

Carcinoma epitelial ovariano: aspectos prognósticos

Ovarian epithelial carcinoma: prognostic aspects

Humberto Henrique Smith França¹, Douglas Oliveira da Costa¹,
Fernanda Ramos de Carvalho¹, Leandro Saldanha Nunes¹, André Felipe Ferreira de Souza¹,
Guilherme Gomes de Freitas¹, Michele Campos Barreto¹, Junia Cajazeiro¹, Sofia Fakher Fakhouri²

RESUMO

O carcinoma de ovário constitui a principal causa de morte por câncer ginecológico. Trata-se de um grupo heterogêneo de neoplasias, de evolução e prognóstico variáveis. Suas manifestações clínicas inespecíficas tornam, em geral, o seu diagnóstico tardio, quando já está em estágio avançado. Isto representa pior prognóstico, entretanto, diagnosticado em fase inicial, associa-se à expectativa de vida em cinco anos de cerca de 90%. Sua detecção precoce parece ser a principal estratégia para melhorar a sobrevivência. A ultrassonografia transvaginal é o exame complementar mais usado para seu diagnóstico, entretanto, alguns marcadores bioquímicos, especialmente o CA-125, podem vir a ser úteis para seu reconhecimento.

Palavras-chave: Carcinoma; Neoplasias Ovarianas.

¹ Acadêmicos de medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médica. Residente em ginecologia e obstetria no Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

ABSTRACT

Main cause of death by women's gynecological cancer, Ovarian Cancer consists of a group of heterogeneous neoplasms, with variable development and prognosis. The presence of unspecific symptoms will define a usually late diagnosis, when the carcinoma is already on advanced stages. This will imply poor prognosis; but if the disease is diagnosed in an early period, the life expectancy in five years is about 90%. Thus the premature diagnosis seems to be the most important strategy to improve sick women's survival. Transvaginal ultrasound is the most used complementary exam, however there are many researches using biochemical markers in progress, with special reference to CA-125. It is necessary to understand better the molecular pathogenesis of Ovarian Cancer, so that new biochemical markers and therapeutic targets enable superior quality and expectancy of life.

Key words: Carcinoma; Ovarian Neoplasms.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de ovário é a quinta causa mais comum de câncer em mulheres e a principal causa de morte por câncer ginecológico. Identificam-se, nos Estados Unidos, em torno de 21.500 novos casos e 14.600 mortes anuais a ele relacionadas.¹

O risco de uma menina recém-nascida desenvolver o câncer ao longo da vida é de 1 a 1,5% e o de morrer por esta causa, de aproximadamente 0,5%.² A incidência aumenta com a idade e a mais alta prevalência situa-se na sétima década de vida. A idade média do diagnóstico é de 63 anos e, na ocasião, 70% dos pacientes já apresentam fase avançada da doença devido à falta de sintomas específicos.³ A taxa de sobrevivência em cinco anos é de 20 a 30%; no entanto, quando diagnosticado em estágio inicial, a

Instituição:
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Departamento de Cirurgia da UFMG
Av. Professor Alfredo Balena, 190 – sala 203
Bairro: Santa Efigênia
Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP: 30130-100
Email: cirurgua@medicina.ufmg.br

expectativa aumenta até 90%.⁴ O seu prognóstico está, portanto, relacionado à sua extensão e à precocidade do seu diagnóstico.

Em cerca de 90% dos tumores ovarianos malignos a origem é epitelial, enquanto os outros 10% são de células germinativas, de cordão sexual ou estromais ou ainda metastáticos. A histopatologia dos carcinomas epiteliais compreende os tipos: seroso (75%), mucinoso (20%), endometriode (2%), de células claras (2%), de Brenner e indiferenciados (1%).²

FATORES QUE INFLUENCIAM NO PROGNÓSTICO

Fatores patológicos

O tipo histológico e o grau da lesão são fatores prognósticos relevantes. Observa-se, no momento de seu diagnóstico, que em 70% das vezes⁵ é do tipo seroso, sendo 5% deles restritos aos ovários (fase 1); 10% são endometrioides, estando mais de 50% deles em fase 1; 10% são de células claras, em 30% das vezes restritos aos ovários, e 3% são mucinosos, que quase sempre restringem-se ao ovário. O carcinoma de células claras é considerado de prognóstico desfavorável, mesmo quando diagnosticado em fases iniciais, devido ao seu comportamento agressivo e mais resistente à quimioterapia;^{6,7}

A análise por citometria de fluxo permite fazer relação entre a ploidia das células tumorais e o estadiamento. Pacientes com câncer em estágio baixo tendem a ter tumores diploides, enquanto em estágio avançado, que são a maioria, apresentam aneuploidias. Os primeiros associam-se à sobrevida cinco vezes maior do que os que apresentam aneuploidia.

Fatores clínicos

O carcinoma ovariano é o câncer ginecológico de pior prognóstico, o que está relacionado ao seu diagnóstico tardio.⁸ A cura com cirurgia convencional e quimioterapia é observada em mais de 90% das pacientes em seu estágio inicial, entretanto, em 20% das vezes é detectado nesse estágio, significando ausência de estratégia eficaz para o seu rastreamento.

O carcinoma de ovário é chamado de “assassino silencioso”, devido à sua evolução, em geral, assintomática ou à sua associação com sintomatologia inespecí-

fica, relacionada mais aos sistemas urinário e gastrointestinal do que ginecológico, representando as causas principais de diagnóstico tardio e em fase avançada.

Seu diagnóstico baseado na sintomatologia pode apresentar sensibilidade diversa na dependência do seu estágio evolutivo. A existência de uma de suas seis queixas mais comuns (dor pélvica, dor abdominal, aumento de volume abdominal, anorexia e plenitude), por mais de 12 dias por mês, por até um ano, possui sensibilidade diagnóstica de 56,7 e 79,5% em sua fase inicial e avançada, respectivamente. Sua especificidade, nessa situação, atinge 90 e 86,7% em mulheres com mais e com menos de 50 anos de idade, respectivamente.⁹

A ultrassonografia transvaginal (UTV) é o exame complementar mais usado para detectar o câncer ovariano, com 85 e 98% de sensibilidade e especificidade, respectivamente, em diferenciar benignidade de malignidade de massas ovarianas pós-menopáusicas.¹⁰

O marcador sorológico de mais importância é o CA-125, sendo observado acima dos valores normais em cerca de 80 e 20% das mulheres com doença maligna e benigna, respectivamente. Os níveis séricos pré-operatórios de CA 125 estão relacionados ao volume tumoral e não parecem ser variáveis independentes em relação à sobrevida. Seus níveis pós-operatórios, após completo tratamento quimioterápico, têm valor prognóstico. Sua normalização ou manutenção de nível de até 10 U/mL associa-se a desfecho mais favorável. O rastreamento do câncer ovariano comparando a UTV e o CA-125 revela que os valores preditivos positivos (VPP) para câncer invasivo são de 3,7 e 1,0% respectivamente, quando esses exames são usados isoladamente: O VPP chega a 23,5% quando esses dois testes têm resultados anormais.¹¹

Não há evidência de que a população geral deva ser submetida a *screening* para câncer ovariano, uma vez que os estudos não mostram redução na mortalidade. Apesar disso, há estudos sobre o assunto, como o que associou os marcadores CA-125, CEA, HE4 e VCAM-1, que garantem 86% de sensibilidade e 98% de especificidade em mulheres assintomáticas.¹²

O grau de disseminação tumoral é outro fator que influi significativamente na sobrevida. Os meios de disseminação podem ser transcelômica, linfática e hematogênica. A esfoliação de células ao longo das superfícies da cavidade peritoneal é a forma mais comum e precoce. As metástases costumam ser encontradas no fundo-de-saco posterior, nos sulcos paracólicos, na cápsula hepática, nas superfícies peritoneais do intestino e seus mesentérios e no omento. A doença provoca aglutinação progressiva das alças do intestino, levando à obstru-

ção intestinal. A disseminação linfática para linfonodos pélvicos e aórticos laterais é comum, principalmente na doença avançada. As disseminações hematogênicas no momento do diagnóstico são incomuns. Podem ocorrer no fígado, pulmões, pleura, adrenais e baço, em geral, em mulheres que sobrevivem por mais tempo.²

A recorrência dos tumores em fases avançadas é grande, devido à dificuldade de sua retirada total, além da ocorrência de resistência aos quimioterápicos, principalmente observada no carcinoma de células claras.

A extensão da doença residual após cirurgia primária citorrredutora, a idade da paciente e o volume de ascite são variáveis de prognósticos independentes. Mulheres com idade superior a 50 anos têm prognóstico mais reservado. A ruptura de tumores antes da operação e a existência de ascite maligna têm pior prognóstico. Por outro lado, a ruptura ou extravasamento intraoperatório dos tumores não agrava o prognóstico.

SOBREVIDA

O prognóstico de pacientes com carcinoma epitelial depende de diversas variáveis.

A sobrevida em cinco anos de pacientes em todos os estágios da doença, com idade inferior ou superior a 50 anos, é de aproximadamente 40 e 15%, respectivamente.

A sobrevivência em pacientes submetidas ao estadiamento cuidadoso e apropriado em estágio I (tumor restrito aos ovários) é de 76 a 93%, dependendo do grau do tumor; II (extensão para órgãos pélvicos) é de 60 a 74%; III (extensão além da pelve ou linfonodos) é de 23 a 41%; e IV (metástases à distância, além da cavidade peritoneal) é de 11%.²

CONCLUSÃO

Muitos fatores definem o prognóstico no carcinoma de ovário. O diagnóstico tardio, decorrente da inespecificidade sintomatológica, associa-se à doença em estágio avançado, de pior prognóstico. O tipo histológico também define o prognóstico, sendo reservado quando se trata de carcinoma de células claras. A ploídia é fator significativo em relação à sobrevida, sendo que as aneuploidias estão presentes nos tumores em estágio avançado e relacionadas à menor sobrevida. A sobrevida é menor quanto maior a extensão do tumor. O marcador sorológico CA-125 pode ser usado em relação ao prognóstico pós-operatório, significando que

a sua normalização ou manutenção de níveis de até 10 U/mL associa-se a desfecho mais favorável. Constituem também variáveis prognósticas a extensão da doença residual após cirurgia primária citorrredutora, a idade da paciente e o volume de ascite.

A análise das tendências em geral à sobrevida em cinco anos de mulheres com câncer de ovários indica melhoria recente em relação às décadas anteriores.¹ No entanto, esses ganhos são modestos, sendo necessário entender melhor a patogênese molecular do câncer de ovário, para que biomarcadores para detecção precoce e alvos terapêuticos possibilitem a melhor qualidade e expectativa de vida das pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60:277.
2. Berek JST, Berek & Novak: Tratado de ginecologia. 14ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
3. Fleming GF, Ronnett BM, Seidman J. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 763-836.
4. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1993; 43:7-26.
5. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol.* 2004; 23:41-4.
6. Tammela J, Geisler JP, Eskew PN Jr, Geisler HE. Clear cell carcinoma of the ovary: poor prognosis compared to serous carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998; 19:438-40.
7. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic. *Cancer.* 2000 Jun 1; 88(11):2584-9.
8. Das PM, Bast Jr RC. Early detection of ovarian cancer. *Biomarkers Med.* 2008; 2(3):291-303.
9. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007; 109(2):221-7.
10. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol.* 2009; 10(4):327-40.
11. Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. PLCO Project Team. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(5):1630-9.
12. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, et al. Development of a multi-marker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13):2159-66.