



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CÁTIA FILIPA DA SILVA FARIA

A CIRURGIA CONSERVADORA EM TUMORES MALIGNOS E BORDERLINE
DO OVÁRIO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA FIGUEIREDO DIAS
MESTRE MARIANA VIDE TAVARES

JUNHO/2016



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A cirurgia conservadora em tumores malignos e borderline do ovário

Cátia Filipa da Silva Faria

Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

catia_faria_59@hotmail.com

Pensamento

“The real voyage of discovery consists not in seeking new
landscapes but in having new eyes!”

Marcel Proust

Índice

Índice de Quadros	2
Resumo	3
Abstract	4
Introdução	5
Material e Métodos	8
Desenvolvimento	9
1) Tumores benignos, borderline e malignos	9
1.1. Tumores benignos	9
1.2. Tumores borderline	9
1.3. Tumores malignos	11
2) Diagnóstico	13
3) Tratamento cirúrgico	14
3.1. Estadiamento	15
3.2. Cirurgia conservadora – Recorrência, fertilidade e sobrevivência	18
4) Prognóstico	22
Discussão e Conclusão	23
Agradecimentos	25
Referências Bibliográficas	26

Índice de Quadros

Tabela 1 – Estadiamento dos tumores do ovário pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).....	16
Tabela 2 – Comparação do tratamento cirúrgico em doentes com tumores <i>borderline</i> do ovário.....	Erro! Marcador não definido.

Resumo

O cancro do ovário é uma patologia ginecológica com elevada mortalidade que atinge cada vez mais mulheres em idades jovens, pelo que é importante o estudo e desenvolvimento de tratamentos mais conservadores que permitam uma boa qualidade de vida das doentes, sem taxas de recorrência de doença elevadas e que lhes permitam ser mães, se o desejarem. Os tumores abordados neste trabalho são os tumores *borderline* e os epiteliais malignos, estes englobam no seu tratamento, cirurgia para estadiamento e com intuito terapêutico. A cirurgia neste tipo de tumor tende a ser radical, maioritariamente nas mulheres pós-menopáusicas mas é discutível nas mulheres pré-menopáusicas. Neste trabalho pretende-se verificar se a cirurgia conservadora é uma opção terapêutica em mulheres jovens com o desejo de preservação da fertilidade. Para tal foi realizada pesquisa bibliográfica referente a esta área, em artigos científicos e artigos de revisão no banco de dados da *PubMed* e *Cochrane*, publicados em Português e Inglês, entre 2001 e 2015. Concluiu-se que, em caso de opção pela cirurgia conservadora, em tumores *borderline* e epiteliais malignos em estádios iniciais, não há diferenças *major* nas taxas de recorrência da patologia ou mortalidade, em comparação com a cirurgia radical.

Palavras-Chave

Tumores *borderline* do ovário; Tumores epiteliais malignos do ovário; Cirurgia conservadora; Cirurgia de manutenção da fertilidade

Abstract

Ovarian cancer is a gynecological pathology with high mortality rates that affects women, particularly young. That is why it is important to study and develop more conservative treatments which provide good quality of life, without high rates of relapse and that allows the patients to become mothers, if they wish. The tumors approached in this essay are borderline ovarian tumors and malignant epithelial carcinomas, which include in their treatment, surgery with the purpose of staging the cancer and with therapeutic aim. The surgery in this kind of tumors tends to be radical, mostly in postmenopausal women but it is debatable in premenopausal women. This essay intends to verify if conservative surgery is a therapeutic option in young premenopausal women with the desire of fertility preservation. With this intent, it has been elaborated a bibliographic research regarding this area of expertise, in scientific articles and reviews in the database of *PubMed* and *Cochrane*, published in Portuguese and English, between the years of 2001 and 2015. Conclusion is that, in case of conservative surgery, regarding borderline and epithelial ovarian cancers in initial stages, there is no major differences in terms of recurrence or mortality rates, in comparison to the radical surgery.

Key-words

Borderline ovarian tumour; Malignant epithelial ovarian tumours; Conservative surgery; Fertility conservative surgery

Introdução

O cancro do ovário é das neoplasias do aparelho ginecológico que apresenta maior taxa de mortalidade (1), constituindo 47% das mortes por neoplasia do trato ginecológico (2). Este fato deve-se, em parte, ao atraso no diagnóstico devido à reduzida e tardia sintomatologia (2), sendo frequente a sua descoberta em estádios avançados (1). Estes tumores acometem frequentemente mulheres na pós-menopausa, no entanto, não é desprezível a sua ocorrência em mulheres em idade fértil (3). Os tumores epiteliais malignos encontram-se mais frequentemente em mulheres na década dos 50 anos enquanto os tumores borderline atingem doentes entre os 30 e 40 anos (2,4).

Tumores epiteliais do ovário são neoplasias heterogêneas que se podem dividir de acordo com o tipo celular predominante em: serosos, mucinosos, endometrióides, de células claras, de células de transição, e de células escamosas, como referido por Prat et al e o *Cancer Report* publicado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) em 2015 (3,5). A Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG) considera, ainda, que os tumores epiteliais possam ser epidermóides, epiteliais mistos e indiferenciados e inclassificáveis (6). Estes tumores podem ser de caráter benigno, maligno ou borderline, sendo estes dois últimos caracterizados por serem neoplasias proliferativas com atipia nuclear, podendo apresentar padrão micropapilar com capacidade de implantação extraovárica (5,6).

No enfoque deste trabalho estão os tumores epiteliais malignos, capazes de invasão estromal, que ocorrem, mais frequentemente, em mulheres pós-menopausa entre os 60 e os 64 anos de idade, sendo a nuliparidade um fator de risco para duplicar a ocorrência desta patologia (2). Estão associadas a aumento da incidência destas neoplasias algumas mutações, nomeadamente mutações herdadas no gene BRCA1 e BRCA2 que aumentam o risco de cancro em 20 - 50% e 10 - 20% respetivamente, e que promovem o seu aparecimento em

idades mais precoces em relação aos cânceros esporádicos (2). As mudanças de estilos de vida têm levado as mulheres a ter o primeiro filho com uma idade média de 31,5 anos, dados do Instituto Nacional de Estatística em 2014, idade muito superior ao ano de 1990 em que a idade média era 27,1 anos (7). Este fato contribui para aumentar a prevalência de tumores do ovário em mulheres mais jovens (estima-se que 3 a 17% de todos os tumores epiteliais malignos sejam diagnosticados em idades inferiores a 40 anos (8) e 20 a 30% dos tumores do ovário se diagnostiquem a jovens e mulheres com idade inferior a 25 anos (9)). Apresentam uma taxa de mortalidade de 75 a 90% de entre todos os tumores do ovário (8), contudo a sua sobrevivência, para doentes em estádios precoces, a 5 anos é de 62 a 85% (8).

Também são objeto de estudo deste trabalho os tumores borderline, que apresentam uma proliferação celular que decorre a uma taxa superior que nos tumores benignos (5), embora não sejam tumores invasivos (3,10). São uma entidade separada dentro dos tumores epiteliais do ovário, reconhecida pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), desde 1971 (11,12). São responsáveis por cerca de 15 a 20% de todas as neoplasias malignas epiteliais do ovário (3,4,10) destacando-se das neoplasias epiteliais malignas por afetarem, maioritariamente, mulheres com uma média de idades mais jovem (13), sendo diagnosticados ainda em estádios iniciais (80% no estágio I da FIGO (4) enquanto que nos tumores epiteliais malignos, isto apenas acontece em 25% dos casos (3,14)), embora cerca de 16 a 30% das pacientes sejam assintomáticas e o diagnóstico ocasional (11). Distinguem-se também por não estarem frequentemente relacionados com mutações genéticas do gene BCRA, por estarem associados um prognóstico favorável apesar de intimamente relacionados com altas taxas de infertilidade. Grande parte dos tumores borderline são serosos (53,3% segundo Fischerova (3)), seguindo-se os mucinosos (42,5%) sendo os restantes tipos histológicos menos frequentes (4,2%). A sua sobrevivência é de cerca de 95 a 97% aos 5 anos, em estágio I da

FIGO; contudo, esta sobrevivência cai para 70 a 95% aos 10 anos devido à recorrência tardia. Importante referir que a sobrevivência tem vindo a aumentar desde a década de 60 (3).

O tratamento padrão no cancro do ovário consiste na cirurgia primária seguida, ou não, de tratamento adjuvante. Esta é realizada para estadiamento do tumor de acordo com os estádios da FIGO (3), assim como com intuito terapêutico. A cirurgia neste tipo de tumor tende a ser radical em mulheres pós-menopáusicas (11,15) havendo alguma discussão no que diz respeito à cirurgia conservadora em mulheres com menos de 40 anos que ainda não tenham completado a sua vida reprodutiva (11).

Assim, este trabalho tem como objetivo principal avaliar o papel da cirurgia conservadora nos tumores borderline e epiteliais malignos do ovário, referindo as suas vantagens e riscos em comparação ao tratamento cirúrgico *standard*.

Material e Métodos

Foi realizada pesquisa na base de dados *PubMed* e *Cochrane* utilizando termos como “ovarian cancer”, “malignant tumours” e “ovary”, “borderline tumours of the ovary”, “conservative surgery” e “fertility-sparing surgery”. A pesquisa teve por base o idioma português e o inglês e incluiu artigos de revisão e artigos científicos originais, com abstract disponível, entre os anos de 2001 e 2015. Alguns artigos de revisão recentes encontrados através deste método serviram também como fonte de novas referências pelas citações que mencionaram.

A seleção dos artigos baseou-se essencialmente numa leitura dos abstract para avaliar se o tema em estudo era alvo de discussão. Foram excluídos aqueles que tratavam de assuntos referentes tumores do ovário que não associados a tumores borderline ou epiteliais malignos e a cirurgia conservadora e os não escritos em inglês ou português, bem como publicações anteriores ao ano 2001.

Também foi pesquisado o site da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia em relação às suas publicações mais recentes sobre carcinomas do aparelho reprodutor feminino.

Desenvolvimento

1) Tumores do ovário

Os tumores epiteliais do ovário subdividem-se em serosos, mucinosos, endometrióides, de células claras, de células de transição, de células escamosas, epidermóides, epiteliais mistos e indiferenciados, como referido anteriormente, podendo ser classificados como benignos, borderline ou malignos, de baixo ou alto grau de diferenciação.

1.1) Tumores benignos

Podem incorporar a maioria dos tipos histológicos mencionados e são tumores que, sendo quísticos ou sólidos, correspondem à multiplicação de células, não tendo a capacidade de invasão de tecidos adjacentes (5).

1.2) Tumores *borderline*

Os tumores *borderline* do ovário têm um comportamento biológico e padrão histológico intermédio entre tumores benignos e tumores malignos. Define-se pela presença de hiperplasia epitelial com pseudoestratificação, atividade mitótica elevada e atipia nuclear sem invasão estromal (2,16). A maioria dos tumores diagnosticados são em mulheres na casa dos 40 anos mas cerca de 30% dos casos verificam-se em doentes com menos de 40 anos de idade (4,16).

Entre os tumores serosos encontram-se tumores *borderline* de baixo e alto grau de diferenciação (6). Os tumores *borderline* serosos podem apresentar microinvasão estromal em 10 a 15% dos casos, associando-se a implantes peritoneais em dois terços dos casos e a metástases em gânglios linfáticos em 20% dos casos (6). Implantes peritoneais invasivos

encontram-se em 15 a 25% dos casos e conferem pior prognóstico em relação aos implantes não invasivos, que estão relacionados com uma progressão indolente da doença (6).

O carcinoma epitelial seroso de baixo grau de diferenciação pode estar no curso de evolução dos tumores *borderline* serosos ou pode ocorrer simultaneamente com estes, sendo baixa a sua frequência(6)(6)(6). Por outro lado, o carcinoma epitelial seroso de alto grau de diferenciação é mais frequente e constitui o principal tumor maligno do ovário (6).

Entre os tumores mucinosos *borderline*, que representam 32% de todos os tumores *borderline*, reconhecem-se dois tipos histológicos (4,6):

- O tipo intestinal, que representa 85 a 90% dos tumores *borderline* mucinosos (4,6) e é bilateral em 5% dos casos (6), pode conter zonas de microinvasão (6) fazendo com que haja heterogeneidade do próprio tumor com porções de carcinoma intraepitelial, com áreas benignas e outras *borderline* (6). Este tipo pode estar associado a implantes invasivos (6) em estádios mais avançados da doença.
- O tipo endocervical, com uma frequência de 10 a 15% entre os tumores mucinosos *borderline*, encontra-se bilateralmente em 40% dos casos, podendo estar associado a implantes invasivos (6), o que acontece menos frequentemente em relação aos tumores *borderline* serosos (4). Exceccionalmente evolui para carcinoma (6).

No geral têm propensão para atingirem tamanhos superiores aos dos tumores serosos, sendo tendencialmente unilaterais (4). Apresentam uma taxa de sobrevivência próxima de 100% em estágio I e de 50% em estádios mais avançados (4).

Os tumores de células de transição isolados são raros, ocorrendo mais frequentemente associados a tumores epiteliais mistos (6). Também os tumores *borderline* com esta histologia e os tumores de Brenner são raros (6). Morfologicamente há semelhanças aos tumores das células de transição do trato urinário (6).

Como referido anteriormente, os tumores *borderline* mais comum são os serosos, seguidos dos mucinosos. Estes não apresentam comportamento semelhante nem aos tumores benignos nem aos tumores malignos (3–5,10).

A nuliparidade contribui como fator de risco para a patologia, como verificado num estudo caso-controlo elaborado na Suécia em 2001 por Riman et al (17) com base em 3899 pacientes, em que os resultados mostraram que mulheres nuligesta tinham maior risco de desenvolver a doença em relação a mulheres com pelo menos uma gestação anterior. Além deste aspeto, Riman verificou também que o aleitamento constitui um fator protetor. Ambos fatores protetores também se verificam para os tumores epiteliais malignos. Contudo, a toma de anticontraçtivos orais não mostrou ser um fator protetor para tumores *borderline*, como acontece em relação aos tumores malignos, pelo que objetivou, mais uma vez, a diferença entre estas entidades neoplásicas.

Tumores *borderline* serosos representam 65% de todos os tumores *borderline* sendo unilaterais em 70% dos casos (4).

Tem vindo a ser objeto de estudo, nos últimos anos, a relação entre estes tumores e o seu comportamento como precursores de tumores malignos (4). Como reforço desta teoria tem-se verificado a co-existência de tumores epiteliais malignos de baixo grau juntamente com tumores *borderline* serosos, mostrado por um estudo de Shvartsman et al (18).

1.3) Tumores malignos

Distinguem-se dos anteriores pela sua capacidade de invasão de tecidos adjacentes e à distância. Ocorrem mais comumente em mulheres pós-menopausa entre os 60 e os 64 anos de idade, sendo a nuliparidade um fator de risco para duplicar a ocorrência desta patologia (2,6). Está também associado a algumas mutações, nomeadamente nos genes BRCA1 e

BRCA2 que aumentam o risco de cancro, 20 a 50% e 10 a 20% respetivamente, e promovem o seu aparecimento em idades mais precoces (2). As mudanças de estilos de vida também têm vindo a aumentar a sua prevalência em mulheres mais jovens, nomeadamente pelo aumento da idade média com que as mulheres têm a primeira gestação (7–9). Apresentam uma taxa de mortalidade elevada, no entanto a sua sobrevivência, para doentes em estádios precoces, também é significativamente alta (8).

Podem ser de vários tipos histológicos, sendo os tumores serosos os mais frequentes e os tumores endometrióides, o segundo tumor maligno do ovário mais prevalente (6). São semelhantes aos tumores do endométrio a nível histológico e estão intimamente relacionados a endometriose e em 15 a 20% dos casos, são simultâneos com carcinoma endometrióides do endométrio (6). Neste conjunto incluem-se também os tumores sarcomatosos como adenossarcomas, carcinosarcomas e sarcomas de estroma endometrióides e indiferenciados (6). Também os tumores de células claras se associam a endometriose e representam 5 a 12% dos tumores do ovário sendo a clínica e metastização semelhantes aos outros tumores epiteliais (6).

2) Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se, para além da história clínica, no exame objetivo, em que se revela o aparecimento de uma massa anexial com reduzida sintomatologia, encontrado no exame ginecológico anual ou em exames de imagem realizados sem esta indicação clínica específica (4). Os sintomas podem incluir dor abdominal não localizada, dor pélvica, alterações na dismenorreia, dispareunia, dispepsia ou outras alterações ligeiras do aparelho digestivo como alterações do trânsito intestinal ou distensão abdominal (4,11).

Alguns exames complementares também servem de base ao diagnóstico, tais como a ecografia endovaginal, um dos primeiros exames a ser realizado (4), que pode ser complementada por ressonância magnética ou marcadores tumorais como o *Cancer Antigen 125* (CA 125) (eventualmente CA 19.9, CA 72.4 e ratio CA 125/*Carcinoembryonic Antigen* > 25, se indicado clinicamente) e *Human epididymis protein 4* (HE4), este último ainda recente (6). Se justificado, engloba também um estudo do aparelho digestivo, tomografia abdominal e pélvica, assim como radiografia ou tomografia torácica, imagiologia de intervenção e laparoscopia (6).

O diagnóstico definitivo é realizado com base no padrão histológico com obtenção de amostra a partir de biópsia, seja ela por imagiologia de intervenção ou por laparoscopia (6).

Algumas características encontradas nas doentes podem aumentar a suspeição de malignidade da doença. São elas a idade da doente, a bilateralidade da patologia, fixação da massa tumoral, presença de ascite, nódulos sólidos ecograficamente avaliados, presença de metástases e elevação de marcadores tumorais como CA 125 e CEA (2).

Imagiologicamente podem considerar-se tumores irresssecáveis caso cumpram os seguintes critérios apresentados em 2013 por SPG, Sociedade Portuguesa de Oncologia Médica, Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica e Sociedade Portuguesa de Radioterapia

Oncologia (6): Presença de doença retroperitoneal pré-sagrada; Adenomegalias acima do nível do hilo renal; Invasão da parede abdominal; Metástases hepáticas intraparenquimatosas e subcapsulares; Implantes com dimensões superiores a dois centímetros localizados no diafragma, retrocavidade dos epíplons, hilo hepático, ligamento falciforme, fossa vesicular, ligamento gastro-hepático, gastro-esplénico e raiz do mesentério.

Aquando do diagnóstico de tumores do ovário, dois terços dos tumores encontram-se nos estádios III e IV (2) devido à mínima ou inespecífica sintomatologia (2).

3) Tratamento cirúrgico

O tratamento destes carcinomas do ovário pressupõe a cirurgia primária com intuito de obter um estadiamento completo da doença, de acordo com a FIGO, e a excisão do tumor primitivo (cirurgia citorrredutora), salvo se preenchem os critérios de irressecabilidade do tumor ou se existem contra-indicações cirúrgicas (6).

O estadiamento da FIGO engloba a exploração cirúrgica minuciosa de toda a cavidade abdominal incluindo lavagem peritoneal para citologia, omentectomia, múltiplas biópsias da cavidade peritoneal e excisão de todas as massas macroscópicas suspeitas. A cirurgia de estadiamento é realizada, idealmente, no mesmo tempo cirúrgico da cirurgia citorrredutora. No caso dos tumores borderline, há necessidade de realização do estudo extemporâneo do tumor onde se obtém confirmação histológica do tipo de tumor para se proceder à cirurgia citorrredutora (3,10).

A cirurgia citorrredutora, onde é excisado o tumor primitivo, associa salpingo-ooforectomia bilateral com histerectomia total, omentectomia inframesocólica, lavagem peritoneal, excisão/biópsia de lesões suspeitas, linfadenectomia pélvica e para-aórtica, assim como múltiplas biópsias em mulheres pós-menopáusicas ou que não desejem engravidar (3,11,19). Também se realiza apendicectomia caso se trate de um tumor do tipo mucinoso como exclusão de metástases ováricas (3,4,11,19).

3.1) Estadiamento

O estadiamento cirúrgico pressupõe uma avaliação cuidada de todas as superfícies peritoneais; excisão de todo e qualquer líquido/ascite intra-abdominal ou, no caso da sua inexistência, realização de lavagem peritoneal; omentectomia infracólica; linfadenectomia dos gânglios pélvicos e para-aórticos ipsilaterais à neoplasia, se esta for unilateral; biópsia ou excisão de massas, lesões ou aderências suspeitas; biópsias de superfícies peritoneais aparentemente sem lesões incluindo da superfície inferior do diafragma direito, da reflexão do peritoneu vesical, do fundo de saco de Douglas, goteiras para-cólicas esquerda e direita e de ambas as paredes pélvicas laterais; histerectomia abdominal total; salpingo-ooforectomia bilateral, na maioria dos casos; apendicectomia em tumores mucinosos.

Com os dados obtidos a partir do procedimento anterior estabelece-se o estágio da doença de acordo com a FIGO (2,6).

Tabela 1 – Estadiamento dos tumores do ovário pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)

Estádio		Lateralidade	Cápsula	Superfície ovariana	Ascite/Lavado peritoneal	Extensão pélvica	Metástases	
I	a	Unilateral	Intata	Ausência de tumor	Ausência de células neoplásicas	-	-	
	b	Bilateral	Intata	Ausência de tumor	Ausência de células neoplásicas	-	-	
	c	Uni ou bilateral	Intata ou Rota	Ausência ou presença de tumor	Ausência ou presença de células neoplásicas	-	-	
II	a	Uni ou bilateral	-	-	Ausência de células neoplásicas	Presente e/ou implantes uterinos e/ou implantes tubáricos	-	
	b	Uni ou bilateral	-	-	Ausência de células neoplásicas	Presente	-	
	c	Uni ou bilateral	-	-	Presença de células neoplásicas	Presente e/ou implantes uterinos e/ou implantes tubáricos	-	
III	a	Uni ou bilateral	-	-	-	-	Peritoneais microscópicas (fora da pélvis)	
	b	Uni ou bilateral	-	-	-	-	Peritoneais macroscópicas (fora da pélvis) ≤ 2 cm de maior dimensão	
	c	Uni ou bilateral	-	-	-	-	Peritoneais macroscópicas (fora da pélvis) > 2 cm de maior dimensão* ou ganglionares regionais ou inguinais	
IV	a	Uni ou bilateral	-	-	-	-	À distância (excluindo peritoneais)	Derrame pleural com citologia positiva
	b	Uni ou bilateral	-	-	-	-		Metástases hepáticas e esplênicas parenquimatosas; em órgãos extra-abdominais

* Metástases na cápsula hepática correspondem ao estágio III enquanto que metástases no parênquima hepático correspondem ao estágio IV.

Estádio I engloba tumores primários limitados ao ovário. Pode subdividir-se em Ia em que o tumor está confinado a um ovário, cuja cápsula se encontra intata, não existindo tumor na superfície ovárica nem células neoplásicas na ascite ou lavado peritoneal; Ib onde o tumor se encontra limitado mas atinge ambos os ovários, mantendo a cápsula intata sem tumor presente na superfície ovárica nem células neoplásicas na ascite ou lavado peritoneal; Ic em que o tumor está limitado a um ou a ambos os ovários mas com perda da integridade da cápsula e/ou presença de tumor à superfície do ovário e/ou identificação de células neoplásicas no líquido da ascite ou no lavado peritoneal. Deve ser especificado se a cápsula foi danificada no decorrer da cirurgia ou se a ruptura foi espontânea, assim como evidenciar em que amostra de líquido foram identificadas as células neoplásicas.

No estágio II encontram-se tumores que englobem um ou ambos os ovários e que apresentem extensão tumoral pélvica. Também se subdivide em IIa, onde a extensão do tumor e/ou presença de implantes atinge o útero e/ou trompa; IIb em que há extensão a outras estruturas pélvicas; IIc em que além da extensão ao útero e/ou trompa ou outras estruturas pélvicas, existem também células neoplásicas no líquido da ascite ou lavado peritoneal.

O estágio III abrange tumores que afetam um ou ambos os ovários com presença de metástases peritoneais confirmadas, histológica ou citologicamente, fora da região pélvica e/ou metástases ganglionares retroperitoneais. Apresenta três subdivisões em que IIIa refere-se à presença de metástases peritoneais microscópicas fora da região pélvica. Estas metástases podem ser em gânglios retroperitoneais apenas (IIIa1) apresentando tamanhos inferiores a dez milímetros na maior dimensão (IIIa1 (i)) ou superiores a dez milímetros (IIIa1 (ii)); ou podem ser peritoneais extrapélvicas (acima do limite superior da cavidade pélvica) com ou sem envolvimento dos gânglios retroperitoneais (IIIa2). Em IIIb apresentam-se metástases peritoneais macroscópicas, igual ou inferiores a dois centímetros de maior dimensão, fora da região pélvica, associadas ou não a envolvimento de gânglios retroperitoneais. IIIc

corresponde a metástases macroscópicas, superiores a dois centímetros de maior dimensão, fora da região pélvica e/ou metástases ganglionares retroperitoneais. Incluem-se neste estágio metástases hepáticas e esplénicas limitadas à cápsula dos órgãos, sem que haja envolvimento parenquimatoso dos mesmos.

No estágio IV situam-se todos os tumores em que se encontrem metástases à distância (excluindo metástases peritoneais) podendo considerar-se a presença de derrame pleural com citologia positiva para células neoplásicas um estágio IVa, enquanto metástases hepáticas e esplénicas parenquimatosas, metástases em órgãos extra-abdominais (incluindo gânglios inguinais e outros não localizados na cavidade abdominal), constituem o estágio IVb.

3.2) Cirurgia conservadora - Recorrência, fertilidade e sobrevivência

O procedimento pode decorrer por via laparotômica ou por laparoscópica, sendo que esta última tem vindo a ser mais utilizada pela menor morbilidade e por apresentar menos formação de aderências, apesar de taxas de recorrência superiores e maior risco de rutura de quistos, quando comparada com laparotomia. A cirurgia laparoscópica deve ser realizada tendo como objetivo a minimização dos erros no estadiamento dos tumores, das taxas de recorrência e da disseminação metastática (3,20).

No tratamento cirúrgico conservador pretende-se a remoção do tumor primário apenas ou realiza-se anexectomia unilateral (10,13,21) ao contrário da cirurgia radical que preconiza a realização de anexectomia bilateral e histerectomia (4,13).

A cirurgia, quer seja radical ou conservadora, inclui lavado peritoneal com citologia e inspeção da cavidade abdominal com múltiplas biópsias peritoneais (4,10,13). Em tumores *borderline* mucinosos realiza-se, no mesmo tempo cirúrgico, apendicectomia (3,4,11,19).

Tabela 2 – Comparação do tratamento cirúrgico em doentes com tumores *borderline* do ovário

	Cirurgia conservadora da fertilidade	Cirurgia radical
Tumores unilaterais	Tumorectomia unilateral Anexectomia unilateral	Histerectomia + anexectomia bilateral
Tumores bilaterais	Anexectomia unilateral + Tumorectomia contralateral	
Outros procedimentos	Omentectomia Apendicectomia (se tumores <i>borderline</i> mucinosos) Inspeção da cavidade abdominal com múltiplas biópsias peritoneais Lavagem peritoneal	

Em tumores *borderline*, o estado patológico da doença, a subclassificação de invasão extraovariana em implantes invasivos ou não invasivos e a presença de tecido neoplásico residual após tratamento cirúrgico, são os principais agentes preditores de recorrência e sobrevivência (3).

Um estudo realizado por Daraï et al (12) revela que a maioria das gravidezes, pós-cirurgia conservadora em tumores *borderline* em estádios iniciais, foram espontâneas. Embora nem todos os dados deste estudo diferenciem as gravidezes espontâneas das obtidas com recurso à indução da ovulação, inseminação artificial ou por fertilização *in vitro*, estimou-se que a gravidez espontânea ocorresse em 54% após cirurgia conservadora em tumores *borderline* do

ovário em estádios iniciais, com uma taxa de risco de recorrência maligna calculada em 5% (10,12).

Nos tumores *borderline* em estádios avançados, as taxas de ocorrência de gravidezes espontâneas foram mais baixas, cerca de 34% e o risco de recorrência maligna mais elevado, rondando os 20% (10,12). Daraï et al (12) concluíram que a fertilidade, após o tratamento de tumores *borderline* do ovário, depende maioritariamente do estágio inicial da doença e do tipo histológico. Em doentes com estádios avançados tem de existir a preocupação de não comprometer o prognóstico da doente.

Num estudo liderado pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva em 2010 (13), abordando tumores *borderline* em estádios avançados, em que a maioria das mulheres participantes tinham idade inferior a 45 anos, verificou-se que, no grupo das submetidas a cirurgia conservadora (45,5% das mulheres, com idade média de 36 anos), existia uma taxa de recorrência da doença em 60% dos casos, enquanto que, nas mulheres submetidas a cirurgia radical (54,5%), esta taxa foi de apenas 8%, num espaço temporal de, em média, 91 meses. Verificou-se que além de elevadas taxas de recorrência, esta acontece em maior frequência quando se realiza apenas tumorectomia (recorrência em 80% dos casos) em comparação com a realização de anexectomia unilateral (recorrência em 40% dos casos) (13).

Uma segunda cirurgia conservadora pode ser equacionada, segundo Cheng et al (22), em caso de doentes com recorrência do tumor que sejam jovens e que desejem preservar a fertilidade (13,22). Contudo, um acompanhamento mais próximo tem de ser levado a cabo com o intuito de detetar precocemente outras recorrências, apesar da taxa de gravidezes espontâneas ser satisfatória (22).

Doentes com idade inferior a 40 anos, portadoras de tumores epiteliais malignos do ovário, submetidas a cirurgia conservadora entre 1988 e 2003, foram objeto de estudo por Anchezar

et al (23). Este estudo revelou uma sobrevivência livre de doença de 83,3% dos casos e uma taxa de sobrevivência geral, aos 10 anos, na ordem dos 94,4%. De todas as mulheres integradas no estudo, as que decidiram engravidar obtiveram sucesso em 85,7%, resultando no nascimento de recém-nascidos saudáveis. Assim, a cirurgia conservadora foi considerada por estes autores como uma boa opção terapêutica em tumores epiteliais malignos, em doentes que pretendam manter a capacidade de reprodução (23).

Também um estudo italiano que englobou 240 mulheres de idades compreendidas entre 15 e 38 anos, maioritariamente com tumores epiteliais malignos em estágio I, submetidas a cirurgia conservadora com um acompanhamento médio de 9 anos, verificou que a doença recorreu em 27 das doentes (cerca de 11,2%). Nas doentes submetidas apenas a tumorectomia verificou-se uma recorrência de 17% e de 9% nas que realizaram ooforectomia unilateral(14)(14)(14). Apesar da elevada taxa de recorrência no grupo das doentes submetidas a tumorectomia, não se identificou uma diminuição proporcional nas taxas de sobrevivência deste grupo; apesar do aumento de recorrências, uma segunda cirurgia obteve sucesso no seu tratamento. Nas doentes submetidas a anexectomia unilateral, 56,2% recidivaram em locais extra-ovário, contudo as taxas de mortalidade deste grupo e do anterior são muito semelhantes (4% e 6% respetivamente). Foi ainda avaliada a ocorrência de gravidezes com sucesso, sendo que, para tal, apenas foram incluídas 231 mulheres. Desta amostra, 45% tentaram engravidar, obtendo 80% de sucesso. Contudo registaram-se alguns abortos, mas em 65% das mulheres que tentaram engravidar, ocorreu pelo menos uma gestação de termo (14), resultados considerados satisfatórios, pelos promotores do estudo, relativamente ao tratamento dos carcinomas epiteliais por cirurgia conservadora.

4) Prognóstico

O prognóstico dos tumores malignos epiteliais é afetado independentemente do estágio da doença, pelo tipo e grau histológico da neoplasia e pelo diâmetro máximo da massa residual após cirurgia citorrredutora (2).

Em relação aos tumores *borderline* do ovário, estes têm um prognóstico muito favorável com uma percentagem de 11% de recorrência, sendo que 20 a 30% destes sofre transformação maligna. A recorrência e a sobrevivência são influenciadas pelo estágio da doença, a subclassificação de implantes extra-ovário como invasivos e não invasivos e a presença de massas tumorais macroscópicas residuais após cirurgia (3).

Estudos mostraram que existe relação entre a elevada taxa de recorrência e a radicalidade da cirurgia executada; assim, numa cirurgia em que não seja removido o tumor na sua totalidade, em que o estadiamento cirúrgico não seja completo ou em que a abordagem seja laparoscópica, há maior probabilidade de recorrência.

Preconiza-se, então, que todos os esforços devem ser feitos no sentido da remoção completa do tumor aquando da cirurgia primitiva (3).

Discussão e Conclusão

O cancro do ovário é uma entidade que afeta cada vez mais mulheres e cada vez em idades mais jovens, pelo que é importante o estudo e desenvolvimento de tratamentos menos agressivos que permitam uma boa qualidade de vida das doentes, sem taxas de recorrência de doença elevadas e que lhes permitam satisfazerem o seu desejo de serem mães.

No caso de tumores *borderline* em estádios iniciais, dados anteriores permitiram verificar que as diferenças nas taxas de recorrência e sobrevivência em mulheres submetidas a cirurgia radical e a cirurgia conservadora não apresentam diferenças significativas (12,21,24).

No que diz respeito a tumores *borderline* em estádios avançados sem implantes invasivos, verificou-se que existem taxas de recorrência elevadas, principalmente quando se realiza apenas excisão do tumor, pelo que este procedimento deveria ser apenas indicado em casos específicos, ou caso exista anexectomia unilateral anterior (13). Nos restantes casos em que se executa anexectomia unilateral, apesar das taxas de recorrência não serem tranquilizadoras, considera-se esta opção em mulheres jovens que pretendam ter filhos biológicos a curto prazo, sobretudo pelas razões apresentadas pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva. São elas o fato de se tratar de uma patologia que apresenta bom prognóstico e de se poder recorrer a uma segunda cirurgia (13).

Também no carcinoma epitelial maligno do ovário, existem registos de sucesso com recurso à cirurgia conservadora, tanto a nível de sobrevivência como relativamente às taxas de gravidezes de termo, apesar de recorrências significativas.

É preciso ter em conta que, na maior parte dos estudos, as mulheres incluídas não são apenas submetidas a cirurgia, realizam também outros tratamentos adjuvantes, nomeadamente quimioterapia, o que pode influenciar não só as taxas de recorrência e sobrevivência da doença, como também o tempo pós-cirurgia em que podem engravidar. Contudo, os

resultados da quimioterapia adjuvante, na recorrência e sobrevivência à doença após cirurgia conservadora, não são claros, uma vez que os estudos referidos não avaliaram este parâmetro isoladamente (1,3,25). Além disto, muitos estudos englobam mulheres com idades superiores a 45 anos, pré-menopáusicas, que possam manifestar o desejo de ser mães. Com as alterações que a nossa sociedade tem vindo a sofrer, nomeadamente no aumento da idade média das primigestas (7), não se impõe um limite de idade para a realização da cirurgia conservadora da fertilidade em nenhum estudo.

Contudo, um aconselhamento médico correto sobre os riscos e vantagens de cada cirurgia no decurso da doença, adequados ao tipo de tumor e adequados, principalmente, a cada doente, contribuem para que, quem sofre desta doença, possa obter um tratamento adequado com preservação da fertilidade.

Agradecimentos

Desejo expressar o meu agradecimento à Dra. Mariana Tavares e à minha orientadora, a professora doutora Margarida Dias, pelo apoio na realização deste trabalho e pelo espírito crítico que me incutiram ao longo da realização do mesmo.

À Dra. Helena Donato, Diretora do Serviço de Documentação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, pelos conselhos sobre a aquisição bibliográfica.

Aos meus pais, por incutirem o amor ao estudo e à realização profissional, entre outros valores que regem o meu agir, e pelo apoio incondicional ao longo da minha vida. Sei que é a vós que devo o fato de ser aquilo que sou hoje.

À minha restante família e amigos, pela sua compreensão, carinho e conselhos que me deram força para ultrapassar algumas crises existenciais.

Aos meus colegas que, pela partilha de experiências semelhantes, foram um contributo não só a nível académico e científico mas, principalmente, a nível emocional.

A todos os que, apesar de não terem sido referidos, foram importantes para ultrapassar obstáculos que foram surgindo durante a realização deste trabalho.

Referências bibliográficas

1. Menczer J. Conservative fertility-sparing surgical treatment of invasive epithelial ovarian cancer: When is it acceptable? *Isr Med Assoc J*. 2013;15(2):116–20.
2. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;131:S111–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.007>
3. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* [Internet]. 2012;17(12):1515–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3528384&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Patrono MG, Minig L, Diaz-Padilla I, Romero N, Rodriguez Moreno JF, Garcia-Donas J. Borderline tumours of the ovary, current controversies regarding their diagnosis and treatment. *Ecancermedicalscience*. 2013;7(1):1–11.
5. Prat J. The results of conservative (fertility-sparing) treatment in borderline ovarian tumors vary depending on age and histological type. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1255–8.
6. Ginecologia SP de, Oncologia SP de, Patológica SP de A, Médicos O dos. *Cancro ginecológico Cancro*. 2013;78. Available from: http://www.spginecologia.pt/uploads/livro-cancro-Ginecol-gico-com-logo_set13.pdf
7. Página 1 de 3. 2008;13:1–3.
8. Hu J, Zhu L, Liang Z, Meng Y, Guo H, Qu P, et al. Clinical outcomes of fertility-sparing treatments in young patients with epithelial ovarian carcinoma. 2011;12(10):787–95.

9. Aggarwal A, Lucco KL, Lacy J, Kives S, Gerstle JT, Allen L. Ovarian epithelial tumors of low malignant potential: a case series of 5 adolescent patients. *J Pediatr Surg* [Internet]. Elsevier; 2009 Oct 1 [cited 2016 Mar 5];44(10):2023–7. Available from: <http://www.jpedsurg.org/article/S0022346809005235/fulltext>
10. Tinelli R, Malzoni M, Cosentino F, Perone C, Tinelli A, Malvasi A, et al. Feasibility, safety, and efficacy of conservative laparoscopic treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;92(2):736–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1716>
11. Abascal-Saiz A, Sotillo-Mallo L, De Santiago J, Zapardiel I. Management of borderline ovarian tumours: A comprehensive review of the literature. *Ecancermedalscience*. 2014;8(1):1–8.
12. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update*. 2013;19(2):151–66.
13. Vigan R, Petrone M, Pella F, Rabaiotti E, De Marzi P, Mangili G. Surgery in advanced borderline tumors. *Fertil Steril*. 2010;94(3):1163–5.
14. Fruscio R, Corso S, Ceppi L, Garavaglia D, Garbi A, Floriani I, et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: Results of a large retrospective series. *Ann Oncol*. 2013;24(1):138–44.
15. Faluyi O, Mackean M, Gourley C, Bryant A, Dickinson HO. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;(9). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007696.pub2/abstract>
16. Ricardo N, Baptista G, Sousa R, Sá L, Pereira D. Review Article / Artigo de Revisão

- Borderline ovarian tumours Tumores borderline do ovário. 2013;7(1):49–57.
17. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol. United States*; 2001 Dec;83(3):575–85.
 18. Shvartsman HS, Sun CC, Bodurka DC, Mahajan V, Crispens M, Lu KH, et al. Comparison of the clinical behavior of newly diagnosed stages II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary with that of serous ovarian tumors of low malignant potential that recur as low-grade serous carcinoma. *Gynecol Oncol. United States*; 2007 Jun;105(3):625–9.
 19. Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]*. Elsevier; 2012 Jun 1 [cited 2016 Mar 5];26(3):325–36. Available from:
<http://www.bestpracticeobgyn.com/article/S1521693412000235/fulltext>
 20. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Daraï E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: Results of a French multicenter study. *Ann Oncol*. 2005;16(3):403–10.
 21. Uzan C, Muller E, Kane A, Gouy S, Bendifallah S, Fauvet R, et al. Fertility sparing treatment of recurrent stage I serous borderline ovarian tumours. *Hum Reprod [Internet]*. 2013;28(12):3222–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067602>
 22. Cheng B, Wan X, Qian X, Lv W, Xie X. Results of conservative surgery for recurrent borderline ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol. Italy*; 2009;30(1):75–8.
 23. Anchezar JP, Sardi J, Soderini A. Long-term follow-up results of fertility sparing surgery in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol. United States*; 2009

Jul;100(1):55–8.

24. Uzan C, Muller E, Kane A, Rey A, Gouy S, Bendiffallah S, et al. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol.* 2014;25(1):166–71.
25. R.P SGMMRSDE. Pregnancy outcomes after conservative surgical management of ovarian neoplasms treated at a single institution. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(6):926–31.