. 4, 7 jan. 2004.

BRETT M., R. et al. Epidemiology of ovarian cancer: a review. **Cancer Biology & Medicine**, v. 14, n. 1, p. 9–32, 2017.

BRISTOW, R. E. et al. Survival Impact of Surgical Cytoreduction in Stage IV Epithelial Ovarian Cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 72, n. 3, p. 278–287, mar. 1999.

BULUN, S. E. Endometriosis. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 3, p. 268–279, 15 jan. 2009.

BURANELLO, M. C. et al. Histórico familiar para câncer de mama em mulheres: estudo populacional em Uberaba (MG) utilizando o Family History Screen-7. **Saúde em Debate**, v. 45, n. 130, p. 681–690, 2021.

CANIS, M. et al. Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masses: a 12-year experience with long-term follow-up. **Obstetrics and Gynecology**, v. 83, n. 5 Pt 1, p. 707–712, maio 1994.

CANNISTRA, S. A. Cancer of the Ovary. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 24, p. 2519–2529, 9 dez. 2004.

CASAGRANDE, J. "INCESSANT OVULATION" AND OVARIAN CANCER. **The Lancet**, v. 314, n. 8135, p. 170–173, jul. 1979.

CHAN, W.-Y. et al. Bcl-2 and p53 Protein Expression, Apoptosis, and p53 Mutation in Human Epithelial Ovarian Cancers. **The American Journal of Pathology**, v. 156, n. 2, p. 409–417, fev. 2000.

CHEN, V. W. et al. Pathology and classification of ovarian tumors. **Cancer**, v. 97, n. S10, p. 2631–2642, 15 maio 2003.

CHI, D. S. et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. **Cancer**, v. 106, n. 9, p. 1933–1939, 1 maio 2006.

CHIAFFARINO, F. et al. Breastfeeding and the risk of epithelial ovarian cancer in an Italian population. **Gynecologic Oncology**, v. 98, n. 2, p. 304–308, ago. 2005.

COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF OVARIAN CANCER. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. **The Lancet**, v. 371, n. 9609, p. 303–314, jan. 2008.

COLOMBO, N. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 21, p. v23–v30, maio 2010.

COURTNEY, E. et al. Biallelic NF1 inactivation in high grade serous ovarian cancers from patients with neurofibromatosis type 1. **Familial Cancer**, v. 19, n. 4, p. 353–358, 2020.

COWAN, M. et al. Efficacy and safety of tivozanib in recurrent, platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, an NCCN phase II trial. **Gynecologic Oncology**, v. 163, n. 1, p. 57–63, 2021.

CRAMER, D. W. Conditions Associated with Antibodies Against the Tumor-Associated Antigen MUC1 and Their Relationship to Risk for Ovarian Cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 14, n. 5, p. 1125–1131, 1 maio 2005.

CRAMER, D. W. et al. The Association Between Talc Use and Ovarian Cancer: A Retrospective Case–Control Study in Two US States. **Epidemiology**, v. 27, n. 3, p. 334–346, maio 2016.

CRAMER, D. W.; WELCH, W. R. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 71, n. 4, p. 717–721, out. 1983.

DANFORTH, K. N. et al. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. **British Journal of Cancer**, v. 96, n. 1, p. 151–156, jan. 2007.

DE LA GUÍA, G. D. Manejo quirúrgico del cáncer epitelial de ovario: Guía de práctica clínica de la Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos (ASCGO). **Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología**, v. 67, n. 2, p. 120, 30 jun. 2016.

DE VARGAS WOLFGRAMM, E. et al. Histological profile and age at diagnosis of breast and ovarian tumors: A register-based study in Espirito Santo, Brazil. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 1, n. 2, p. 353–358, mar. 2013.

DERCHAIN, S. F. M.; DUARTE-FRANCO, E.; SARIAN, L. O. Panorama atual e perspectivas em relação ao diagnóstico precoce do câncer de ovário. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 4, p. 159–163, abr. 2009.

DOMCHEK, S. M. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. **JAMA**, v. 304, n. 9, p. 967–975, 1 set. 2010.

DORGAN, J. F. et al. The relation of reported alcohol ingestion to plasma levels of estrogens and androgens in premenopausal women (Maryland, United States). **Cancer Causes & Control**, v. 5, n. 1, p. 53–60, jan. 1994.

DRUMOND, E. DE F.; SALLES, P. G. DE O.; MACHADO, C. J. O que dizem as informações sobre mortalidade dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) em hospital de referência de Minas Gerais, 2016-2017. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 29, n. 4, p. 585-594, 2021.

DU BOIS, A. et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). **Cancer**, v. 115, n. 6, p. 1234–1244, 15 mar. 2009.

EITAN, R. et al. The clinical significance of malignant pleural effusions in patients with optimally debulked ovarian carcinoma. **Cancer**, v. 103, n. 7, p. 1397–1401, 22 fev. 2005.

EKMANN-GADE, A. W. et al. Incidence, treatment, and survival trends in older versus younger women with epithelial ovarian cancer from 2005 to 2018: A nationwide Danish study. **Gynecologic Oncology**, v. 164, n. 1, p. 120–128, 2022.

ELIES, A. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 18, n. 6, p. 555–566, 3 jun. 2018.

Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. **International Journal of Epidemiology**, v. 18, n. 3, p. 538–545, set. 1989.

FATHALLA, M. F. INCESSANT OVULATION—A FACTOR IN OVARIAN NEOPLASIA ? **The Lancet**, v. 298, n. 7716, p. 163, jul. 1971.

FAUSER, B. C. J. M. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. **Fertility and Sterility**, v. 97, n. 1, p. 28- 38.e25, jan. 2012.

FERLAY, J. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International Journal of Cancer**, v. 149, n. 4, p. 778–789, 2021.

FERRANTE, L. et al. Parameter Estimation in a Gompertzian Stochastic Model for Tumor Growth. **Biometrics**, v. 56, n. 4, p. 1076–1081, dez. 2000.

FERREIRA, P. A. R. et al. Carcinoma de ovário seroso e não seroso: tipo histológico em relação ao grau de diferenciação e prognóstico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 5, p. 196–202, 2012.

FERREIRA DA SILVA, I.; FERREIRA DA SILVA, I.; KOIFMAN, R. J. Cervical Cancer Treatment Delays and Associated Factors in a Cohort of Women From a Developing Country. **Journal of Global Oncology**, n. 5, p. 1–11, dez. 2019.

FLEMING, N. D. et al. Factors associated with response to neoadjuvant chemotherapy in advanced stage ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 162, n. 1, p. 65–71, 2021.

FOTOPOULOU, C. et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 213, p. 123–139, jun. 2017.

FRANCO, E. L.; DUARTE-FRANCO, E.; ROHAN, T. E. Evidence-based policy recommendations on cancer screening and prevention. **Cancer Detection and Prevention**, v. 26, n. 5, p. 350–361, 2002.

GARDNER, A. B. et al. Relationship status and other demographic influences on survival in patients with ovarian cancer. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 30, n. 12, p. 1922–1927, 2020.

GENKINGER, J. M. et al. Alcohol intake and ovarian cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies. **British Journal of Cancer**, v. 94, n. 5, p. 757–762, mar. 2006.

GIERACH, G. L.; MODUGNO, F.; NESS, R. B. Relations of Gestational Length and Timing and Type of Incomplete Pregnancy to Ovarian Cancer Risk. **American Journal of Epidemiology**, v. 161, n. 5, p. 452–461, 1 mar. 2005.

GOMES, A. L. Z.; OTHERO, M. B. Cuidados paliativos. **Estudos Avançados**, v. 30, n. 88, p. 155–166, dez. 2016.

GOMES, H.M.S. et al. Gastos do sistema público de saúde com tratamento em oncologia. **Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**, v.18, n.2, p.74-89, 2021.

GRANBERG, S.; WIKLAND, M.; JANSSON, I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: Criteria to be used for ultrasound evaluation. **Gynecologic Oncology**, v. 35, n. 2, p. 139–144, nov. 1989.

HANKINSON, S. E. et al. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. **Obstetrics and Gynecology**, v. 80, n. 4, p. 708–714, out. 1992.

HANKINSON, S. E. et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. **Cancer**, v. 76, n. 2, p. 284–290, 15 jul. 1995.

HARTER, P. et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 17, n. 6, p. 1238–1244, 2007.

HAWARDEN, A. et al. Factors determining ultra-short-term survival and the commencement of active treatment in high-grade serous ovarian cancer: a case comparison study. **BMC Cancer**, v. 21, n. 1, p. 378, 2021.

HEINTZ, A. et al. Carcinoma of the Ovary. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 95, p. S161–S192, nov. 2006a.

HEINTZ, A. et al. Carcinoma of the Ovary. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 95, p. S161–S192, nov. 2006b.

HELLER, D. S. et al. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 29, n. 5, p. 435–439, maio 1996.

HELZLSOUER, K. J. et al. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. **JAMA**, v. 274, n. 24, p. 1926–1930, 27 dez. 1995.

HOLSCHNEIDER, C. H.; BEREK, J. S. Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. p. 8, [s.d.].

HUANG, L. et al. Improved survival time: What can survival cure models tell us about population-based survival improvements in late-stage colorectal, ovarian, and testicular cancer? **Cancer**, v. 112, n. 10, p. 2289–2300, 15 maio 2008.

HUANG, Z. et al. Contraceptive methods and ovarian cancer risk among Chinese women: A report from the Shanghai Women's Health Study: Contraceptive methods and ovarian cancer risk. **International Journal of Cancer**, v. 137, n. 3, p. 607–614, 1 ago. 2015.

HUEPENBECKER, S. P. et al. Factors impacting the time to ovarian cancer diagnosis based on classic symptom presentation in the United States. **Cancer**, v. 127, n. 22, p. 4151–4160, 2021.

INCA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. – Rio de Janeiro : Inca, 2011.

INCA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, – Rio de Janeiro : INCA, 2019.

INCA. **Perfil da assistência oncológica no Brasil entre 2012 e 2016 – Rio de Janeiro** : **INCA**, **2019**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo-vigilancia-do-cancer-n7-2020.pdf>. Acesso: 06 dez 2022.

INCA. **Novo rol de procedimentos da ANS amplia a cobertura da rede privada para a atenção oncológica e pode impactar o SUS entre o Público e o Privado.** Rede Câncer [Internet]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/rede_cancer_11.pdf. Acesso: 31 out 2022.

INCA. **Registros hospitalares de câncer- planejamento e gestão.** Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva,- Rio de Janeiro: INCA, 2010.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (ED.). **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 91, Combined Estrogen-Progestogen contraceptives and combined Estrogen-Progestogen menopausal therapy: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 7 - 14 June 2005.** Lyon: IARC, 2007.

IP, S. et al. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. **Breastfeeding Medicine: The Official Journal of the Academy of Breastfeeding Medicine**, v. 4 Suppl 1, p. S17-30, out. 2009.

JORDAN, S. J. et al. Breast-feeding and risk of epithelial ovarian cancer. **Cancer Causes & Control**, v. 23, n. 6, p. 919–927, jun. 2012.

KENGSAKUL, M. et al. Factors predicting postoperative morbidity after cytoreductive surgery for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 33, n. 4, p. 1-14, 2022.

KETABI, Z. et al. Ovarian cancer linked to lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. **Gynecologic Oncology**, v. 121, n. 3, p. 462–465, jun. 2011.

KONISHI, I.; KURODA, H.; MANDAI, M. Review: Gonadotropins and Development of Ovarian Cancer. **Oncology**, v. 57, n. Suppl. 2, p. 45–48, 1999.

KOSHIYAMA, M.; MATSUMURA, N.; KONISHI, I. Recent Concepts of Ovarian Carcinogenesis: Type I and Type II. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–11, 2014.

KURMAN, R. J. et al. Papillary Tubal Hyperplasia: The Putative Precursor of Ovarian Atypical Proliferative (Borderline) Serous Tumors, Noninvasive Implants, and Endosalpingiosis. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 35, n. 11, p. 1605–1614, nov. 2011.

KURMAN, R. J.; SHIH, I.-M. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 34, n. 3, p. 433–443, mar. 2010.

KURMAN, R. J.; SHIH, I.-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. **Human Pathology**, v. 42, n. 7, p. 918–931, jul. 2011.

KUROKI, L.; GUNTUPALLI, S. R. Treatment of epithelial ovarian cancer. **BMJ**, p. m3773, 9 nov. 2020.

KYRGIUO, M. et al. Survival Benefits With Diverse Chemotherapy Regimens for Ovarian Cancer: Meta-analysis of Multiple Treatments. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 22, p. 1655–1663, 15 nov. 2006.

LAKHANI, S. R. et al. Pathology of Ovarian Cancers in **BRCA1** and **BRCA2** Carriers. **Clinical Cancer Research**, v. 10, n. 7, p. 2473–2481, 1 abr. 2004.

LAMBERT, H. E. et al. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 8, n. 4, p. 327–333, abr. 1997.

LANGSETH, H. et al. Asbestos fibers in ovarian tissue from Norwegian pulp and paper workers. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 17, n. 1, p. 44–49, jan. 2007.

LANGSETH, H. et al. Perineal use of talc and risk of ovarian cancer. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 62, n. 4, p. 358–360, 1 abr. 2008.

LARSSON, S. C.; ORSINI, N.; WOLK, A. Milk, milk products and lactose intake and ovarian cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies. **International Journal of Cancer**, v. 118, n. 2, p. 431–441, 15 jan. 2006.

LE CAMPION, A. C. O. V. et al. Caracterização do atraso no diagnóstico do câncer de boca e orofaringe em dois centros de referência. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 24, n. 2, p. 178–184, 2016.

LEE, Y. et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. **The Journal of Pathology**, v. 211, n. 1, p. 26–35, jan. 2007.

LHEUREUX, S. et al. Ovarian cancer treatment: The end of empiricism? **Cancer**, v. 121, n. 18, p. 3203–3211, 15 set. 2015.

LHEUREUX, S. et al. Epithelial ovarian cancer. **The Lancet**, v. 393, n. 10177, p. 1240–1253, 2019.

LI, J. et al. Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. **Modern Pathology**, v. 24, n. 11, p. 1488–1499, nov. 2011.

LI, Q. et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. **Gynecologic Oncology**, v. 135, n. 1, p. 90–94, out. 2014.

LIAO, Y. et al. Case report: Analysis of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in a hereditary ovarian cancer family. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 37, n. 6, p. 1489–1495, 2020.

LIMA, M. A. N.; VILLELA, D. A. M. Fatores sociodemográficos e clínicos associados ao tempo para o início do tratamento de câncer de cólon e reto no Brasil, 2006-2015. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 5, p. e00214919, 2021.

LUIZ, B. M. et al. Estudo Epidemiológico de Pacientes com Tumor de Ovário no Município de Jundiaí no Período de Junho de 2001 a Junho de 2006. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 3, p. 247–253, 30 set. 2009.

LUO, P. et al. Influence of marital status on overall survival in patients with ovarian serous carcinoma: finding from the surveillance epidemiology and end results (SEER) database. **Journal of Ovarian Research**, v. 12, n. 1, p. 126, 2019.

LUZ, C. M. DA et al. Completude das informações do registro hospitalar de câncer em um hospital de Florianópolis. **ABCS Health Sciences**, v. 42, n. 2, 2017.

MACHADO, C. C.; BRANDÃO, C. A.; ANSCHAU, F. Câncer de Ovário Ovarian Cancer. **Acta médica**, v.38, n.7, p. 1-7, 2017.

MAINES-BANDIERA, S. L.; AUERSPERG, N. Increased E-Cadherin Expression in Ovarian Surface Epithelium: An Early Step In Metaplasia and Dysplasia? **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 16, n. 3, p. 250–255, jul. 1997.

MALANDER, S. et al. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations. **European Journal of Cancer**, v. 40, n. 3, p. 422–428, fev. 2004.

MALVEZZI, M. et al. Global trends and predictions in ovarian cancer mortality. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 11, p. 2017–2025, nov. 2016.

MARKMAN, M. et al. Single agent carboplatin versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: Final survival results of a SWOG (S0200) phase 3 randomized trial. **Gynecologic Oncology**, v. 116, n. 3, p. 323–325, mar. 2010.

MARQUEZ, R. T. et al. Patterns of Gene Expression in Different Histotypes of Epithelial Ovarian Cancer Correlate with Those in Normal Fallopian Tube, Endometrium, and Colon. **Clinical Cancer Research**, v. 11, n. 17, p. 6116–6126, 1 set. 2005.

MEDEIROS, F. et al. The Tubal Fimbria Is a Preferred Site for Early Adenocarcinoma in Women With Familial Ovarian Cancer Syndrome. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 30, n. 2, p. 230–236, fev. 2006.

MEDEIROS, G. C. et al. Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 6, p. 1269–1282, jun. 2015.

MEIRA, K. C. et al. Efeitos da idade-período e coorte na mortalidade por câncer do ovário no Brasil e suas grandes regiões. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 3, p. e00087018, 2019a.

MEIRA, K. C. et al. Efeitos da idade-período e coorte na mortalidade por câncer do ovário no Brasil e suas grandes regiões. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 3, p. e00087018, 2019b.

MERRITT, M. A. et al. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. **International Journal of Cancer**, v. 122, n. 1, p. 170–176, 1 jan. 2008.

MIGOWSKI, A. et al. A Atenção Oncológica e os 30 Anos do Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 2, p. 247–250, 2019.

MITTAL, K. R. et al. Contralateral Ovary in Unilateral Ovarian Carcinoma: A Search for Preneoplastic Lesions. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 12, n. 1, p. 59–63, jan. 1993.

MIZUNO, M. et al. Prognostic value of histological type in stage IV ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 223 patients. **British Journal of Cancer**, v. 112, n. 8, p. 1376–1383, abr. 2015.

MODUGNO, F. et al. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 191, n. 3, p. 733–740, set. 2004.

MOK, S. C. et al. Mutation of K-ras protooncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. **Cancer Research**, v. 53, n. 7, p. 1489–1492, 1 abr. 1993.

MOURA, J. E. et al. Rastreamento do câncer de ovário. *Acta medica*, v. 39, n. 2, p. 380-381, 2018.

MORGAN, R. J. et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 14, n. 9, p. 1134–1163, set. 2016.

MURDOCH, W.; MCDONNELL, A. Roles of the ovarian surface epithelium in ovulation and carcinogenesis. **Reproduction**, p. 743–750, 1 jun. 2002.

NESS, R. B.; COTTREAU, C. Possible Role of Ovarian Epithelial Inflammation in Ovarian Cancer. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 91, n. 17, p. 1459–1467, 1 set. 1999.

NG, L. W. et al. Aggressive chemosurgical debulking in patients with advanced ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 38, n. 3, p. 358–363, set. 1990.

NOSSOV, V. et al. The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 199, n. 3, p. 215–223, set. 2008.

NOUGARET, S. et al. The BUMPy road of peritoneal metastases in ovarian cancer. **Diagnostic and Interventional Imaging**, v. 103, n. 10, p. 448–459, 2022.

OBATA, K. et al. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. **Cancer Research**, v. 58, n. 10, p. 2095–2097, 15 maio 1998.

OLIVEIRA, J. C. DE S. et al. Registros Hospitalares de Câncer de Mato Grosso: análise da completude e da consistência. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 29, n. 3, p. 330–343, 2021a.

OLIVEIRA, K. M.; OLIVEIRA, M. M.; ARAUJO, R. S. Câncer de ovário e detecção precoce: revisão bibliográfica da literatura. **Revista Científica FacMais**, v. 7, n. 3, p. 58-65, 2016.

OLSEN, C. M. et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer**, v. 43, n. 4, p. 690–709, mar. 2007a.

OLSEN, C. M. et al. Recreational Physical Activity and Epithelial Ovarian Cancer: A Case-Control Study, Systematic Review, and Meta-analysis. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 16, n. 11, p. 2321–2330, 1 nov. 2007b.

Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28 114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 9, p. 946–956, set. 2012.

OZOLS, R. F. et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Compared With Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 17, p. 3194–3200, 1 set. 2003.

PAES, M. F. et al. A retrospective analysis of clinicopathological and prognostic characteristics of ovarian tumors in the State of Espírito Santo, Brazil. **Journal of Ovarian Research**, v. 4, n. 1, p. 14, dez. 2011.

PAL, T. et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases: *BRCA1* and *BRCA2* in Women with Ovarian Ca. **Cancer**, v. 104, n. 12, p. 2807–2816, 15 dez. 2005.

PALMÉS FERRERA, M. et al. Principales complicaciones asociadas a la administración de quimioterapia intraperitoneal y endovenosa en pacientes con cáncer de ovario. **Enfermería Global**, v. 16, n. 3, p. 175, 2017.

PARDINI, D. P. Alterações hormonais da mulher atleta. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 4, p. 343–351, ago. 2001.

PARK, H. J. et al. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 209, n. 1, p. 58.e1-58.e8, jul. 2013.

PAULSEN, T. et al. Influence of interval between primary surgery and chemotherapy on short-term survival of patients with advanced ovarian, tubal or peritoneal cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 102, n. 3, p. 447–452, set. 2006.

PAUTIER, PATRICIA. Evolution in adjuvant treatment of ovarian carcinoma. **Rev Prat**, v.6, n.72, p. 633-637, 2022.

PAWELEC, G. Does patient age influence anti-cancer immunity? **Seminars in Immunopathology**, v. 41, n. 1, p. 125–131, 2019.

PEARCE, C. L. et al. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. **Cancer**, v. 115, n. 3, p. 531–539, 1 fev. 2009.

PETERSON, N. B. et al. Alcohol consumption and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. **International Journal of Cancer**, v. 119, n. 10, p. 2423–2427, 15 nov. 2006.

PIEK, J. M. J. et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. **The Journal of Pathology**, v. 195, n. 4, p. 451–456, nov. 2001.

PINES, J. Cyclins, CDKs and cancer. **Seminars in Cancer Biology**, v. 6, n. 2, p. 63–72, abr. 1995.

PINHEIRO, J. J. et al. Padrão histopatológico e incidência de carcinomatose peritoneal ao diagnóstico em mulheres com câncer de ovário. p. 4, [s.d.].

PINTO, A. C. **Tendências e projeções da mortalidade por câncer de ovário no Brasil até 2030** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Santa Cruz: Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi, Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2019.

POOLE, E. M.; KONSTANTINOPOULOS, P. A.; TERRY, K. L. Prognostic implications of reproductive and lifestyle factors in ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 142, n. 3, p. 574–587, 2016.

PRAT, J.; FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 124, n. 1, p. 1–5, jan. 2014.

PUJADE-LAURINE, E. et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Compared With Paclitaxel and Carboplatin for Patients With Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 20, p. 3323–3329, 10 jul. 2010.

QIN, L.-Q. et al. Milk/dairy products consumption, galactose metabolism and ovarian cancer: meta-analysis of epidemiological studies: **European Journal of Cancer Prevention**, v. 14, n. 1, p. 13–19, fev. 2005.

RADISAVLJEVIC, S. V. The pathogenesis of ovarian inclusion cysts and cystomas. **Obstetrics and Gynecology**, v. 49, n. 4, p. 424–429, abr. 1977.

RASMUSSEN, C. B. et al. Pelvic inflammatory disease and risk of invasive ovarian cancer and ovarian borderline tumors. **Cancer Causes & Control**, v. 24, n. 7, p. 1459–1464, jul. 2013.

REDMAN, C. et al. Recognition and initial management of ovarian cancer: summary of NICE guidance. **BMJ**, v. 342, n. apr21 1, p. d2073–d2073, 21 abr. 2011.

REID, A.; DE KLERK, N.; MUSK, A. W. (BILL). Does Exposure to Asbestos Cause Ovarian Cancer? A Systematic Literature Review and Meta-analysis. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 20, n. 7, p. 1287–1295, jul. 2011.

REIS, F. J. C. DOS. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário: papel dos marcadores tumorais. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v. 27, n. 4, p. 222–227, abr. 2005.

RIMAN, T. Risk Factors for Invasive Epithelial Ovarian Cancer: Results from a Swedish Case-Control Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 156, n. 4, p. 363–373, 15 ago. 2002.

RIMAN, T.; NILSSON, S.; PERSSON, I. R. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies: Reproductive risk factors and ovarian cancer. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 83, n. 9, p. 783–795, set. 2004.

RISCH, H. A. Hormonal Etiology of Epithelial Ovarian Cancer, With a Hypothesis Concerning the Role of Androgens and Progesterone. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 90, n. 23, p. 1774–1786, 2 dez. 1998.

RISTOW, C. M.; YAMAMOTO, C. T.; FÁVARO, M. Fatores de risco e patogênese das neoplasias malignas epiteliais de ovário: revisão de literatura. p. 11, [s.d.].

RODRIGUEZ, C. et al. Estrogen Replacement Therapy and Fatal Ovarian Cancer. **American Journal of Epidemiology**, v. 141, n. 9, p. 828–835, 1 maio 1995.

ROSE, P. G. et al. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 16, n. 2, p. 405–410, fev. 1998.

ROSE, P. G. et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Advanced Ovarian Carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 24, p. 2489–2497, 9 dez. 2004.

ROSENBLATT, K. A.; THOMAS, D. B. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American**

Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, v. 5, n. 11, p. 933–935, nov. 1996.

ROSSELLEY, C. D.; BISSELL, M. J. The dominance of the microenvironment in breast and ovarian cancer. **Seminars in Cancer Biology**, v. 12, n. 2, p. 97–104, abr. 2002.

ROSSING, M. A. et al. Ovarian Tumors in a Cohort of Infertile Women. **New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 12, p. 771–776, 22 set. 1994.

RUSTIN, G. J. S. et al. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: A North Thames Ovary Group study. **Annals of Oncology**, v. 7, n. 4, p. 361–364, abr. 1996.

SACRAMENTO, R. S. et al. Associação de variáveis sociodemográficas e clínicas com os tempos para início do tratamento do câncer de próstata. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 9, p. 3265–3274, set. 2019.

SALAZAR, C.; CAMPBELL, I. G.; GORRINGE, K. L. When Is “Type I” Ovarian Cancer Not “Type I”? Indications of an Out-Dated Dichotomy. **Frontiers in Oncology**, v. 8, p. 654, 21 dez. 2018.

SALDANHA, R. DE F. et al. Estudo de análise de rede do fluxo de pacientes de câncer de mama no Brasil entre 2014 e 2016. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 7, p. e00090918, 2019.

SANTOS, L. C. O. et al. Câncer bucal: amostra populacional do estado de Alagoas em hospital de Referência. *Braz J Otorhinolaryngol*, v. 75, n. 4, p. 524–529, 2009.

SANTOS, M. A. P. DOS et al. Tendências de Incidência e Mortalidade por Câncer de Ovário nos Países da América Latina. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 4, 29 out. 2020.

SANTOS, R. DE S.; MELO, E. C. P. Mortalidade e assistência oncológica no Rio de Janeiro: câncer de mama e colo uterino. **Escola Anna Nery**, v. 15, n. 2, p. 410–416, jun. 2011.

SAYASNEH, A.; TSIVOS, D.; CRAWFORD, R. Endometriosis and Ovarian Cancer: A Systematic Review. **ISRN Obstetrics and Gynecology**, v. 2011, p. 1–6, 15 jul. 2011.

SEAGLE, B.-L. L. et al. Chemotherapy delay after primary debulking surgery for ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 144, n. 2, p. 260–265, fev. 2017.

SETTE, C.V; PENIDO, B.B; SCHOUERI, J.H; CAMARGO, C.R; SANTI, P.X; TRUFELLI, D.C; CUBERO, D.I; DEL GIGLIO, A. Perfil Epidemiológico e análise de sobrevida de pacientes com neoplasia de ovário refratário à platina atendidos em um hospital público em Santo André-SP. **Clin Onc Let**, v. 2, n. 2, 2016.

SCHILDKRAUT, J. Epithelial Ovarian Cancer Risk Among Women With Polycystic Ovary Syndrome. **Obstetrics & Gynecology**, v. 88, n. 4, p. 554–559, out. 1996.

SCHOUTEN, L. J. et al. Alcohol and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. **Cancer Causes & Control**, v. 15, n. 2, p. 201–209, mar. 2004.

SCHOUTEN, L. J. et al. Height, Body Mass Index, and Ovarian Cancer: A Pooled Analysis of 12 Cohort Studies. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 17, n. 4, p. 902–912, abr. 2008.

SCHULZ, M. et al. Dietary Determinants of Epithelial Ovarian Cancer: A Review of the Epidemiologic Literature. **Nutrition and Cancer**, v. 50, n. 2, p. 120–140, nov. 2004.

SEIDMAN, J. D. et al. Prognostic Factors for Stage I Ovarian Carcinoma: **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 29, n. 1, p. 1–7, jan. 2010.

SEIDMAN, J. D.; KHEDMATI, F. Exploring the Histogenesis of Ovarian Mucinous and Transitional Cell (Brenner) Neoplasms and Their Relationship With Walthard Cell Nests: A Study of 120 Tumors. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 132, n. 11, p. 1753–1760, 1 nov. 2008.

SEMİZ, H. S. et al. Does timing of treatment have an effect on survival in ovarian carcinoma? **Journal of Basic and Clinical Health Sciences**, 5 set. 2022.

SEROV, S. F.; SCULLY, R. E. HISTOLOGICAL TYPING OF OVARIAN TUMOURS. p. 122, [s.d.].

SHIH, I.-M.; KURMAN, R. J. Ovarian Tumorigenesis. **The American Journal of Pathology**, v. 164, n. 5, p. 1511–1518, maio 2004.

SHUSTER, L. T. et al. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. **Menopause International**, v. 14, n. 3, p. 111–116, set. 2008.

SILVA, A. A. L. DA et al. PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE MULHERES COM CÂNCER NO TRATO GENITAL SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA. **Cogitare Enfermagem**, v. 24, 27 fev. 2019.

SILVA, C. V. DA et al. Caracterização dos Casos de Câncer de Cavidade Oral e Faringe da Região Norte do Brasil, 2012-2015. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 68, n. 3, 12 ago. 2022.

SINGER, G. et al. Diverse Tumorigenic Pathways in Ovarian Serous Carcinoma. **The American Journal of Pathology**, v. 160, n. 4, p. 1223–1228, abr. 2002.

SINGER, G. et al. Mutations in BRAF and KRAS Characterize the Development of Low-Grade Ovarian Serous Carcinoma. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 95, n. 6, p. 484–486, 19 mar. 2003.

SOARES, E. M.; SILVA, S. R. DA. Perfil de pacientes com câncer ginecológico em tratamento quimioterápico. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 4, p. 517–522, 2010.

SOEGAARD, M. et al. Risk of ovarian cancer in women with first-degree relatives with cancer. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 88, n. 4, p. 449–456, jan. 2009.

SOUSA, J. D. DE; MACHADO, Y. A. DE F.; SIMÕES, M. D. C. R. Câncer ginecológico: casos atendidos no hospital de base Dr. Ary Pinheiro em Porto Velho (RO) no período 2012-2015. **Scire Salutis**, v. 7, n. 1, p. 15–26, 16 ago. 2017.

STANFORD, J. L. Oral contraceptives and neoplasia of the ovary. **Contraception**, v. 43, n. 6, p. 543–556, jun. 1991.

TANGJITGAMOL, S. et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. In: THE COCHRANE COLLABORATION (Ed.). . **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. p. CD006014.pub6.

TERRY, K. L. et al. Blood and Urine Markers for Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. **Disease Markers**, v. 20, n. 2, p. 53–70, 2004.

TERRY, K. L. et al. Incessant Ovulation, Mucin 1 Immunity, and Risk for Ovarian Cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 16, n. 1, p. 30–35, jan. 2007.

TEWARI, K. S. et al. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 1, p. 114–121, jan. 2016.

THOMAS, G. M.; DEMBO, A. J. Integrating radiation therapy into the management of ovarian cancer: Radiation Therapy in Ovarian Cancer. **Cancer**, v. 71, n. S4, p. 1710–1718, 15 fev. 1993.

TIMMERMANS, M. et al. Interval between debulking surgery and adjuvant chemotherapy is associated with overall survival in patients with advanced ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 150, n. 3, p. 446–450, set. 2018.

TORRE, L. A. et al. Ovarian cancer statistics, 2018: Ovarian Cancer Statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 4, p. 284–296, 2018.

TORRES, M. N. EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OVARIAN NEOPLASMS, BETWEEN THE YEARS 2008 TO 2014, AT INSTITUTO INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA (IMIP). **THE YEARS**, p. 28, 2008.

TRABERT, B. et al. Analgesic Use and Ovarian Cancer Risk: An Analysis in the Ovarian Cancer Cohort Consortium. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 111, n. 2, p. 137–145, 1 fev. 2019.

TRUDEL-FITZGERALD, C. et al. Social Integration, Marital Status, and Ovarian Cancer Risk: A 20-Year Prospective Cohort Study. **Psychosomatic Medicine**, v. 81, n. 9, p. 833–840, 2019.

TUNG, K.-H. Reproductive Factors and Epithelial Ovarian Cancer Risk by Histologic Type: A Multiethnic Case-Control Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 158, n. 7, p. 629–638, 1 out. 2003.

VAN NAGELL, J. R. et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women by transvaginal sonography. **Cancer**, v. 68, n. 3, p. 458–462, 1 ago. 1991.

VANG, R.; SHIH, I.-M.; KURMAN, R. J. Ovarian Low-grade and High-grade Serous Carcinoma: Pathogenesis, Clinicopathologic and Molecular Biologic Features, and Diagnostic Problems. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 16, n. 5, p. 267–282, set. 2009.

VANG, R.; SHIH, I.-M.; KURMAN, R. J. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. **Histopathology**, v. 62, n. 1, p. 44–58, jan. 2013.

VANG, R.; WHEELER, J. E. Diseases of the Fallopian Tube and Paratubal Region. In: KURMAN, R. J.; ELLENSON, L. H.; RONNETT, B. M. (Eds.). . **Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract**. Boston, MA: Springer US, 2011. p. 529–578.

VAZ, F. B.; RONCHI, D. I. Perfil epidemiológico dos casos de neoplasias de ovário diagnosticados em um laboratório de patologia do sul do estado de santa catarina no período de julho de 2008 a julho de 2011. p. 10, 2018.

VERAS, E. et al. Cystic and Adenofibromatous Clear Cell Carcinomas of the Ovary: Distinctive Tumors That Differ in Their Pathogenesis and Behavior: A Clinicopathologic Analysis of 122 Cases. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 33, n. 6, p. 844–853, jun. 2009.

VERGOTE, I. et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 10, p. 943–953, 2 set. 2010.

WANG, C. Trends in contraceptive use and determinants of choice in China: 1980–2010. **Contraception**, v. 85, n. 6, p. 570–579, jun. 2012.

WATSON, P. et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome: Cancer Risk in the Lynch Syndrome. **International Journal of Cancer**, v. 123, n. 2, p. 444–449, 15 jul. 2008.

WEBB, P. M.; JORDAN, S. J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 41, p. 3–14, 2017.

WEIDERPASS, E. et al. Socioeconomic status and epithelial ovarian cancer survival in Sweden. **Cancer Causes & Control**, v. 25, n. 8, p. 1063–1073, 2014.

WHITTMORE, A. S.; HARRIS, R.; ITNYRE, J. Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk: Collaborative Analysis of 12 US Case -Control Studies. **American Journal of Epidemiology**, v. 136, n. 10, p. 1184–1203, 15 nov. 1992a.

WHITTMORE, A. S.; HARRIS, R.; ITNYRE, J. Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk: Collaborative Analysis of 12 US Case -Control Studies. **American Journal of Epidemiology**, v. 136, n. 10, p. 1184–1203, 15 nov. 1992b.

WIMBERGER, P. et al. Influence of Residual Tumor on Outcome in Ovarian Cancer Patients With FIGO Stage IV Disease: An Exploratory Analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). **Annals of Surgical Oncology**, v. 17, n. 6, p. 1642–1648, jun. 2010.

WINTER-ROACH, B. A.; KITCHENER, H. C.; DICKINSON, H. O. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, p. CD004706, 8 jul. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION WHO : INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER IARC. **Asbestos**. Lyon: IARC, 1977.

WRIGHT, A. 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.

WU, R. et al. Diverse mechanisms of beta-catenin deregulation in ovarian endometrioid adenocarcinomas. **Cancer Research**, v. 61, n. 22, p. 8247–8255, 15 nov. 2001.

YEMELYANOVA, A. V. et al. Pathology of stage I versus stage III ovarian carcinoma with implications for pathogenesis and screening. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 18, n. 3, p. 465–469, maio 2008.

YEN, M. et al. Risk factors for ovarian cancer in taiwan: a case–control study in a low-incidence population. **Gynecologic Oncology**, v. 89, n. 2, p. 318–324, maio 2003.

YOSHIDA, Adriana et al. Características clínicas e manejo de mulheres com tumor limítrofe de ovário em um único centro no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]**, v. 41, n.3, 2019.

ZAIDEN, L. et al. Influência das características hospitalares na realização de cesárea eletiva na Região Sudeste do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 1, p. e00218218, 2020.

ZHANG, T.; ZHU, L. Nomogram for predicting postoperative cancer-specific early death in patients with epithelial ovarian cancer based on the SEER database: a large cohort study. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, n. 305, p. :1535–1549, 2022.

ZHANG, Y. et al. Global patterns and trends in ovarian cancer incidence: age, period and birth cohort analysis. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, p. 984, 2019.

ZEIMET, A. G. et al. Immunocytochemical versus biochemical receptor determination in normal and tumorous tissues of the female reproductive tract and the breast. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 49, n. 4–6, p. 365–372, jun. 1994.

10. ANEXOS

Anexo- I: Classificação Histológica de tumores epiteliais de superfície ovariana, OMS (2014).

	CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA	SUB-CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA; EXEMPLOS
I	SEROSOS	Cistoadenoma seroso (benigno); tumor boderline (de malignidade limítrofe); cistoadenocarcinoma seroso (maligno); adenofibroma seroso; cistoadenofibroma Seroso.
II	MUCINOSOS	Cistoadenoma mucinoso (benigno); tumor boderline (de malignidade limítrofe); cistoadenocarcinoma mucinoso (maligno); adenofibroma mucinoso.
III	ENDOMETRIOIDES	Benignos; de malignidade limítrofe; malignos.
IV	CÉLULAS-CLARAS	Benignos; de malignidade limítrofe; malignos.
V	CÉLULAS TRANSICIONAIS	Tumor de Brenner; tumor de Brenner (malignidade limítrofe); tumor de Brenner maligno; carcinoma de células de transição (tipo não-Brenner).
VI	CÉLULAS ESCAMOSAS	Benignos; intermediários; carcinoma de células escamosas.
VII	TUMORES EPITELIAIS MISTOS	Tumor mulleriano; adenossarcoma.
VIII	TUMORES INDIFERENCIADOS E NÃO CLASSIFICADOS	Tumores malignos de estrutura epitelial.
IX	OUTROS	Carcinoma adenóide-cístico; carcinoma basalóide.

ANEXO- II: CLASSIFICAÇÃO TNM- 7ª ED. E DA FIGO PARA NEOPLASIA OVARIANA, 1988.

TNM	FIGO	CARACTERÍSTICAS
-----	------	-----------------

Categorias	Estádios	
Tx		O tumor primitivo não pode ser avaliado.
T0		Não há evidência de tumor primitivo.
T1	I	Tumor limitado aos ovários (um ou ambos).
T1a (T1aN0M0)	Ia	Tumor limitado a um ovário; cápsula intacta; ausência de tumor na superfície ovárica; ausência de células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais.
T1b (T1bN0M0)	Ib	Tumor limitado a ambos os ovários; cápsulas intactas; ausência de tumor na superfície ovárica; ausência de células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais.
T1c (T1cN0M0)	Ic	Tumor limitado a um ou ambos os ovários com: cápsula rota e/ou tumor na superfície ovárica e/ou células neoplásicas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais.
T2	II	O tumor envolve um ou ambos os ovários com extensão pélvica.
T2a (T2aN0M0)	Ila	Extensão e/ou implantes no útero e/ou trompa (s); sem células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais.
T2b (T2bN0M0)	Ilb	Extensão a outras estruturas pélvicas; sem células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais.
T2c (T2cN0M0)	Ilc	Tumor com extensão pélvica (estágios Ila ou Ilb) com células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais.
T3 e/ou N1	III	O tumor interessa um ou ambos os ovários com metástases peritoneais confirmadas fora da pélvis e/ou metástases nos gânglios regionais. Metástases na cápsula hepática. Tumor limitado à pélvis mas com metástases no intestino delgado ou omento.
T3a (T3aN0M0)	IIla	Metástases peritoneais microscópicas para além da pélvis e gânglios negativos.
T3b (T3bN0M0)	IIlb	Metástases peritoneais macroscópicas fora da pélvis menores ou iguais à 2cm na sua maior dimensão e gânglios negativos.
T3c e/ou N1 (T3cN0M0 / T3cN1M0)	IIlc	Metástases peritoneais fora da pélvis maiores ou iguais à 2cm na maior dimensão e/ou metástases nos gânglios regionais
M1 (qualquer T/qualquer N/M1)	IV	Metástases à distância (metástases peritoneais excluídas)- Derrame pleural deve ter citologia positiva.

ANEXO- III: CLASSIFICAÇÃO TNM- 7ªED. E DA FIGO PARA NEOPLASIA OVARIANA, 2014.

TNM	FIGO	CARACTERÍSTICAS
-----	------	-----------------

T1-N0-M0	Estágio I	Tumor confinado aos ovários ou trompa (s) de Falópio.
T1a-N0-M0	IA	Tumor limitado a 1 ovário (cápsula intacta) ou trompa de Falópio; nenhum tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio; sem células malignas na ascite ou lavagens peritoneais.
T1b-N0-M0	IB	Tumor limitado a ambos os ovários (cápsulas intactas) ou trompas de falópio; nenhum tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio; sem células malignas na ascite ou lavagens peritoneais.
	IC	Tumor limitado a 1 ou ambos os ovários ou trompas de falópio, com qualquer um dos seguintes.
T1c1-N0-M0	IC1	Derramamento cirúrgico.
T1c2-N0-M0	IC2	Cápsula rompida antes da cirurgia ou tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio.
T1c3-N0-M0	IC3	Células malignas na ascite ou lavagens peritoneais.
T2-N0-M0	Estágio II	O tumor envolve 1 ou ambos os ovários ou trompas de Falópio com extensão pélvica (abaixo da borda pélvica) ou câncer peritoneal.
T2a-N0-M0	IIA	Extensão e / ou implantes no útero e / ou trompas de falópio e / ou ovários.
T2b-N0-M0	IIB	Extensão para outros tecidos intraperitoneais pélvicos.
T1 / T2-N1-M0	Estágio III	O tumor envolve um ou ambos os ovários ou trompas de falópio, ou câncer peritoneal, com disseminação citológica ou histologicamente confirmada para o peritônio fora da pelve e / ou

		metástase para os linfonodos retroperitoneais
T3a1-N0 / N1-M0	IIIA1	Linfonodos retroperitoneais positivos apenas (comprovados citologicamente ou histologicamente): IIIA1 (i) Metástase de até 10 mm na maior dimensão; IIIA1 (ii) Metástase de mais de 10 mm na maior dimensão.
T3a2-N0 / N1-M0	IIIA2	Envolvimento peritoneal microscópico extrapélvico (acima da borda pélvica) com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos.
T3b-N0 / N1-M0	IIIB	Metástase peritoneal macroscópica além da pelve até 2 cm na maior dimensão, com ou sem metástase para os linfonodos retroperitoneais.
T3b-N0 / N1-M0	IIIC	Metástase macroscópica peritoneal além da pelve mais de 2 cm na maior dimensão, com ou sem metástase para os linfonodos retroperitoneais (inclui extensão do tumor para a cápsula do fígado e baço sem envolvimento do parênquima de qualquer órgão).
Qualquer T, qualquer N, M1	Estágio IV	Metástase à distância, excluindo metástases peritoneais.
	IVA	Derrame pleural com citologia positiva.
	IVB	Metástases parenquimatosas e metástases para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal).

AUTORIZAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Autorizo a reprodução e/ou divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, desde que citado o autor, título, instituição e ano da dissertação.

Nome do autor: Laila Frota Ibrahim Chamchaum

Assinatura:

Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE