

RASTREAMENTO DO CÂNCER DE OVÁRIO

SCREENING FOR OVARIAN CANCER

Jéssica Enderle de Moura¹, Bruna Fagundes Rockenbach¹, Kelly Mallmann Silva¹, Laura Massuco Pogorelsky²

¹ Acadêmica de Medicina da Associação Turma Médica 2018 da Escola de Medicina da PUCRS ² Médica Ginecologista do Serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS

RESUMO

Introdução: O câncer de ovário é uma das neoplasias com maior mortalidade no mundo. Esse dado se deve ao estágio avançado em que o tumor se encontra quando é diagnosticado. Em virtude disso, muitas pesquisas buscam métodos eficientes de rastreio para um diagnóstico e tratamento precoces.

Métodos: Foi realizada a revisão sobre paciente com alto risco de câncer de ovário utilizando como base de dados o Pubmed, do qual foram selecionados artigos dos últimos 5 anos, com foco em revisões sobre rastreio e manejo dessas pacientes. Foi realizado consulta ao livro “Ginecologia básica e avançada” do Serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS e aos sites do INCA e NCCN.

Resultados: Nas análises reunidas, observou-se resultados desfavoráveis à realização dos exames para rastreio de câncer de ovário em paciente de baixo risco. Os estudos que mostram benefício intervencionista

são os que avaliam o manejo cirúrgico em pacientes de alto risco para o desenvolvimento dessa neoplasia.

Conclusão: Concluímos com a pesquisa realizada que não há evidências que justifiquem a aplicação de teste de rastreamento para câncer de ovário para pacientes de baixo risco. Todavia, a cirurgia de salpingo-ooforectomia redutora de risco é recomendada em paciente com alto risco por apresentar significativa redução de mortalidade.

Palavras-chave: câncer de ovário, rastreamento, alto risco.

ABSTRACT

Introduction: Ovarian cancer is a very aggressive neoplasms. This is due to the advanced stage in which the tumor is found when it is diagnosed. As a result, many researches seek efficient screening methods for early diagnosis and treatment.

Methods: The review was carried out on patients at high risk of ovarian cancer using a database Pubmed, from which articles were selected from the last 5 years, focusing on reviews on the screening and management of these patients. A consultation was made to the book “Ginecologia Básica e Avançada” of the Gynecology department of the Hospital São Lucas da PUCRS and to the websites of INCA and NCCN.

Results: In the analyzes, unfavorable results were observed in the ovarian cancer screening in a low-risk patient. Studies that show interventional benefit are those that evaluated the surgical management in patients at high risk for the development of this neoplasia.

Conclusion: It was observed in the analysis that the studies still do not exist evidence that justify the application of screening test for ovarian cancer for patients of low risk. However, risk-reducing salpingo-oophorectomy surgery is recommended in a high-risk patient because of a significant reduction in mortality.

Keywords: ovarian cancer, screening, high-risk.

INTRODUÇÃO

No mundo 240 mil mulheres são diagnosticadas com câncer de ovário todos os anos. Nos Estados Unidos (EUA) essa neoplasia é a quinta causa de morte por câncer, assumindo o primeiro lugar entre as neoplasias ginecológicas (1). No Brasil, o câncer de ovário é o oitavo mais incidente (5,79/100 mil), sem considerar os tumores de pele não melanoma. Estimam-se 6.150 casos novos de câncer do ovário a cada ano (2).

A alta letalidade dessa neoplasia se deve pelo diagnóstico tardio, já que a maioria dos tumores são identificados em estágio metastático (3). Quando detectados em estágio inicial tem 93% de sobrevida relativa em 5 anos, já quando metastático esse número cai para 29,2% em 5 anos (4). Estes dados mostram a importância da pesquisa visando a melhoria da prevenção e da detecção precoce.

O câncer de ovário é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade e a maioria dos tumores nessa faixa etária são tumores germinativos. Acima dos 40 anos, mais de 90% são tumores epiteliais e o risco aumenta com a idade, atingindo o pico no final dos anos 70 (5).

O valor preditivo positivo dos testes de rastreio para o câncer de ovário é baixo, sendo que a maioria das pacientes com exame positivo não tem a neoplasia. Estudos evidenciam que o screening traz morbidade às pacientes, resultando principalmente em maior número de procedimentos cirúrgicos desnecessários (1).

O objetivo deste estudo é expor os fatores de risco mais importantes para neoplasia ovariana e discutir os aspectos relacionados aos métodos de rastreio, através de revisão atual da literatura.

MÉTODOS

Revisão sistemática realizada entre maio e junho de 2018, utilizando a base de dados Pubmed com as palavras-chave “câncer de ovário”, “ras-

treio”, “manejo”, “alto risco”. Além disso, foi utilizado como referência o livro de Ginecologia Básica e Avançada, dados epidemiológicos do Instituto Nacional do Câncer (INCA) e diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos cinco anos, preferencialmente revisões.

RESULTADOS

Tipos histológicos

Mais de 95% dos cânceres ovarianos têm origem epitelial, com os 5% restantes compreendendo tumores de células germinativas, cordão estromal sexual, sarcomas e tumores metastáticos para ovário. Dos tumores epiteliais, os tumores serosos são mais comuns, representando 40% de todos os tumores epiteliais (6).

Sinais e sintomas

Historicamente, a neoplasia ovariana é conhecida como “*silent killer*”, ou seja, uma neoplasia silenciosa e letal, pois os primeiros sintomas geralmente aparecem em estágios mais avançados da doença (7). O sinal mais comum de doença avançada é o aumento do volume abdominal causado por ascite. No entanto, estudos indicam que algumas mulheres experimentam sintomas persistentes e inespecíficos nos meses anteriores ao diagnóstico, incluindo dor nas costas, distensão abdominal, dor pélvica ou abdominal, saciedade precoce, vômitos, indigestão, alterações de hábitos intestinais ou frequência urinária. Mulheres que apresentam tumores não epiteliais geralmente apresentam sinais precoces mais específicos, incluindo sangramento vaginal irregular (4).

Fatores de risco

O trauma no epitélio ovariano causado por ovulações repetidas é uma das hipóteses utilizadas para explicar os principais fatores de risco. A inci-

dência aumenta com a idade sendo 3,1-5,1 por 100.000 mulheres entre os 20-39 anos e 9,0-15,2 por 100.000 dos 40-49 anos (7).

História familiar e genética

A história familiar é um dos fatores de risco mais importantes, já que um familiar de primeiro grau com história de câncer de ovário epitelial invasivo aumenta em aproximadamente 50% a chance de desenvolver a doença. Estima-se que aproximadamente 18% dos cânceres ovarianos epiteliais, particularmente os carcinomas serosos de alto grau, sejam causados por mutações herdadas que conferem risco elevado, a maioria no gene BRCA1 ou BRCA2 (4). As mutações BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por quase 40% dos casos de câncer de ovário em mulheres com história familiar da doença. O risco para as mulheres com um parente de primeiro grau afetado é cerca de três vezes maior do que para as mulheres sem parentes afetados, e ainda maior para aqueles cujo parente foi diagnosticado abaixo dos 50 anos de idade (5).

Uma alta proporção de cânceres hereditários é devido a mutações nos genes BRCA, no entanto essas mutações também são comuns entre as mulheres com câncer de ovário que não têm uma história familiar de câncer de mama ou de ovário. Portadores de mutação BRCA1 têm um risco estimado de 40 a 50% de desenvolver câncer de ovário aos 70 anos, em comparação com 10 e 20% para o BRCA2. A maioria dos cânceres associados a mutações no BRCA são tumores serosos de alto grau (5). Embora essas mutações sejam raras na população geral (menos de 1%), elas são mais comuns em certos grupos étnicos ou geograficamente isolados, como a descendência judaica de Ashkenazi (cerca de 2%). Cânceres não epiteliais estão frequentemente associados a mutações nos genes não BRCA1 / BRCA2. Em virtude disso, a NCCN recomenda testes genéticos para todas as mulheres diagnosticadas com câncer de ovário (4).

A síndrome de Lynch (câncer de cólon hereditário sem polipose – HNPCC) é uma condição hereditária rara, causada por mutações em

genes envolvidos no reparo de incompatibilidade de DNA e associada a um risco aumentado de câncer colo-retal, endometrial, ovariano e outros. As mulheres com síndrome de Lynch têm um risco de aproximadamente 8% de desenvolver câncer de ovário (geralmente tumores epiteliais não serosos) aos 70 anos em comparação com 0,7% na população geral. Mutações em outros genes, incluindo BRIP1 e RAD51 conferem um risco moderadamente aumentado de câncer de ovário (5).

Fatores hormonais e reprodutivos

Esses fatores incluem a menarca precoce (< 12 anos) e menopausa tardia (>52 anos), nuliparidade e infertilidade, todos com consequente maior número de ciclos ovulatórios (7).

A endometriose está associada ao aumento do risco de alguns subtipos específicos de tumores de ovário como o carcinoma de células claras (OR 3.05, 95% CI 2.43-3.84), endometriode (OR 2.04, 95% CI 1.67-2.48), e o seroso de baixo grau (OR 2.11, 95% CI 1.39-3.20). Os dados são de uma metanálise que incluiu aproximadamente 8000 mulheres com carcinoma epitelial de ovário e história pessoal de endometriose (7).

O estudo Women's Health Initiative (WHI) não encontrou aumento significativo no risco de neoplasia de ovário em mulheres que utilizaram terapia hormonal combinada quando comparadas ao placebo. Alguns estudos sugerem que o risco é maior quando é utilizado estrogênio isolado (7).

Gravidez

As mulheres que já tiveram um parto têm um risco reduzido de câncer de ovário e cada parto adicional está associado a uma redução de risco adicional de 10 a 20%. No entanto, a maioria dos estudos sugere que gestações incompletas (abortos espontâneos, abortos, gravidez ectópica) não reduzem o risco de câncer de ovário e alguns até relacionaram vários abortos com um aumento no risco (6).

Amamentação

Há divergência sobre o papel da amamentação na redução do risco de câncer de ovário. No entanto, várias meta-análises sugerem que mulheres que amamentam seus filhos têm 20-25% menor risco de desenvolver câncer de ovário do que mulheres que não amamentaram (6).

Fármacos para infertilidade

Estudos não demonstraram associação com desenvolvimento de neoplasia de ovário, apesar do aumento de risco associado a endometriose. Portanto mais estudos são necessários para esclarecer (6).

Contraceptivos orais

Está claro que o uso da pílula anticoncepcional oral combinada é inversamente associado ao risco de câncer. Análises que reuniram 45 estudos de 21 países mostraram que o risco de câncer de ovário foi quase 30% menor em usuárias de contraceptivos orais em comparação a nunca usuárias. O risco foi reduzido ainda mais com o aumento do tempo de uso (20% por cinco anos) e embora o efeito possa atenuar com o tempo, o benefício parece persistir por pelo menos 30 anos após a cessação. O uso também tem sido associado com menor risco entre portadores de mutação BRCA na maioria dos estudos (6).

Ligadura tubária e histerectomia

A maioria dos estudos epidemiológicos encontrou uma relação inversa entre laqueadura tubária e câncer de ovário sugerindo reduções de risco globais de 20 a 30%. Uma maior associação é identificada para os tumores endometrioides e de células claras em comparação com os serosos invasivos (6).

Diabetes mellitus

Uma meta-análise de 2013 revelou um aumento estatisticamente significativo de 17% no risco de câncer de ovário entre mulheres com diag-

nóstico de diabetes (tipo não especificado) em comparação com aquelas sem este diagnóstico. No entanto, houve heterogeneidade moderada entre os resultados dos estudos e estudos mais recentes não suportaram uma associação. Parte dessa heterogeneidade pode estar relacionada a diferenças nos tratamentos para diabetes, uma vez que tem sido sugerido que o uso de metformina pode reduzir o risco de câncer de ovário, enquanto insulina e possivelmente sulfonilureias têm sido associadas a riscos aumentados. O potencial benefício da metformina justifica uma investigação mais aprofundada (6).

Outros fatores de risco

Fatores ambientais como tabagismo, exposição a asbestos, talco e tintas, dieta (rica em gordura animal e proteínas) e obesidade também têm sido implicados no maior risco para essa neoplasia (7).

Rastreamento

A ultrassonografia transvaginal (USTV) e o CA-125 são os testes de rastreamento mais estudados. O CA-125 é uma glicoproteína derivada do epitélio celômico que está aumentada em 50% das pacientes em estágio inicial e em mais de 80% das pacientes em estágios avançados. Porém, sua especificidade é limitada. Encontramos flutuações do CA-125 em aproximadamente 1% das mulheres durante o ciclo menstrual, sendo seu aumento também observado em doenças como endometriose, miomatose, doença inflamatória pélvica, cirrose e neoplasias (endométrio, mama, pulmão, pâncreas) (7).

Nos estudos já realizados o rastreio do câncer de ovário com USTV isoladamente ou em combinação com o CA-125 sérico não demonstrou diminuir a mortalidade em mulheres pós-menopáusicas de risco médio (6).

A “*US Preventive Services Task Force*” (USPSTF) realiza recomendações sobre a eficácia de medidas preventivas no cuidado do paciente assintomático. Em 2018 foram publicadas as recomendações sobre o screening

do câncer de ovário e concluiu-se que existe pelo menos uma certeza moderada de que os danos do rastreamento superam seus benefícios, em pacientes de baixo risco (1).

Manejo de paciente de alto risco

Algumas sociedades recomendam realizar rastreamento de mulheres com alto risco (mutação no BRCA, síndrome de Lynch ou histórico familiar), que por alguma razão não puderam ser submetidas a cirurgia de redução de risco (única intervenção que provou redução de mortalidade específica). A triagem deve ser feita a cada 6-12 meses com USTV e CA-125 sérico a partir dos 30 anos ou 5 a 10 anos antes da primeira idade do primeiro diagnóstico de câncer de ovário na família (6,8).

Algumas sociedades sugerem que mulheres com mutações BRCA1 ou BRCA2 considerem o uso de contraceptivos orais, o que reduziria o risco de câncer de ovário em cerca de 50%. Apesar de ter havido preocupação quanto ao aumento no risco de câncer de mama, estudos não mostraram aumento significativo do risco com o uso de contraceptivos orais modernos nessas mulheres (4,9).

A principal medida que mostrou reduzir mortalidade do câncer de ovário foi a salpingo-ooforectomia bilateral. Os estudos mostram redução de 80% do risco de desenvolver essa neoplasia. No entanto essa cirurgia é recomendada para paciente com alto risco de desenvolver a doença. São consideradas pacientes de alto risco mulheres com: mutação do gene BRCA 1 ou BRCA2; Síndrome de Lynch; mutações nos genes BRIP1, RAD51C e RAD51D; história familiar forte, mas sem mutação genética de alto risco (múltiplas neoplasias na família, idade precoce de câncer, duas ou mais neoplasias no mesmo familiar, câncer de mama masculino) (9,10).

A salpingo-ooforectomia redutora de risco é recomendada entre as idades de 35 a 40 anos ou quando a prole está completa para portadores de mutações no BRCA1. No entanto em paciente com mutação de gene BRCA2

permite-se postergar até os 40-45 anos a cirurgia já que a idade média de início é de aproximadamente 8-10 anos mais tarde do que em portadores da mutação de BRCA1, e possivelmente mais tarde em portadores de mutações em BRIP1, RAD51C e RAD51D (8).

Estudos demonstraram que a análise anatomopatológica dos espécimes cirúrgicos apresenta malignidade oculta entre 3-8% e análises detalhadas identificaram áreas pré-malignas aparentes nas trompas, que muitos acreditam ser o local de origem dessas neoplasias. Em virtude desses achados nota-se a importância da remoção das trompas junto com os ovários. Além disso, recomenda-se a lavagem peritoneal e a citologia no momento da cirurgia (8).

Em mulheres portadoras da síndrome de Lynch recomenda-se a inclusão de histerectomia juntamente com salpingo-ooforectomia bilateral a partir dos 40 anos ou após prole completa, principalmente se estiver passando por cirurgia abdominal por outro motivo (4,8,9).

Em virtude da menopausa causada pela cirurgia, pode-se considerar a terapia de reposição hormonal a curto prazo até a idade esperada da menopausa natural, já que que essa não mostrou influenciar o risco de câncer. Mulheres que foram submetidas à cirurgia também devem realizar avaliação regular dos fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares e ósseas (8).

Salpingectomia oportunista em paciente de baixo risco

É a retirada das trompas durante cirurgia pélvica devido à patologia benigna. Essa estratégia preventiva foi introduzida em 2010 baseada em dados que demonstram o papel da trompa como local de desenvolvimentos de tumores e como conduto de células neoplásica do útero para o ovário. Não há estudos específicos há longo prazo sobre a eficácia da cirurgia para prevenção de câncer de ovário, trompa e peritoneal, porém dados baseados em estudos sobre ligadura tubária mostram redução de 10-20%

no risco de carcinoma seroso de alto grau e de 40-50% para carcinoma de células claras e endometrióide. O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) apoia o aconselhamento de mulheres quanto à cirurgia oportunista (7).

CONCLUSÃO

O câncer de ovário tem grande impacto na mortalidade por neoplasia no mundo. Apesar das diversas pesquisas, ainda não foi descoberto nenhum método de rastreamento com um valor preditivo positivo alto o bastante para justificar o seu uso. Para pacientes com alto risco de desenvolver carcinoma ovariano recomenda-se a salpingo-ooforectomia bilateral, medida que mostrou reduzir a mortalidade dessas pacientes. Nas pacientes impossibilitadas de realizar a cirurgia recomenda-se USTV e dosagem de CA-125 a cada 6-12 meses.

REFERÊNCIAS

1. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2018;319(6):595–606.
2. INCA. Estimativa 2018-Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2017. 130 p. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
3. National Cancer Institute - SEER Incidence Database [Internet]. [cited 2018 Jun 1]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
4. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;00(00):1–13.
5. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017;41:3–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006>

6. Lowry KP, Lee SI. Imaging and Screening of Ovarian Cancer. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2017;55(6):1251–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.06.010>
7. Guimarães Gonçalves MA, Badalotti M, Petracco A. *Ginecologia Básica e Avançada*. Primeira. EDIPUCRS, editor. 2017. 624 p.
8. Andrews L, Mutch DG. Hereditary Ovarian Cancer and Risk Reduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017;41:31–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.017>
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. [Internet]. [cited 2018 Jun 1]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
10. Piszczek C, Ma J, Gould CH, Tseng P. Cancer Risk-Reducing Opportunities in Gynecologic Surgery. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.10.025>