UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

PATRÍCIA DA SILVA SOUZA

POTENCIAIS BIOMARCADORES PARA O CÂNCER DE OVÁRIO EPITELIAL: UMA REVISÃO

Santo André,
2022

PATRÍCIA DA SILVA SOUZA

POTENCIAIS BIOMARCADORES PARA O CÂNCER DE OVÁRIO EPITELIAL: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH) da Universidade Federal do ABC como requisito para obtenção do grau no Bacharelado em Ciências Biológicas.

Orientador: Tiago Rodrigues

Santo André,
2022

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Mônica e José, às minhas lindas irmãs Daniella e Jaqueline e ao meu namorado Guilherme por trilharem e acreditarem nesse sonho comigo. Tenho vocês no coração.

Ao Prof. Tiago Rodrigues, pelo acolhimento, cordialidade e disposição para ensinar os seus alunos com leveza.

À Universidade Federal do ABC e a toda à sua comunidade, pela oportunidade de aprendizado contínuo, amizades e descobertas que me ensinaram muito e, por acreditar na ciência e na educação como ferramentas das mudanças que queremos em nossa sociedade e no mundo.

Muito Obrigada!

“ As verdades científicas são transitórias, certezas do momento emendadas por certezas maiores no momento próximo.”

Jules Henri Poincaré

RESUMO

O câncer de ovário é uma neoplasia ginecológica que acomete as células do tecido reprodutor feminino. Entre os 10 tipos de cânceres mais letais, o câncer de ovário representa o oitavo câncer mais incidente e letal no mundo para as mulheres. Histogeneticamente, o câncer de ovário é classificado em três classes que podem ser derivadas de células epiteliais de revestimento, de células germinativas e do cordão sexual-estroma. O câncer de ovário epitelial corresponde sozinho a 90% dos casos da doença em sua forma maligna para mulheres acima de 40 anos. Estima-se que aproximadamente 50 a 60% delas são diagnosticadas diretamente nos estágios avançados da doença, onde a probabilidade de metástase evolui e a eficácia dos tratamentos disponíveis diminui. A baixa taxa de sobrevida nos estágios avançados da doença é ainda um reflexo atribuído aos sintomas ausentes ou inespecíficos na forma precoce do câncer de ovário, que acarreta atrasos em seu diagnóstico efetivo. Os biomarcadores surgem nesse viés como moléculas biológicas capazes de atuar como marcadores moleculares e auxiliar na triagem de risco, no diagnóstico precoce, no monitoramento do curso clínico da doença e na efetividade de terapias aplicadas. Nestas premissas, esta revisão propõe a investigação dos recentes achados científicos da literatura de biomarcadores para o câncer de ovário epitelial, visando sua identificação e a explanação de suas principais características como biomarcadores. Para tanto, artigos científicos foram selecionados em bases de dados científicas, tendo como critério de inclusão publicações realizadas entre o período de 2017 a 2022. Após a seleção, a análise de 26 artigos científicos foi realizada com a identificação de 14 identidades biológicas vislumbradas como possíveis biomarcadores para o câncer de ovário epitelial. Verificou-se que dentre estas identidades, RNAs não codificantes, em evidência os microRNAs, são os que apresentaram maior tendência de estudo como biomarcadores para esta patologia na atualidade.

Palavras-chave: tumor de células epiteliais de revestimento ovariano; biomarcador tumoral; RNA não codificante.

ABSTRACT

Ovarian cancer is a gynecological neoplasm that affects the cells of the female reproductive tissue. Among the 10 most lethal cancers, ovarian cancer represents the eighth most incident and lethal cancer in the world for women. Histogenetically, ovarian cancer is classified into three classes that can be derived from lining epithelial cells, from germ cells and from the sexual cord-stroma. Epithelial ovarian cancer alone accounts for 90% of cases of the disease in its malignant form for women over 40 years of age. It is estimated that approximately 50 to 60% of them are diagnosed directly in the advanced stages of the disease, where the probability of metastasis evolves and the effectiveness of available treatments decreases. The low survival rate in the advanced stages of the disease is still a reflection attributed to the absent or unspecific symptoms in the early form of ovarian cancer, which causes delays in its effective diagnosis. Biomarkers appear in this bias as biological molecules capable of acting as molecular markers and assisting in risk screening, early diagnosis, in monitoring the clinical course of the disease and in the effectiveness of therapies applied. In these premises, this review proposes the investigation of recent scientific findings in the literature of biomarkers for epithelial ovarian cancer, aiming at their identification and explanation of their main characteristics as biomarkers. To this end, scientific articles were selected from scientific databases, having as inclusion criteria publications carried out between the period from 2017 to 2022. After selection, the analysis of 26 scientific articles was performed with the identification of 14 biological identities envisioned as possible biomarkers for epithelial ovarian cancer. It was found that among these identities, non-coding RNAs, in evidence microRNAs, are the ones that present the greatest tendency to be studied as biomarkers for this pathology today.

Keywords: ovarian lining epithelial cell tumor; tumor biomarker; non-coding RNA.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO…….8

1.1 Ovário……...8

1.2 Câncer de Ovário……11

1.3 Incidência……...15

1.4 Fatores de risco……...18

1.5 Estadiamento e Sobrevida……..20

1.6 Diagnóstico…….22

1.7 Biomarcadores Tumorais……23

1.8 Biomarcadores para o Câncer de Ovário……26

2 OBJETIVOS……28

2.1 Objetivos específicos……..28

3 METODOLOGIA……...29

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO…….30

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS…….39

6 REFERÊNCIAS……..40

7 ANEXOS……..49

1 INTRODUÇÃO

1.1 Ovário

Constituinte do sistema reprodutor feminino, os ovários são os órgãos genitais primários, as gônadas femininas. Eles são os responsáveis pela síntese, armazenamento e liberação dos gametas sexuais femininos, os oócitos, através do processo de oogênese [1]. O ovário embrionário é capaz de sintetizar em torno de 7 milhões de ovogônias que se desenvolvem em meio milhão de ovócitos primários. Estes, circundados por uma camada de células foliculares, constituem os folículos primordiais [2]. Os ovócitos primários permanecem em repouso encapsulados nos folículos ovarianos até sua maturação pós-natal que, sob a influência de gonadotrofinas hipofisárias, se inicia na fase de puberdade com o ciclo menstrual [3]. Em cada ciclo menstrual mensal, no período de ovulação, em geral uma única célula germinativa é capaz de terminar seu ciclo de desenvolvimento para estar apta à fecundação [4].

Como órgãos endócrinos, os ovários também sintetizam e secretam hormônios esteróides como o estrógeno e a progesterona, provenientes das células da granulosa e da teca que revestem os folículos ovarianos e envolvem as células germinativas [5]. Estes hormônios têm função parácrina atuando localmente no desenvolvimento do óvulo, preparação do endométrio para concepção e a manutenção da gestação. Com função endócrina, eles também atuam de forma sistêmica em diversos tecidos-alvo como as mamas, os ossos e no próprio útero [6, 7].

Morfologicamente, os ovários possuem uma forma elíptica sólida, medindo cerca de 3,5 a 4 cm de comprimento, 2 cm de largura por 1 cm de espessura [8]. Estabelecidos em par, os ovários estão dispostos à direita e à esquerda lateralmente na cavidade pélvica, onde se ligam ao útero pelo ligamento largo através de pregas peritoneais pertencentes ao mesovário (Figura 1) [6, 9, 10].

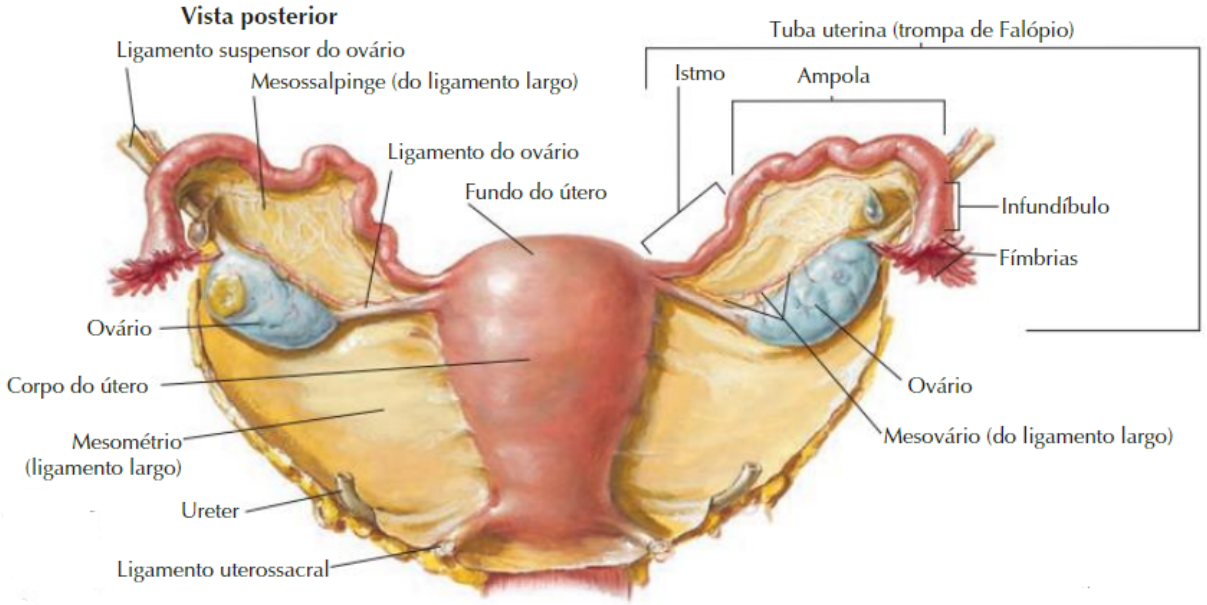


Figura 1: Útero e seus anexos. Fonte: Netter. Atlas de Anatomia Humana, 6ªedição. p.227

O ovário é conectado ao mesovário por um revestimento celular externo denominado mesotélio celômico, também conhecido como epitélio da superfície ovariana ou epitélio germinativo. Este epitélio não origina células germinativas e é decorrente do epitélio celômico, que se prolifera a partir da sexta semana do desenvolvimento gonadal feminino (Figura 2). Essas células epiteliais da superfície do ovário contém microvilos onde podem estar associadas vesículas pinocíticas e possuem mitocôndrias em abundância [6]. O epitélio germinativo ovariano é um revestimento externo para o tecido conectivo adjacente, a túnica albugínea. A túnica albugínea, como tecido conjuntivo fibroso e denso, faz a separação entre as células epiteliais de superfície, pertencentes ao epitélio germinativo, das células da região cortical do ovário [9].

O córtex ovariano é a região interna mais periférica do ovário, preenchido por um tecido conjuntivo denominado estroma. Além de sua função de tecido de sustentação, o estroma possui fibroblastos capazes de responder a estímulos hormonais [11]. No córtex encontram-se os folículos ovarianos, em distintas fases de desenvolvimento e degradação. Este processo degradativo é conhecido por atresia e se trata de uma morte celular regulada hormonalmente [2, 12].

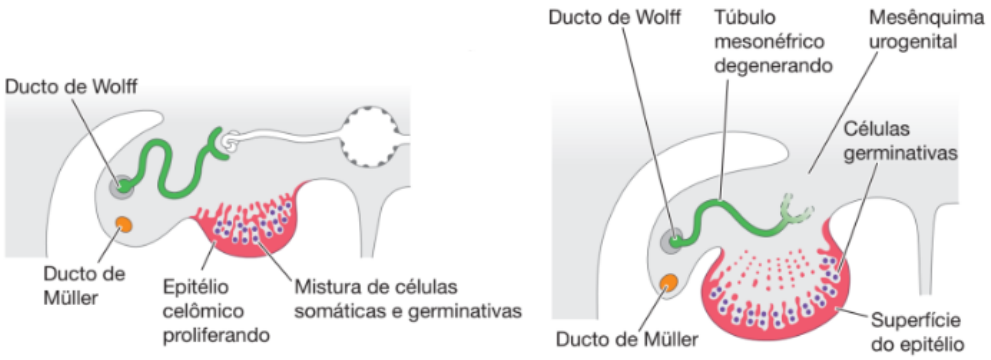


Figura 2: Gônada feminina indiferenciada em secção transversal com evidência do epitélio expandido. Adaptado de GILBERT, Scott F.; BARRESI, Michael J. F.; Biologia do Desenvolvimento. Artmed, 2019. 11ª edição. p. 184-186

Os ovários são ainda constituídos internamente por outras duas regiões distintas: o hilo e a medula (Figura 3). A medula constitui a região central e mais interna do ovário, preenchida por tecido conjuntivo frouxo. Em continuidade com a medula, o hilo é a região na qual os componentes neurovasculares como vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos penetram no ovário e se encaminham na direção do estroma [6, 9, 11].

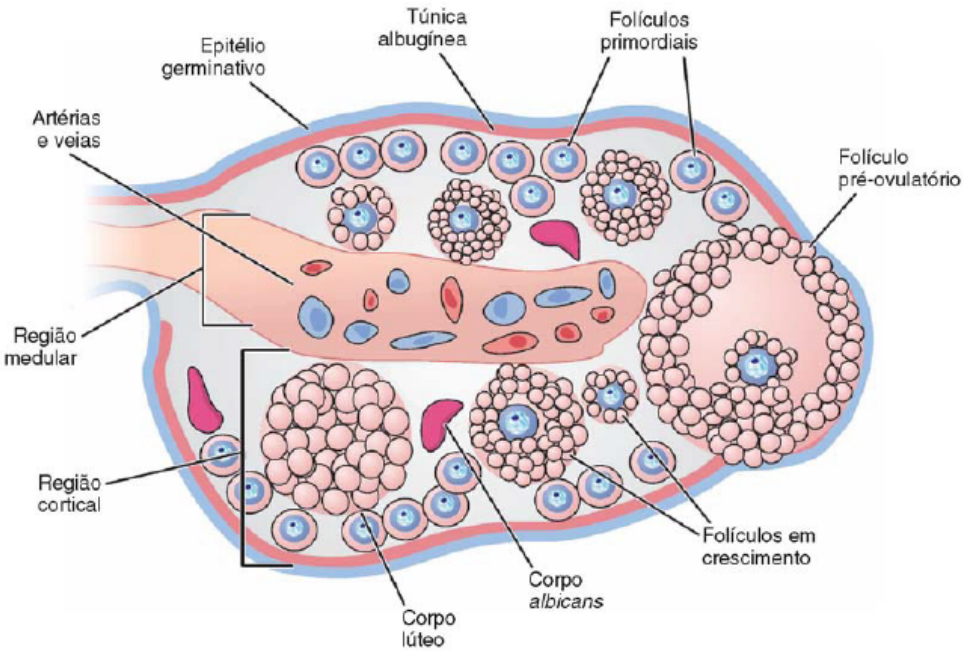


Figura 3: Desenho esquemático de ovário de uma mulher em idade reprodutiva mostrando seus principais componentes: epitélio germinativo, túnica albugínea, região cortical e região medular. Fonte: JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. Histologia Básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.432-433

1.2 Câncer de Ovário

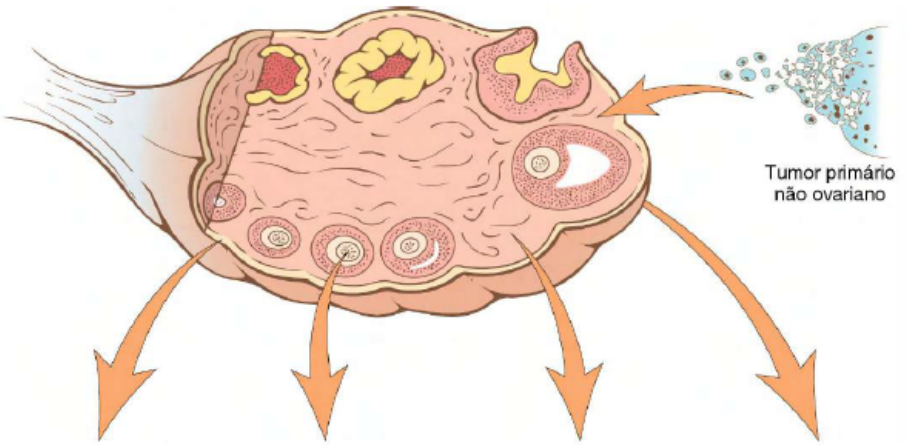
A desregulação dos mecanismos de crescimento e proliferação das células em um organismo caracteriza o conjunto de doenças denominadas câncer. A célula com excesso anormal do seu potencial de divisão pode resultar no desenvolvimento de uma massa celular nos órgãos e tecidos, o tumor ou neoplasia, que pode possuir tendência invasiva e metastática. A tumorigênese ou oncogênese, retrata esse processo de desenvolvimento do câncer pela combinação de fatores de caráter genético e ambiental na célula. O câncer pode ser classificado de acordo com o seu tipo tecidual e celular de origem ou mesmo pelas mutações que o desencadearam [13,14].

O câncer de ovário é uma neoplasia que acomete as células do tecido reprodutor feminino, podendo ser de caráter uni ou bilateral [15]. Pela riqueza de tipos celulares que compõem o ovário os quais atendem a funções de natureza estrutural, hormonal ou reprodutiva, o câncer de ovário pode originar neoplasias de distinta morfologia, comportamento biológico e potencial maligno. Deste modo, o câncer de ovário é considerado um grupo de doenças de caráter heterogêneo [16, 17]

A carcinogênese ovariana ainda não está plenamente esclarecida, pois não há uma lesão precursora única que a determine. Diversas teorias acerca da origem do câncer de ovário são propostas que consideram aspectos da ovulação, do endométrio e a endometriose assim como uma possível origem tubária da patologia. Reconhece-se que a maioria dos carcinomas ovarianos possam ser provenientes de células das tubas uterinas ou de tecidos endometriais que se instalam no ovário, sugerindo que o câncer de ovário pode ter sua origem externa ao órgão [18, 19].

Da perspectiva histogenética, o câncer de ovário é classificado em três classes que podem ser derivadas de células epiteliais de revestimento, de células germinativas e do cordão sexual-estroma (Figura 4). Dentre estes, o câncer de ovário epitelial, na superfície ovariana, corresponde sozinho a 90 % dos casos da doença em sua forma maligna para mulheres acima de 40 anos. Apesar de sua origem celômica, o câncer de ovário epitelial se assemelha patologicamente ao epitélio mulleriano [20]. A neoplasia no epitélio ovariano pode ser subdividida em três subtipos principais: seroso, mucinoso e endometrióide. Existem ainda os tumores ovarianos epiteliais de células Claras e de Brenner que são menos recorrentes na população [21].

O câncer ovariano proveniente de células germinativas e a partir de células estromais do cordão sexual correspondem juntos a aproximadamente 20 a 30 % dos tumores de ovário, mas coletivamente, representam uma taxa inferior a 10 % da forma maligna da doença. Os tumores ovarianos do estroma de cordão sexual são provenientes de componentes ovarianos mesenquimais tais como fibroblastos e células que sintetizam estrogênio [22]. Apesar de poderem ocorrer em todas as idades, são mais comuns em mulheres de 60 a 70 anos de idade. Os tumores estromais podem apresentar diferenciação para tumores da granulosa e da teca, células de Sertoli-Leydig e fibromas. Os tumores de células germinativas são, por sua vez, os mais comuns entre as mulheres jovens e o que possui maior caráter benigno. São sobretudo teratomas císticos de tecidos fetais e podem também se diferenciar em tumores de oogônia, do tecido embrionário, do seio endodérmico ou mesmo tumores do tecido placentário, em razão da natureza totipotente das células germinativas [23, 24].



ORIGEM	CÉLULAS EPITELIAIS DE SUPERFÍCIE (Tumores de células epiteliais superficiais e do estroma)	CÉLULA GERMINATIVA	ESTROMA DO CORDÃO SEXUAL	METÁSTASE PARA OVÁRIOS
Frequência total	65-70%	15-20%	5-10%	5%
Proporção dos tumores ovarianos malignos	90%	3-5%	2-3%	5%
Faixa etária acometida	20+ anos	0-25+ anos	Todas as idades	Variável
Tipos	• Tumor seroso • Tumor mucinoso • Tumor endometrioide • Tumor de célula clara • Tumor de Brenner • Cistoadenofibroma	• Teratoma • Disgerminoma • Tumor de seio endodérmico • Coriocarcinoma	• Fibroma • Tumor de célula da teca e da granulosa • Tumor de célula de Sertoli-Leydig	

Figura 4: Derivação, frequência e distribuição etária para várias neoplasias ovarianas. Fonte: ROBBINS et al. Patologia Básica. Rio de Janeiro : Elsevier, 2013. 9ª edição. p.696-700.

- **Câncer de ovário epitelial**

O câncer de ovário epitelial, na superfície de revestimento ovariano ou epitélio-estromal, com o estroma subjacente, é decorrente sobretudo de cistos epiteliais que ficam aprisionados na região cortical. Estes cistos são capazes de sofrer transformação metaplásica, alterando-se de um tipo celular epitelial em outro, ou neoplásica, dando origem a massas de tecidos anormais de alta taxa de crescimento [25, 26]. Os tumores epiteliais podem ser de caráter benigno, maligno ou limítrofe. Os tumores epiteliais benignos habitualmente são císticos, conhecidos como cistadenoma, ou de natureza estromal formando os cistadenofibromas. Os malignos também podem ser císticos ou de natureza sólida, constituindo os carcinomas. Os tumores borderline ou limítrofes são aqueles cujo comportamento biológico e histológico os permite agrupar entre os tumores benignos e aqueles de baixa malignidade, com potencial invasivo limitado. Os tumores borderline são, em geral, do tipo seroso, mucinoso ou endometrióide (Figura 5) [24, 27, 28].

- **Seroso**

Os tumores serosos são os cânceres de ovário epiteliais mais comuns e constituem cerca de 60% de todos os cânceres de ovário e representam cerca de 40 % de todos os tumores malignos do ovário. Apesar disso, os tumores serosos são em sua maioria benignos para pacientes na faixa etária dos 30 aos 40 anos, tendo maior malignidade para mulheres entre os 45 e 65 anos. Os tumores epiteliais serosos são em geral bilaterais para 70% dos casos e têm essa denominação por suas células serem similares à origem embriogênica daquelas que recobrem a camada serosa do epitélio das tubas uterinas [17, 20]. São em grande parte de caráter cístico esférico e ovóide, cujo tamanho pode variar de 30 até 40 cm de diâmetro. São comumente classificados em duas categorias, de baixo e alto grau, que se distinguem sobretudo pela velocidade de progressão do tumor. Tumores serosos de baixo grau são caracterizados por uma progressão lenta, que pode se tornar invasiva, sendo oriundos de lesões benignas ou borderline. Os tumores serosos de alto grau tem rápida progressão e são caracterizados na histologia por anéis concêntricos de calcificação, correspondendo sozinhos, à cerca de 75% de todos os cânceres de ovário epitelial [24, 27].

- **Mucinoso**

Os tumores mucinosos tem células similares com às das glândulas endocervicais que produzem mucina. Representam cerca de 4 a 10 % de todos os tumores ovarianos malignos e são o segundo tipo mais comum de tumor epitelial do ovário. São caracterizados por se apresentarem como tumores multiloculados e císticos de tamanho grande. Podem estar associados ao se romperem com uma pseudomixoma peritoneal, uma doença intra-abdominal rara que apresenta ascite mucinosa e possíveis obstruções intestinais [17, 27, 29, 30]

- **Endometrióide**

Os tumores endometrióides são similares à estrutura do endométrio e tendem a ser diferenciados formando cistos com áreas papilíferas. Apresentam ainda glândulas arranjadas de forma vilosa ou tubular. Podem estar associados com a endometriose - patologia na qual verifica-se tecido endometrial funcional localizado externamente à cavidade do útero - e a um câncer endometrial síncrono, os quais são histologicamente semelhantes [17, 27, 31].

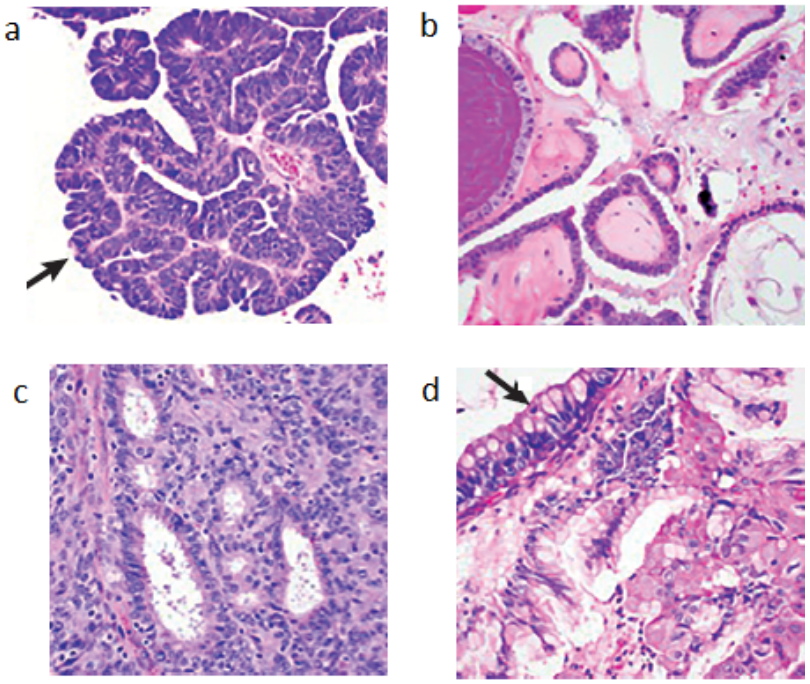


Figura 5: Subtipos histológicos do câncer de ovário epitelial. a - Carcinoma seroso de alto grau, caracterizado por atipia nuclear severa, arquitetura papilar (seta) e alta relação núcleo- citoplasma. b - Carcinoma seroso de baixo grau, caracterizado por atipia nuclear leve e baixa proporção nuclear -citoplasmática. c - Adenocarcinoma endometrioide é caracterizado pela formação de glândulas que recapitulam glândulas endometriais. d - Adenocarcinoma mucinoso apresenta preenchimento de mucina em suas células tumorais, com freqüentes células caliciformes (seta). Fonte: Adaptado de MATULONIS, Ursula A. et al. Ovarian cancer. Nature Reviews - Disease Primers, 2016.

Os tumores epiteliais são por fim agrupados em duas categorias gerais, do Tipo I e do Tipo II, de acordo com aspectos moleculares, genéticos e morfológicos. Os tumores epiteliais do Tipo I compreendem os carcinomas serosos de baixo grau, endometrióides de baixo grau, mucinosos e de células claras. São os tumores epiteliais caracterizados por grandes massas císticas, representando juntos cerca de 20 e 30% dos tumores ovarianos. Os tumores do Tipo II correspondem aos carcinomas serosos de alto grau, endometrióides de alto grau e carcinossarcomas. São considerados os tumores epiteliais de caráter mais agressivo, representando cerca de 70 a 80% dos casos da doença e por 90% de suas mortes, tendo assim alta letalidade devido sobretudo ao seu diagnóstico tardio [32, 33, 34].

1.3 Incidência

O câncer de ovário ocupa a 18º posição entre todos os tipos de câncer, com 313.959 casos novos e a 14º posição em número de óbitos estimados em 2020. Em contrapartida, considerando-se a relação entre a taxa de incidência e de mortalidade juntas, o câncer de ovário encontra-se entre os 10 tipos de cânceres mais letais, com uma taxa de incidência de 6,6 para 4,2 de mortalidade a cada 100.000 mulheres de acordo com a taxa de mortalidade padronizada por idade (ASR) (Figura 6) [35]. Para as mulheres, o câncer de ovário representa o oitavo câncer mais incidente e letal no mundo [36].

.

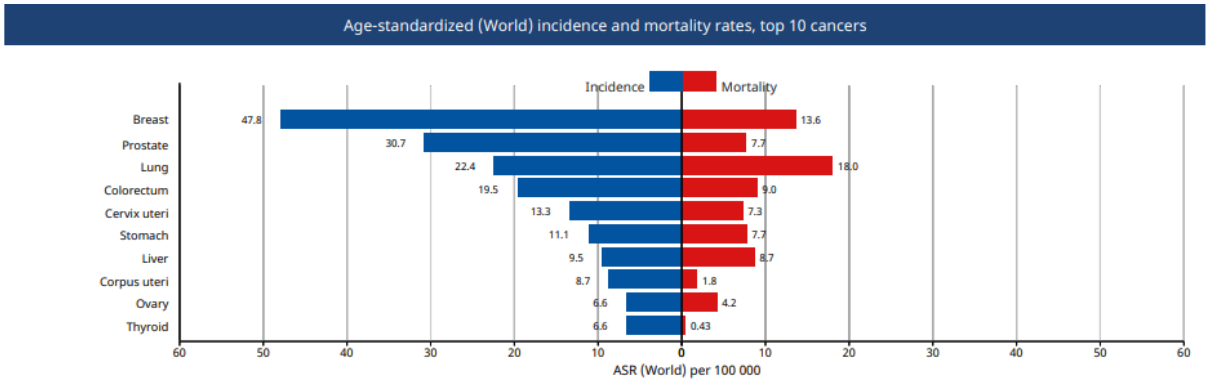


Figura 6: Incidência e taxa de mortalidade no mundo dos top 10 tipos de câncer padronizados por idade. Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Cancer Observatory-World fact sheet. International Agency for Research on Cancer, 2020.

O continente com maior número de mulheres com câncer de ovário no mundo em 2020, com 54,4 % de todos os casos, foi o continente Asiático. A Europa com 21,2% dos casos, equivalente a 66.693 indivíduos portadores da doença, e a América do Norte com 8,5 %, equivalente a 26.630 indivíduos, representam os dois outros continentes com maior número de mulheres com câncer de ovário (Figura 7) [35].

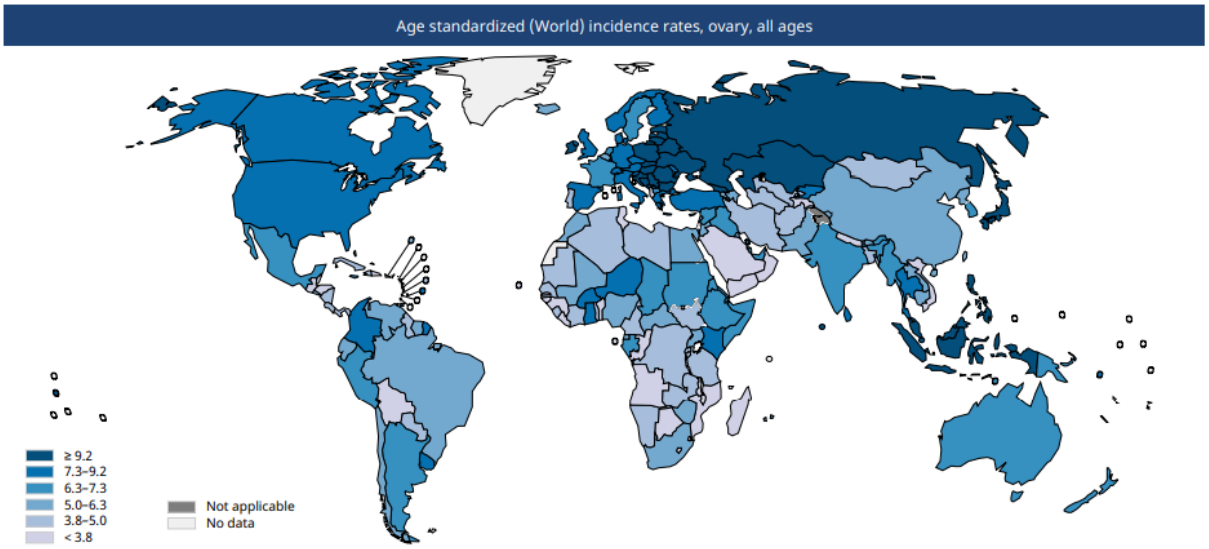


Figura 7: Incidência do câncer de ovário no mundo padronizada por idade (ASR). Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Cancer Observatory-Ovary fact sheet. International Agency for Research on Cancer, 2020.

A relação entre os casos incidentes e de mortalidade pelo câncer de ovário de acordo com a taxa padronizada por idade (ASR) para todas as regiões do mundo, revela ainda o baixo índice de sobrevivência da doença em diversas regiões, como da Micronésia e da Polinésia (Figura 8) [35].

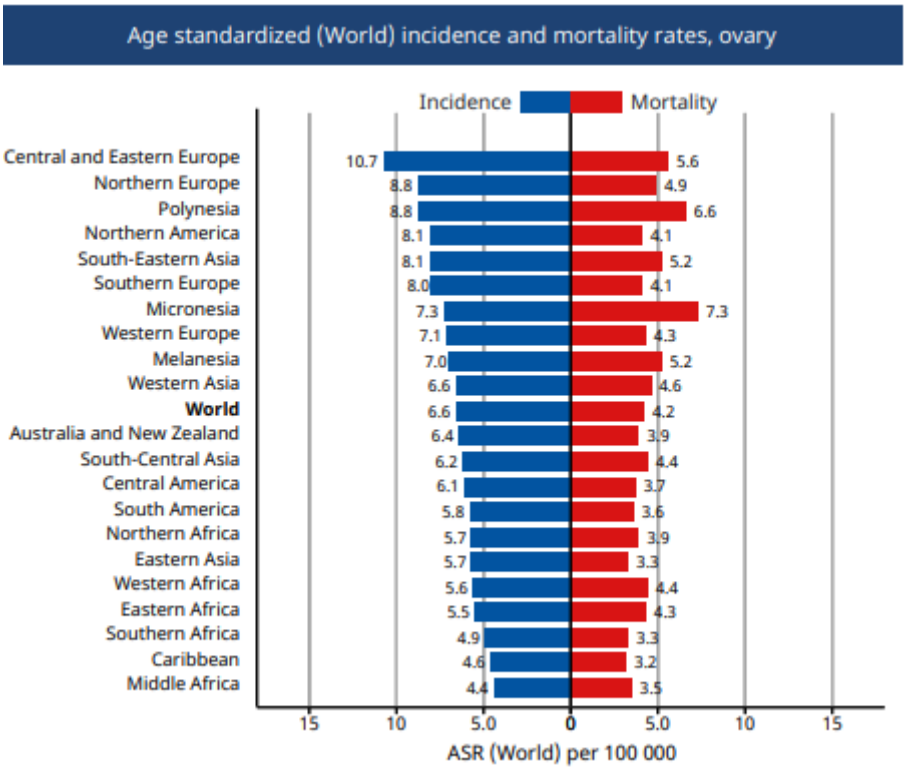


Figura 8: Incidência e mortalidade do câncer de ovário nas regiões do mundo padronizada por idade (ASR). Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Cancer Observatory-Ovary fact sheet. International Agency for Research on Cancer, 2020.

Projeções para o câncer de ovário estimam que haja um aumento de 47% em sua incidência no mundo, assim como um aumento de 58,6% na taxa de mortalidade para os anos de 2018 a 2040 (Figura 9) [37].

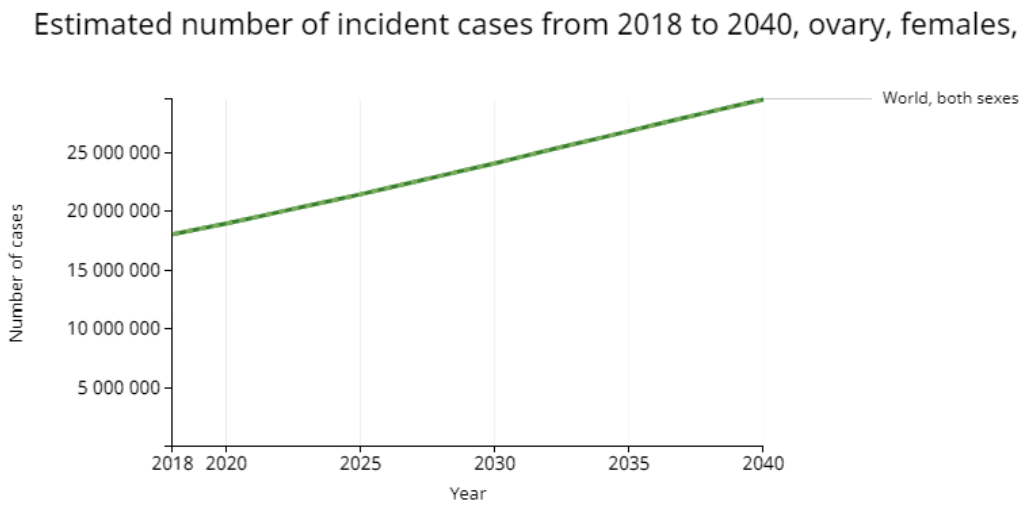


Figura 9: Estimativa de casos incidentes de câncer de ovário no mundo de 2018 a 2040 para mulheres de todas as idades. Fonte: Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer, 2018.

- **Brasil**

Em 2017, o Brasil registrou 3.879 óbitos de mulheres para o câncer de ovário. Para o ano de 2020, a taxa de mortalidade foi de 3,62 a cada 100.000 mulheres de acordo com a taxa de mortalidade padronizada por idade [38] Na federação, as estimativas para 2020 indicaram que as regiões com maior incidência foram as regiões Nordeste, Norte e Sul do país (Figura 10) [39].

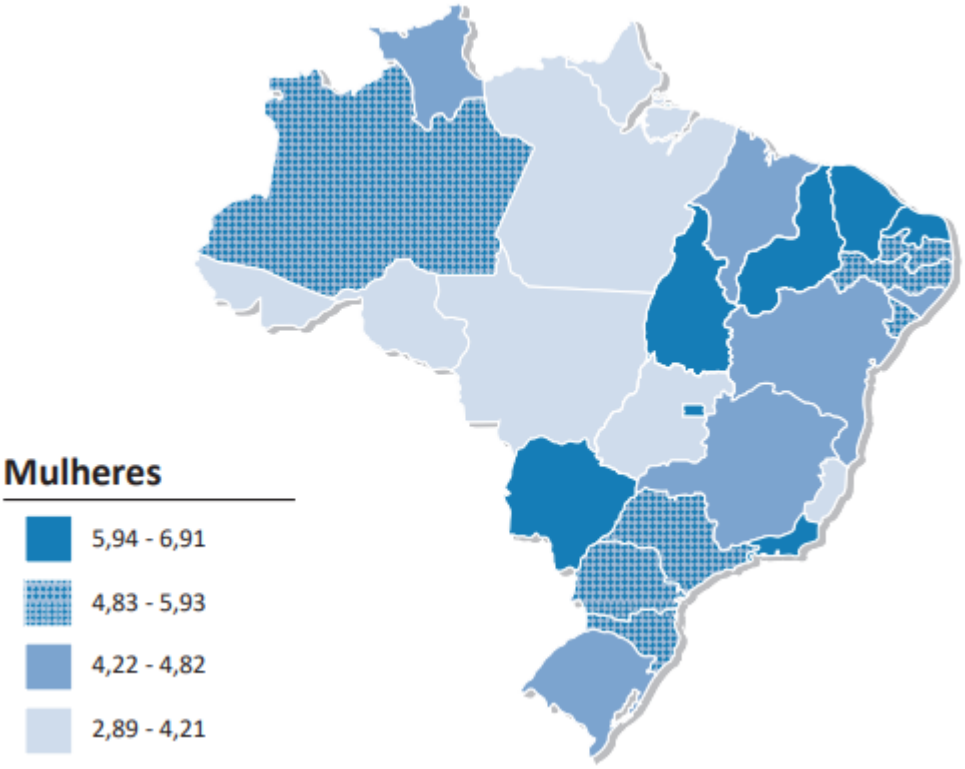


Figura 10: Representação espacial das taxas ajustadas a de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do ovário). Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA- INCA. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro : INCA, 2019.

1.4 Fatores de Risco

O período de pós menopausa e idade acima de 65 anos em mulheres, caracterizam maior predisposição ao câncer de ovário cuja idade média de diagnóstico é na faixa de 50 a

79 anos de idade. Embora não haja uma correlação estrita entre idade e o prognóstico da doença, mulheres de idade avançada tem níveis inferiores de sobrevivência. [40, 41, 42, 43].

Em termos genéticos, 65 a 85% dos tumores de ovário hereditários são decorrentes de mutações na linhagem dos genes BRCA, de herança autossômica dominante, que atuam como genes supressores de tumor e no reparo do DNA [44]. Pacientes com histórico familiar de câncer de ovário e de mama possuem um risco genético (Tabela 1) para mutações deletérias no gene BRCA1, localizado no cromossomo 17q12-21, sendo as mais conhecidas 185delAG e 5382insC. No gene BRCA2, localizado no cromossomo 13q12-13, a mutação 6174delT é a mais comum [45, 46]. Pacientes com mutação no gene BRCA1 tem 25 a 60% de risco para o câncer de ovário. Portadoras de mutações em BRCA2 possuem cerca de 15 a 25% de risco para a doença. O risco de câncer de ovário para mutações isoladas dos genes BRCA é de aproximadamente 8 a 10% [24, 47]. Já mulheres com câncer de mama, apresentam 12,7% de chance de desenvolver câncer de ovário num período de 10 anos [48].

Tabela 1 - Pacientes com risco superior a 20-25% de apresentar predisposição herdada para câncer de mama e de ovário para as quais se recomenda avaliação de risco genético.

- Mulheres com histórico pessoal de câncer de mama e de ovário.*
- Mulheres com câncer de ovário * e um parente próximo † com câncer de mama com ≤ 50 anos ou câncer de ovário em qualquer idade.
- Mulheres com câncer de ovário * em qualquer idade que sejam judias de ancestralidade Ashkenazi.
- Mulheres com câncer de mama ≤50 anos e um parente próximo † com ovário * ou câncer de mama masculino em qualquer idade.
- Mulheres de ascendência judaica Ashkenazi e câncer de mama com ≤40 anos.
- Mulheres com um parente de primeiro ou segundo grau com mutação em BRCA1 ou BRCA2 conhecida.

* Os cânceres peritoneais e das trompas de Falópio devem ser considerados como parte do espectro da síndrome Hereditária de Câncer de Mama/Ovário.

† Parente próximo é definido como um parente de primeiro, segundo ou terceiro grau (ou seja, mãe, irmã, filha, tia, sobrinha, avó, neta, prima em primeiro grau, bisavó, tia-avó).

Fonte: Traduzido de LANCASTER, MJ et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions.Gynecol Oncol, 2007

Além de mutações em BRCA, a síndrome de Lynch também corrobora para o risco hereditário de câncer de ovário em torno de 10%. Trata-se de um câncer colorretal não

poliposo habitualmente relacionado a um câncer de endométrio [27]. A síndrome de Lynch, do tipo II, ocorre por mutações em genes de reparo do DNA, tais como nos genes MSH2, MLH1, MLH6, PMS1 e PMS2 [22].

Apesar dos fatores genéticos, a maioria dos cânceres de ovário são esporádicos e estão associados a outras condições de natureza reprodutiva e hormonal (Tabela 2). A ocorrência da ovulação por longo período em casos de menarca precoce ou menopausa tardia, a obesidade e o tabagismo podem contribuir para aumentar o risco de câncer de ovário [39, 49]. Em contrapartida, o uso de contraceptivos orais, o aumento de paridade, a amamentação assim como aquelas que já passaram por procedimentos de ligadura tubária e histerectomia, tendem a atenuar o risco para a doença [47].

Tabela 2- Fatores associados ao câncer de ovário.

Fatores		Protetor	Predispositor	Controverso
Demográfico	Idade		✓	
Reprodutivo	Fatores relacionados à menstruação		✓	
	Idade da menarca e menopausa			✓
	Paridade	✓		
	Características da gravidez			✓
	Maior idade do parto	✓		
Ginecológico	Doença inflamatória pélvica			✓
	Endometriose		✓	
Hormonal	Métodos contraceptivos	✓		
	Terapia de Reposição Hormonal (TRH)			✓
	Tratamentos de infertilidade			✓
Genético	Histórico familiar		✓	
	Mutações em BRCA		✓	
	Síndrome de Lynch		✓	
Estilo de Vida	Nutrição e Dieta			✓
	Obesidade e atividade física			✓
	Álcool, cafeína e cigarros			✓
Outro	Lactação	✓		
	Nível socioeconômico mais baixo		✓	

Fonte: Traduzido de Ovarian Cancer in the world- epidemiology and risk factors. MOMENIMOVAHED, Z. et al. International Journal of Women's Health, 2019.

1.5 Estadiamento e Sobrevida

O estadiamento para o câncer de ovário é um sistema de classificação que considera aspectos prognósticos compartilhados e histológicos dos diferentes tipos de tumores

ovarianos. Como instrumento para nortear a condição clínica do paciente e prover adequado planejamento terapêutico, o estadiamento do câncer de ovário segue as diretrizes estabelecidas pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia- FIGO (Anexos- Tabela 1) [50]. O câncer de ovário é classificado em estágios de I a IV e suas respectivas subclasses (Figura 11) que se distinguem sobretudo pela sua extensão e disseminação no organismo [51, 52].

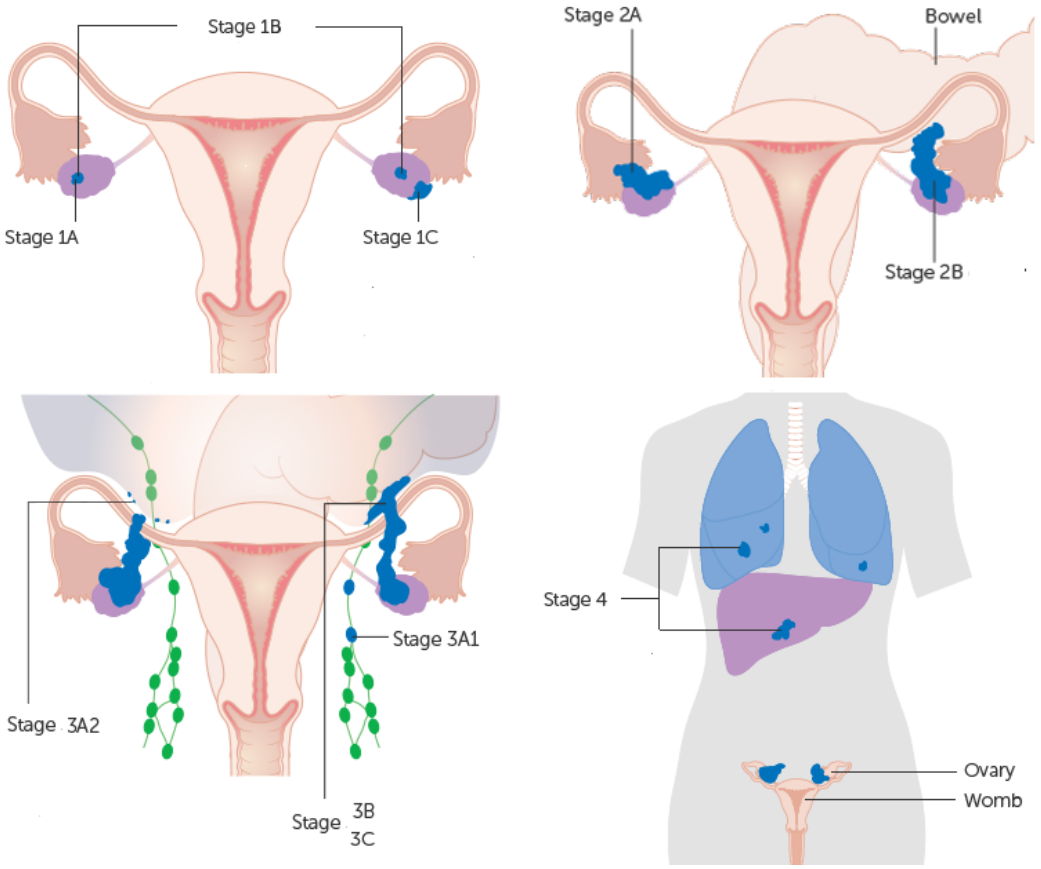


Figura 11: Estadiamento do câncer de ovário. Estágio 1 - tumor confinado aos ovários e tubas de falópio; estágio 1A- tumor em um ovário; estágio 1B- tumor em ambos os ovários; estágio 1C- tumor no ovário e em sua superfície. Estágio 2- tumores envolvidos em um ou ambos os ovários ou tubas de falópio com extensão pélvica ou câncer peritoneal primário; estágio 2A- com extensão para o útero e/ou tubas de falópio; estágio 2B- extensão para outros tecidos pélvicos; estágio 3- tumor com propagação confirmada para o peritônio fora da pelve e/ou metástase para os nódulos linfáticos retroperitoneais; estágio 3A1- tumor nos linfonodos; estágio 3A2- tumor no peritônio; estágio 3B- tumor no peritônio menor ou igual a 2 cm; estágio 3C- tumor no peritônio superior a 2 cm; Estágio 4 - metástase para outros órgãos. Fonte: Adaptado de Cancer Research UK, 2019.

Entre as mulheres que desenvolvem câncer de ovário, estima-se que 19 a 25% delas apresentem a doença no estágio I, localizado, em que se há 20% de chance de metástase. Por outro lado, aproximadamente 50 a 60% destas são diagnosticadas diretamente já no estágio

III ou IV, onde a probabilidade de metástase evolui para 60% no estágio avançado e a eficácia dos tratamentos disponíveis diminui [27, 47].

Correlacionados a estes dados, a taxa de sobrevida em 5 anos para o câncer de ovário no estágio III é de 25 a 40%, enquanto no estágio IV essa taxa reduz-se para 10-15% (Tabela 3). O grau histológico bem diferenciado contribui para o bom prognóstico de sobrevida em 5 anos em até 88%. Para tumores pouco diferenciados, essa taxa de sobrevida em 5 anos cai para 27%. A baixa taxa de sobrevida para os estágios avançados da doença é um reflexo atribuído aos sintomas ausentes ou inespecíficos na forma precoce do câncer de ovário, que acarreta atrasos em seu diagnóstico efetivo. Fatores, que levam o câncer de ovário a ser considerado o segundo tipo mais comum de malignidades ginecológicas e a principal causa de morte deste grupo de patologias [22].

Tabela 3: Estadiamento e sobrevida nas neoplasias ginecológicas - câncer de ovário.

TABELA 85-1 ■ Estadiamento e sobrevida nas neoplasias ginecológicas

Estágio	Ovariana	Sobrevida em 5 anos (%)
0	—	
I	Confinado ao ovário	88-95
II	Confinado aos órgãos pélvicos	70-80
III	Disseminação intra-abdominal para o omento, o diafragma ou os linfonodos	20-40
IV	Disseminação para fora da cavidade abdominal, disseminação parenquimatosa Citologia positiva de derrame pleural ou linfonodos extra-abdominais (inguinais, torácicos ou supraclaviculares)	17

Fonte: Adaptado de JAMESON, J. Larry et al. Medicina Interna de Harrison. Porto Alegre: AMGH, 2020.

1.6 Diagnóstico

O diagnóstico do câncer de ovário é avaliado por meio de métodos propedêuticos de caráter físico geral e ginecológico a fim de detectar a existência e a possível origem do tumor.

Apesar de ser considerado uma doença silenciosa e por vezes, assintomática, o câncer de ovário habitualmente manifesta sintomas antes do diagnóstico inicial. O sintoma mais relatado é a presença de uma massa pélvica ou pélvica-abdominal, em geral de caráter indolor, caso não haja torção, que pode estar associada a compressão de órgãos locais ou de sintomas metástaticos [22, 47]. Outros sintomas incluem distensão abdominal, urgência em urinar, fadiga, indigestão, constipação, ascite e dor lombar. Distinguir estes sintomas de outras manifestações clínicas como a menopausa, estresse, depressão, mudança nos hábitos alimentares ou problemas intestinais são uma dificuldade no diagnóstico da doença [46].

Em vias complementares à avaliação palpatória pélvica, pode-se fazer uso de tecnologias como o ultrassom transvaginal, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada. A ultrassonografia transvaginal como método de rastreamento da doença na população em geral tem baixo valor preditivo positivo, porém, sua utilização diagnóstica em mulheres na pós-menopausa, que já constam de massa pélvica, apresenta uma especificidade de 78% e sensibilidade de 84% para o câncer de ovário. Para casos em que há risco intermediário a alto de doença metastática, a tomografia computadorizada é oportuna para ajudar na avaliação de estadiamento e confirmação de doença extrapélvica. A ressonância magnética auxilia na definição dos planos teciduais e num possível grau de operabilidade [27]. A análise diagnóstica para o câncer de ovário pode levar, igualmente, a demanda de exames de colonoscopia e de mamografia a fim de confirmar a sua origem primária [15]. Sob forma de rastreamento multimodal, em conjunto com o exame pélvico e a ultrassonografia transvaginal, pode ser requisitado dosagens de biomarcadores [47].

1.7 Biomarcadores tumorais

A busca por moléculas para detecção do câncer decorre de meados de 1800, sendo o primeiro biomarcador datado de 1848, conhecido como a proteína de Bence-Jones. Esta proteína é encontrada na urina de pacientes com distúrbios em suas células plasmáticas, como aqueles portadores de mieloma múltiplo [53, 54]. Apesar disto, o termo “biomarcador” somente foi mencionado na literatura científica em meados de 1970 como um indicador de material de origem biológica [55].

A Organização Mundial da Saúde [56] definiu biomarcadores num sentido amplo como:

“ Qualquer substância, estrutura ou processo que pode ser medido no corpo ou em seus produtos e influenciam ou prevêem a incidência de resultados ou doenças.”

Biomarkers in risk assessment: Validity and Validation. World Health Organisation, 2001.

O Instituto Nacional de Saúde dos EUA - NIH [57], em 2001, propôs uma definição de biomarcadores como:

“ Uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica.”

Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 69(3), 2001. p.89–95.

Recentemente, o *National Cancer Institute dos EUA*, integrante do NIH [58] aprimorou a definição de biomarcadores como:

“Molécula biológica encontrada no sangue, outros fluidos corporais ou tecidos que é um sinal de um processo normal ou anormal, ou de uma condição ou doença. Um biomarcador pode ser usado para ver como o corpo responde a um tratamento para uma doença ou condição. Também chamado de marcador molecular e molécula de assinatura.”

National Cancer Institute, http://www.cancer.gov/dictionary

Em sua multiplicidade de definições, os biomarcadores podem atuar em uma variedade de alterações biológicas, sendo reconhecidos como uma estratégia voltada à medicina de precisão [59]. Na biologia tumoral, um biomarcador precisa atender a diferentes critérios para que seja considerado um biomarcador tumoral ideal. Alta sensibilidade e especificidade associados aos níveis de severidade da doença, assim como, meia vida curta e viabilidade econômica são alguns critérios [53]. Biomarcadores tumorais têm o potencial de avaliar e contribuir na triagem de risco dos pacientes anteriormente ao seu diagnóstico. Podem ainda auxiliar no diagnóstico em si, ou mesmo, no monitoramento da efetividade de terapias aplicadas e em recorrências posteriores (Figura 13) [55, 59, 60].

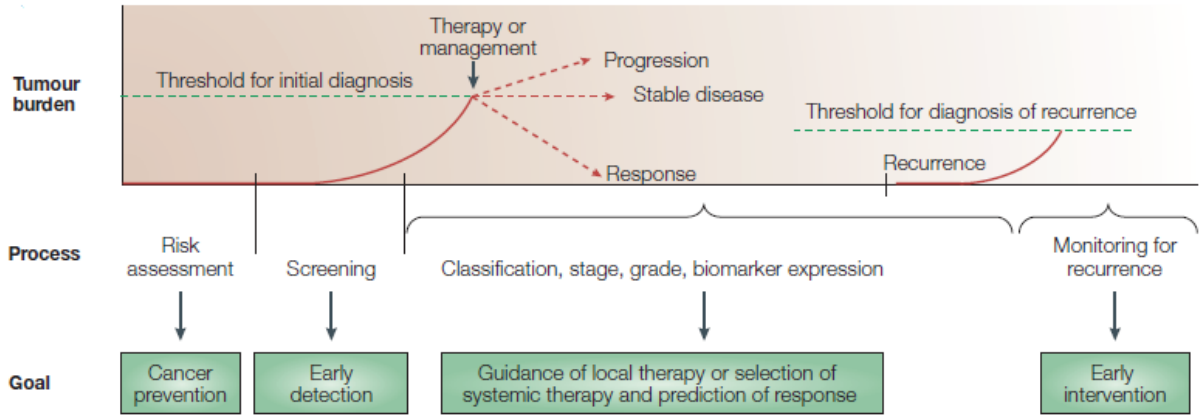


Figura 13: Representação esquemática do uso de biomarcadores nos diferentes estágios da evolução clínica do câncer. Fonte: Adaptado de LUDWIG, J. A., WEINSTEIN, J. N. Biomarkers in Cancer Staging, Prognosis and Treatment Selection. Nature Reviews Cancer, 2005, 5(11).p.845–856.

Biomarcadores podem ser assim classificados, de forma geral, em três categorias principais segundo seu uso na patologia tumoral, atuando na predição, no diagnóstico e no prognóstico do tumor. Os biomarcadores preditivos contribuem para predizer a patologia e avaliar a resposta de uma terapia específica que pode estar em utilização. Os biomarcadores diagnósticos são os que vão atuar na identificação específica da doença e, habitualmente, estão presentes em seus estágios iniciais. Biomarcadores prognósticos ajudam a informar sobre o desenvolvimento da doença como em casos de recorrência ou mesmo progressão do tumor [53, 61]. Outras classificações são possíveis baseadas em outros critérios mais amplos. É possível ainda que os biomarcadores exerçam funções sobrepostas, de modo que biomarcadores de rastreamento e previsão podem, por exemplo, vir a atuar também na classificação e no estadiamento. A amplitude de classificações existente está alinhada com a evolução tecnológica em curso (Figura 14) [62].

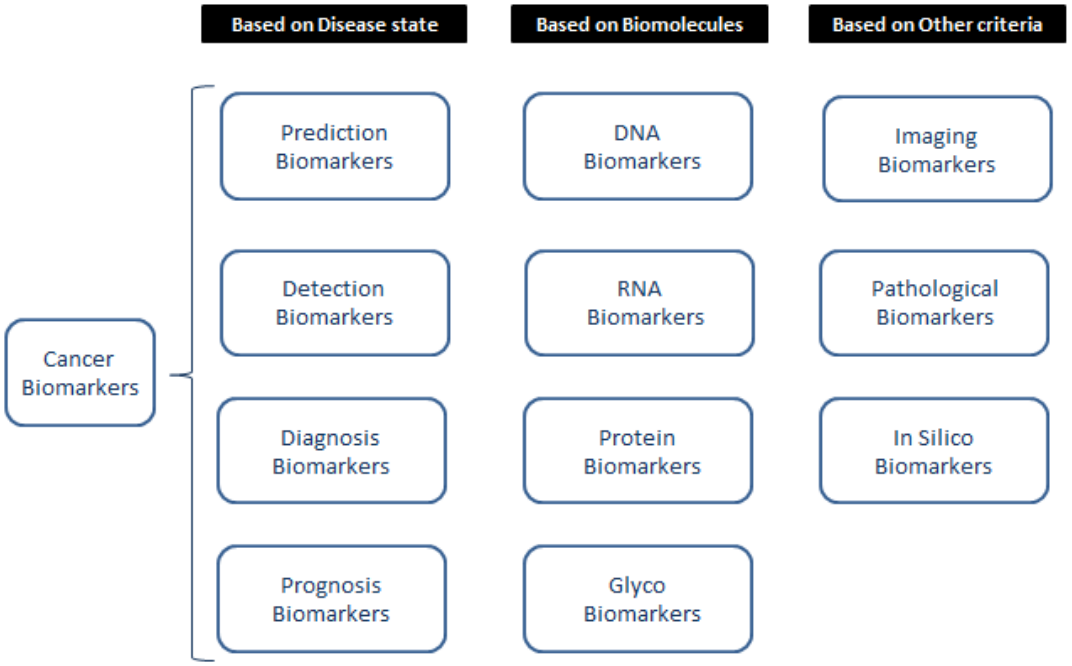


Figura 14: Classificação dos biomarcadores para o câncer. Fonte: Adaptado de MISHRA, Alok; VERMA, Mukesh. Cancer Biomarkers: Are We Ready for the Prime Time?. Cancers 2010, 2, p.190-208

1.8 Biomarcadores para o câncer de ovário epitelial

O principal biomarcador tumoral da atualidade aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) para utilização clínica para o câncer de ovário epitelial é o antígeno de câncer 125 (CA125). Detectado em 1981, o CA125 é uma glicoproteína originada a partir do gene Mucina 16 (MUC16) e atua no desenvolvimento embrionário ovariano sendo encontrado no líquido peritoneal, amniótico e no soro, assim como, em tecidos diversos como no endométrio, no peritônio e em glândulas mamárias e sudoríparas [63].

Como biomarcador para o câncer de ovário epitelial, CA125 é utilizado no monitoramento da progressão da doença e na triagem de pacientes, apresentando sensibilidade e especificidade de aproximadamente 83 e 99,7% respectivamente, com valor preditivo positivo de 16% [64]. Para o câncer de ovário epitelial em estágio inicial, a sensibilidade do CA125 é reduzida para 50 a 62% [65]. A baixa sensibilidade do CA125 para os estágios iniciais da doença, para tumores de baixo grau e para o subtipo de EOC mucinoso, se deve ao baixo nível de expressão de CA125 para estes casos. Aliado à baixa eficácia para ser utilizado como biomarcador em estágios iniciais do câncer de ovário, o CA125 é ainda

altamente expresso em casos de EOC benigno e em outros cânceres e condições ginecológicas [63, 66, 67].

Embora existam outros biomarcadores aprovados pela FDA para uso clínico para o câncer de ovário epitelial, como a proteína 4 do epidídimo humano (HE4) e o ensaio de índice multivariado OVA-1, estes biomarcadores não apresentam alta sensibilidade e são sobretudo utilizados para auxiliar na progressão tumoral, no monitoramento de recorrência da doença ou na avaliação da realização de cirurgias. A busca de biomarcadores para o câncer de ovário epitelial capazes de auxiliar no diagnóstico precoce da doença se faz, portanto, necessária [68].

2 OBJETIVOS

O intuito desta monografia é investigar as tendências de desenvolvimento de biomarcadores voltados para o câncer de ovário epitelial, segundo a literatura científica.

2.1 Objetivos específicos

- Identificar os principais biomarcadores para o câncer de ovário epitelial utilizados ou em estudo na atualidade;

- Evidenciar as características biológicas dos biomarcadores encontrados para o câncer de ovário epitelial;

- Esclarecer as potencialidades dos biomarcadores tumorais como um recurso molecular no diagnóstico precoce para o câncer de ovário.

3 METODOLOGIA

Esta revisão será realizada através da consulta e leitura de artigos científicos das plataformas *PubMed* e *Web of Science,* que serão os principais meios de obtenção de informações. O descritor a ser utilizado nesta pesquisa será: Biomarcador para o câncer de ovário epitelial com o correspondente em inglês: *Epithelial ovarian cancer biomarker*. Os artigos científicos serão selecionados e analisados segundo os parâmetros de título e resumo de acordo com o descritor utilizado. A seleção dos artigos terá como critério de inclusão publicações realizadas nos últimos cinco anos, entre o período de 2017 a 2022.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As distintas fases metodológicas de busca e seleção dos artigos científicos para esta revisão foram organizadas num diagrama de fluxo (Figura 15) segundo diretrizes da PRISMA (*Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses*). Com o processo de triagem, do total de 65 artigos inicialmente identificados foram incluídos para estudo e análise 26 artigos científicos que correspondiam ao âmbito desta revisão.

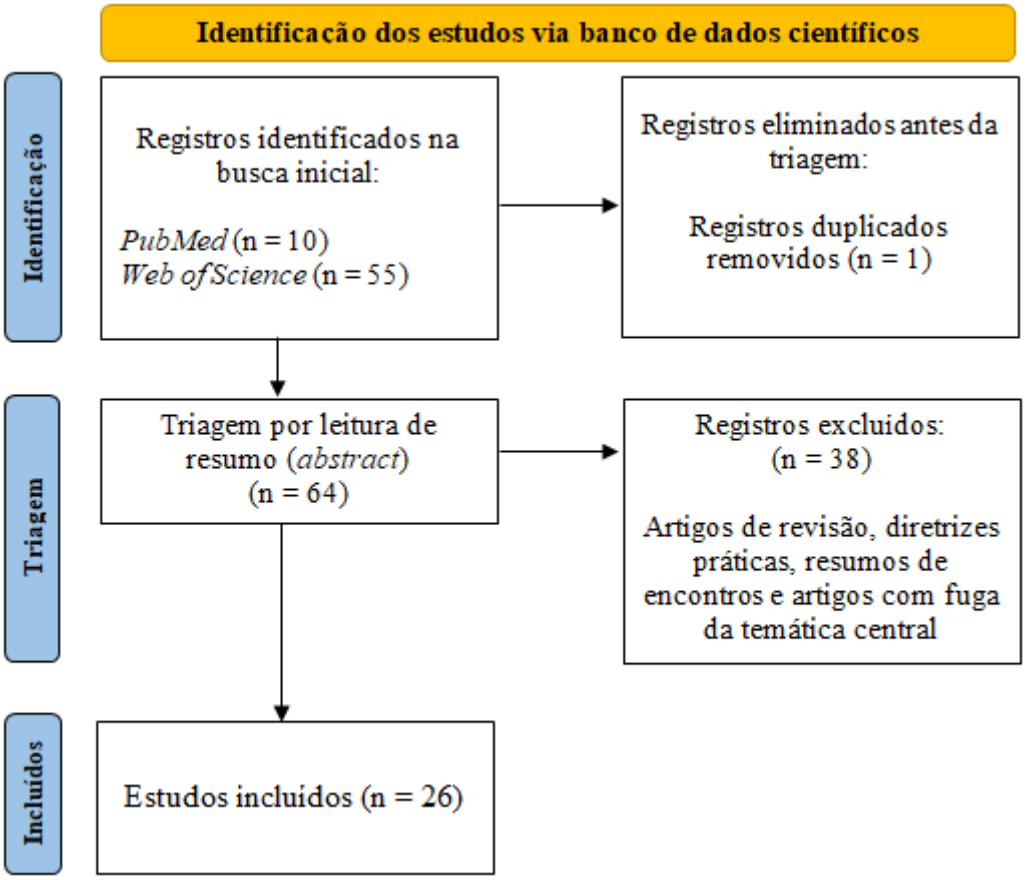


Figura 15: Diagrama de fluxo representativo do processo metodológico para seleção dos artigos científicos.

Os artigos selecionados foram analisados visando a obtenção de informações acerca da identidade biológica do biomarcador e suas principais características. Estes dados foram compilados e organizados na Tabela 4 como biomarcadores prognósticos, diagnósticos ou ambos e biomarcadores sem classificação específica:

Tabela 4 - Recentes biomarcadores estudados para o câncer de ovário epitelial de acordo com a literatura científica.

	Biomarcador	Identificação biológica	Material Biológico de estudo	Tamanho Amostral (n)	Características do biomarcador para o câncer de ovário epitelial (EOC)	Especificidade	Sensibilidade	Referências
Biomarcador Prognóstico	**Engrailed-2 (EN2)**	Proteína Homeobox	Tecidos ovarianos de pacientes com EOC	113 amostras	Apresenta superexpressão proteica de EN2 e de seu mRNA em EOC seroso de alto grau, em tumores EOC resistentes à Platina e associado à redução da sobrevida geral.	____	____	[69]
	B7-H7	Família B7 de checkpoint imunológico	Tecidos ovarianos de pacientes com EOC ressecados cirurgicamente	119 amostras	Apresenta expressão estromal e tumoral de B7-H7 em células de EOC, com maior agressividade e menor taxa de sobrevida quando expressa no compartimento estromal.	____	____	[70]
	CD14(+)HLA-DR(lo/-)	Células monocíticas	Sangue periférico de pacientes incidentes de EOC	236 amostras	Níveis elevados de CD14(+)HLA-DR(lo/-) estão associados a estágios avançados de EOC, sobretudo para EOC seroso. Há redução de CD14(+)HLA-DR(lo/-) após tratamento quimioterápico.	____	____	[71]
	miR-206	MicroRNA	Tecidos ovarianos de pacientes com EOC	17 tecidos de EOC	Alta expressão de miR-206 associada a um mau prognóstico de EOC e resistência à Platina.	____	____	[72]
	hexoquinase II (HKII)	Enzima glicolítica	Linhagens celulares de EOC dos subtipos histológicos (HGS (OVCAR3 e OV-2295), endometrioides (A2780 e A2780cp) e de células claras (CC e ES-2)	____	A interação da hexoquinase II (HKII) com o supressor tumoral P53 é capaz de atuar na regulação do metabolismo glicolítico e na quimiossensibilidade de EOC.	____	____	[73]
	PDGF-D	Fator de crescimento D derivado de plaquetas	Tecidos ovarianos de pacientes com EOC	190 amostras	PDGF-D superexpresso é capaz de indicar quimiorresistência à Platina.	____	____	[74]

Biomarcador Diagnóstico	**miR-200 (miR-200a, miR-200b e miR-200c)**	MicroRNA	Tecidos ovarianos de pacientes com EOC	16 amostras	Apresenta expressão tecidual e plasmática significativa de miR-200a, miR-200b e miR-200c para casos de EOC seroso de alto grau malignos.	——	——	[75]
	circN4BP2L2	RNA circular	Sangue venoso e tecido ovariano normal e de pacientes com EOC	378 amostras de sangue, 126 amostras teciduais de EOC e 80 tecidos ovarianos normais.	Desregulação plasmática de circN4BP2L2 como indicativo de separação de EOC de carácter benigno e normal. Sua diminuição está atrelada a casos avançados e metastáticos do tumor.	78% (distinção de EOC e casos benignos). 90% (distinção de EOC e casos saudáveis)	80% (distinção de EOC e casos benignos). 82% (distinção de EOC e casos saudáveis)	[76]
	circBNC2	RNA circular	Plasma de pacientes com EOC	249 amostras	É capaz de distinguir EOC de carácter benigno e normal em seu estágio inicial.	80.7% (distinção de EOC em estágio inicial e casos benignos). 80.7% (distinção de EOC em estágio final e casos benignos). 85.5% (distinção de EOC em estágio inicial e casos saudáveis). 84.3% (distinção de EOC em estágio final e casos saudáveis)	92.0% (distinção de EOC em estágio inicial e casos benignos). 98.3% (distinção de EOC em estágio final e casos benignos). 92.0% (distinção de EOC em estágio inicial e casos saudáveis). 98.3% (distinção de EOC em estágio final e casos saudáveis)	[77]
	miR-4732-5p	MicroRNA exosomal	Plasma de pacientes com EOC	55 amostras	A expressão em EOC pode diferenciar casos recorrentes de saudáveis .	82,4% (distinção de EOC e casos saudáveis)	85,7% (distinção de EOC e casos saudáveis)	[78]
	SNHG22	RNAs não codificantes longos (lncRNAs)	Tecidos ovarianos de pacientes com EOC	60 amostras	SNHG22 é altamente expresso em EOC e está associado à redução da sobrevida e características clínico-patológicas.	70,9% (distinção de EOC e casos saudáveis)	83,8% (distinção de EOC e casos saudáveis)	[79]

Biomarcador Prognóstico e Diagnóstico	**miRNA-34a**	MicroRNA	Plasma de pacientes com EOC	58 amostras	Aumento exosomal de miRNA-34-a nos estágios iniciais da EOC comparado à estágios avançados e níveis reduzidos em grupos de recorrência.	____	____	[80]
	NGAL/MMP-9	Licalina/metalopeptidase associada à gelatinase de neutrófilos	Sangue de pacientes com EOC	150 amostras	NGAL/MMP-9 apresenta maior expressão em EOC maligno comparado a controles saudáveis,	78% (detecção de EOC)	82% (detecção de EOC)	[81]
	lncRNA LINC01554	RNAs não codificantes longos (lncRNAs)	Tecidos tumorais de pacientes com EOC	161 amostras	lncRNA LINC01554 é regulado negativamente para EOC e em altos níveis estaria associado à uma baixa sobrevida.	89,67% (distinção de EOC de casos saudáveis)	73,32% (distinção de EOC de casos saudáveis)	[82]
	S100A4	Proteína de ligação ao cálcio	Sangue de pacientes com EOC	160 amostras	S100A4 apresenta maiores níveis em EOC malignos e está associada à quimiorresistência.	92% (distinção de EOC em estágio avançado de casos saudáveis)	78% (distinção de EOC em estágio avançado de casos saudáveis)	[83]

Biomarcador sem classificação	**PAR2**	Receptor transmembranar ativado por protease (PAR)	Linhagens celulares de EOC	——	A ativação de PAR2 por tripsina induz a ativação de ERK e aumenta a proliferação celular em linhagens de células de EOC.	——	——	[84]
	miR-200c	MicroRNA	Sangue venoso periférico e tecidos tumaorais de pacientes com EOC	62 amostras	Expressão superior de miR-200c nos estágios I-II de EOC associada à menor sobrevida global.	——	——	[85]
	hsa-miR-1273g-3p	MicroRNA	Sangue periférico de pacientes com EOC	20 amostras	Hsa-miR-1273g-3p está regulado negativamente em células de EOC, pode auxiliar na distinção de EOC recorrentes e regular diversos processos celulares na célula ovariana cancerígena (proliferação, migração, apoptose, autofagia).	——	——	[86]
	IL-6 e VEGF-A	Fatores de crescimento	Líquido ascítico de pacientes com EOC	45 amostras	Expressão elevada de IL-6 e VEGF-A no líquido ascítico de EOC está associada à uma baixa progressão de sobrevida e a gravidade da doença.	——	——	[87]
	CLIC1 e CLIC4	Proteínas do canal intracelular de cloreto (CLIC)	Tecidos tumorais de pacientes com EOC	75 amostras	CLIC1 e CLIC4 em combinação com CA-125 podem detectar todos os subtipos de EOC, sendo liberados pelos tumores no líquido intersticial, com sua expressão elevada no plasma e soro. Níveis elevados de CLIC4 estão associados à redução da sobrevida do paciente.	——	——	[88]

Biomarcador sem classificação	**let-7 miRNA**	MicroRNA	Tecidos tumorais de pacientes com EOC , linhagens celulares de EOC e soro	20 amostras	let-7 miRNA atua como supressor de tumor no EOC, reduzindo a sua agressividade celular. Em níveis baixos, let-7 miRNA está associado à quimiorresistência adquirida em estágio tardio de EOC.	____	____	[89]
	CCL14	Quimiocina	Tecidos tumorais de pacientes com EOC	154 amostras	CCL14 apresenta níveis altos em EOC, associado aos estágios iniciais e pode atuar como fator prognóstico.	____	____	[90]
	Sp17	Proteína do esperma (Antígenos de câncer testicular - CTAs)	Tecidos tumorais e soro de pacientes com EOC	982 amostras	Sp17 é expresso em níveis séricos nos EOCs serosos de caráter benigno, limítrofes e em reduzido nível nos tumores malignos.	____	____	[91]
	CAMK2N1/RUNX 3	Inibidor 1 de proteína quinase II dependente de cálcio/calmodulina associado ao Fator de transcrição da família RUNX	Tecidos tumorais de pacientes com EOC	203 amostras	A associação de metilação CAMK2N1/RUNX3 apresenta caráter de função supressora de tumor em EOC e atua na resistência à Platina.	____	____	[92]
	USP10 e p14ARF	Protease específica da ubiquitina (USP) e Proteína supressora de tumor	Tecidos tumorais de pacientes com EOC	336 amostras	A expressão de USP10 e p14ARP é reduzida em EOC e a hipermetilação de USP10 pode atuar na quimiorresistência.	____	____	[93]
	GDF15	Fator de diferenciação de crescimento	Sangue de pacientes com EOC	122 amostras	O aumento da expressão de GDF15 está associado a estágios avançados de EOC, metástase linfonodal e a quimiorresistência.	88.3% (detecção de EOC)	85.3% (detecção de EOC)	[94]

No total, foram encontrados 26 biomarcadores em estudo para o câncer de ovário epitelial cuja identidade biológica se mostrou altamente diversa (Figura 16). As principais identidades biológicas apresentadas pelos artigos científicos foram RNA não codificantes como os microRNAs, RNAs circulares e RNAs não codificantes longos, abrangendo aproximadamente 42% dos artigos, e identidades de caráter proteico, enzimático e imunológico como fatores de crescimento, citocinas, proteases e monócitos abrangendo aproximadamente 58% dos artigos analisados.

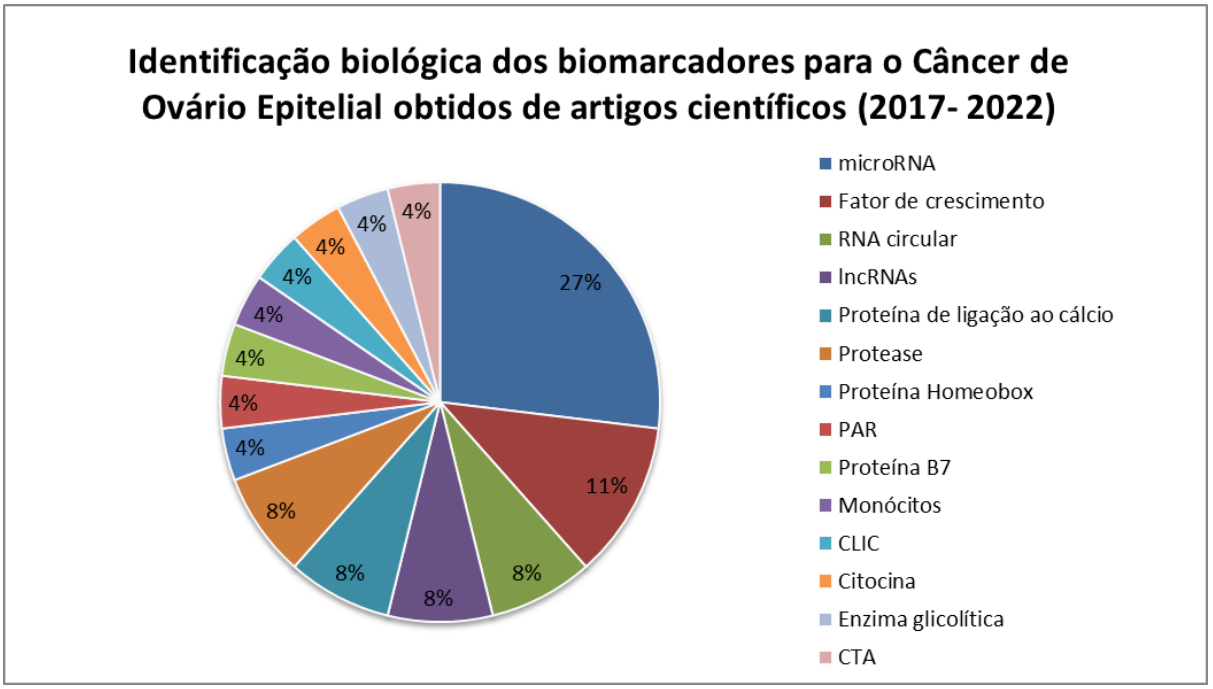


Figura 16: Gráfico das identificações biológicas dos biomarcadores estudados nos artigos científicos com a porcentagem proporcional de sua ocorrência dentro do grupo de análise.

A identidade biológica mais estudada dentre os artigos científicos desta revisão, aproximadamente 27% dos trabalhos, foram os microRNAs como biomarcadores potenciais para o EOC. Os microRNAs como RNAs não codificantes, apresentam a capacidade de regular a expressão gênica e a desregulação de sua expressão foi evidenciada como presente no câncer de ovário. Eles podem atuar em processos regulatórios da carcinogênese, seja como oncogenes, que fomentam o desenvolvimento tumoral, seja como genes supressores de tumor que retardam essa dinâmica celular. Eles podem ainda atuar na quimiorresistência e nos eventos de metástase [63]. Além destas características, a busca de microRNAs como biomarcadores para o EOC poderia estar associada à estabilidade na circulação sanguínea que

os microRNAs apresentam e corrobora para seu uso como um biomarcador de natureza não invasiva [66]. Como biomarcador para o EOC, os artigos elucidaram a alteração da expressão dos microRNAs (miR-200, miR-200c, miRNA-34a, miR-206, hsa-miR-1273g-3p, miR-4732-5p, let-7 miRNA) como capazes de diferenciar casos benignos de malignos, assim como, de evidenciar o aparecimento da doença nos seus estágios iniciais, o que são características favoráveis para um biomarcador diagnóstico e prognóstico.

Os RNAs circulares são um subtipo de RNA não codificante e foram estudados por aproximadamente 8% dos artigos científicos desta revisão. Assim como os microRNAs, os RNAs circulares estão associados a processos regulatórios na célula através da expressão gênica. Eles apresentam ainda alta estabilidade e abundância em células eucarióticas, o que impulsiona a sua busca como um possível biomarcador [67, 69]. Nos estudos desta revisão, os RNAs circulares (circN4BP2L2 e circBNC2) apresentaram potencial como biomarcadores diagnósticos para o EOC, por conseguirem evidenciar o nível de agressividade neoplásico.

Os RNAs não codificantes longos (lncRNAs) cuja presença foi de aproximadamente 8% nos artigos em análise, atuam nas células por meio da regulação gênica na transcrição e na pós-tradução. A nível tumoral, os RNAs não codificantes longos estariam relacionados à progressão tumoral e para o câncer de ovário epitelial, não há extensos trabalhos que verificaram o papel de IncRNAs como um biomarcador [77, 84]. Os dois RNAs não codificantes longos apresentados nos artigos (LINC01554 e SNHG22) revelaram alta expressão em EOC relacionada à redução da sobrevida, caracterizando-os como possíveis biomarcadores de natureza prognóstica e diagnóstica.

O estudo de fatores de crescimento como biomarcadores para o EOC, cerca de 11% dos artigos, e de proteínas de ligação ao cálcio, 8 % dos artigos, também foi elucidado. Os fatores de crescimento têm sido avaliados por desempenhar um papel no crescimento, desenvolvimento e progressão tumoral [83]. Nos artigos desta revisão, os fatores de crescimento (IL-6 e VEGF-A, PDGF-D e GDF15) mostraram correlação à gravidade da EOC e à quimiorresistência. As proteínas de ligação ao cálcio (S100A4 e CAMK2N1/RUNX3) também revelaram importante aspecto associado à resistência à quimioterápicos, aspectos essenciais para a busca de biomarcadores prognósticos capazes de contribuir na avaliação de uma condução terapêutica.

Em termos da avaliação da sensibilidade e especificidade, oito artigos científicos evidenciaram estes parâmetros de acordo com o biomarcador em estudo (circN4BP2L2, circBNC2, miR-4732-5p, SNHG22, NGAL/MMP-9, lncRNA LINC01554, S100A4, GDF15). Dentre eles, o biomarcador circBNC2 apresentou dados para a detecção de ECO em estágio inicial da doença frente a casos benignos (sensibilidade de 80,7% e especificidade de 92%) e para a detecção de EOC em estágio inicial em distinção a pacientes saudáveis (sensibilidade de 85,5% e especificidade de 92%) que se revelam superiores à sensibilidade do biomarcador CA125 para estágios iniciais de EOC (50 a 62%). Visando a identificação do câncer de ovário epitelial em comparação a indivíduos saudáveis, os biomarcadores circN4BP2L2 (sensibilidade de 90% e especificidade de 82%), lncRNA LINC01554 (sensibilidade de 89,67% e especificidade de 73,32%) e o biomarcador miR-4732-5p (sensibilidade de 82,4% e especificidade de 85,7%) foram os que apresentam os parâmetros mais elevados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A busca emergente de biomarcadores para o câncer de ovário epitelial revelou nesta revisão de literatura a existência de uma ampla gama de identidades biológicas capazes de atuar como possíveis biomarcadores para o EOC. Um total de 14 moléculas biológicas distintas foram identificadas na análise de 26 artigos científicos publicados em banco de dados entre o período de 2017 a 2022. Dentre elas, destacam-se os estudos direcionados à RNA não codificantes, sobretudo uma tendência voltada aos microRNAs, e aqueles de natureza proteica. Para a diagnóstico precoce do câncer de ovário epitelial em estágio inicial em distinção a casos saudáveis, o biomarcador circBNC2 foi o que apresentou dados de sensibilidade (85,5%) e especificidade (92%) mais promissores, comparado ao biomarcador CA125. A investigação e compreensão mais abrangente dos aspectos moleculares e clínicos destes biomarcadores se revelou essencial para que estas diferentes propostas de moléculas biológicas como biomarcadores específicos para a EOC possam vir a contribuir para a detecção precoce e monitoramento desta patologia.

6 REFERÊNCIAS

[1] MOLINA, Patrícia E. **Fisiologia Endócrina**. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 214

[2] SILVERTHORN, Dee U;. **Fisiologia Humana- Uma abordagem integrada**. Artmed, 2017. p.816

[3] MOORE, Keith L.; PERSAUD, T.V.N; TORCHIA, Mark G. **Embriologia Clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p.17

[4] LARSEN et al. **Larsen's Human Embryology.** Elsevier-Churchill Livingstone, 2015. 5ª edição. p.25

[5] GILBERT, Scott F.; BARRESI, Michael J. F.; **Biologia do Desenvolvimento**. Artmed, 2019. 11ª edição. p. 184-186.

[6] LOWE, James S.; ANDERSON, Peter G.; **Stevens & Lowe- Histologia Humana**. Elsevier, 2016. p.324

[7] COSTANZO, Linda S. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p.453

[8] APPLEGATE, Edith J. **Anatomia e Fisiologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p.370

[9] ROSS, Michael H.; PAWLINA, Wojciech; BARNASH, Todd A.; **Atlas de Histologia Descritiva**. São Paulo: Artmed, 2012. p.304

[10] NETTER, Franck H. Atlas de Anatomia Humana. Elsevier, 6ªedição. p.227

[11] JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.432-433

[12] AIRES, Margarida de M. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p.1121

[13] ALBERTS, Bruce et al. **Biologia Molecular da Célula**. Porto Alegre: Artmed, 2017, 6ª edição. p.1091-1092

[14] LODISH, Harvey et al. **Biologia Celular e Molecular**. Porto Alegre: Artmed, 2014, 7ª edição. p. 1115- 1117

[15] CARVALHO, Vicente A. de et al.; **Temas em psico-oncologia**. São Paulo: Summus, 2008.

[16] PRAT, J. **Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features**. Virchows Arch. 2012; 460(3):237-49

[17] LOPES, Antônio Carlos et al. **Diagnóstico e Tratamento- volume 3**. Barueri, SP: Manole, 2007. Sociedade Brasileira de Clínica Médica. p.633-636

[18] ALBERNAZ, Flávia R. M. Z.; JUNIOR, Eduardo Schunemann. **Câncer no ovário ou do ovário? O grande dilema atual.** FEMINA | Julho/Agosto 2015 | vol 43 | nº 4

[19] KURMAN, Robert J.; SHIH, Ie-Ming. **The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer- a Proposed Unifying Theory**. Am J Surg Pathol. 2010 March ; 34(3): 433–443.

[20] ERICKSON, Britt K. et al. **The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer**. Am J Obstet Gynecol. 2013;209(5): 409-14.

[21] SU, Zengliu Su; GRAYBILL, Whitney S.; ZHU, Yusheng. **Detection and monitoring of ovarian cancer**. Clinica Chimica Acta, 2013.p. 341–345

[22] JAMESON, J. Larry et al. **Medicina Interna de Harrison.** Porto Alegre: AMGH, 2020. 20 ed.

[23] EMMINGS, Edith et al. **Targeting Mitochondria for Treatment of Chemoresistant Ovarian Cancer**. Int. J. Mol. Sci., 2019.

[24] ROBBINS et al. **Patologia Básica**. Rio de Janeiro : Elsevier, 2013. 9ª edição. p.696-700.

[25] REISNER, Howard et al. **Patologia: Uma Abordagem por Estudos de Casos**. Artmed, 2015. p.15 , 30, 475

[26] MATULONIS, Ursula A. et al. **Ovarian cancer**. Nature Reviews - Disease Primers, 2016.

[27] BICKERSTAFF, Helen; KENNY, Louise C. **Ginecologia - by ten teachers**. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações. 20 ed. 2019

[28] PASSOS, Eduardo P. et al. **Rotinas em Ginecologia**. Porto Alegre: Artmed, 2017. 7ªed.

[29] RUMACK, Carol M. et al. **Tratado de Ultra-sonografia Diagnóstica.** São Paulo: Elsevier, 2006**.** p. 566

[30] TOY, Eugene C. et al. **Casos Clínicos em Ginecologia e Obstetrícia**. Porto Alegre: Artmed, 2014. 4ed. p .503

[31] PODGAEC, Sergio. **Endometriose: Coleção Febrasgo**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 27

[32] SHIH, Ie-Ming; KURMAN, Robert J. **Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis.** Am J Pathol. 2004;164(5):1511-8

[33] NIK, NN; VANG, R; SHIH, I-M; KURMAN, RJ. **Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma**. Annu Rev Pathol. 2014;9:27-45.

[34] LENGYEL, E.; FLEMING, S.; MCEWEN, K.A.; MONTAG, A.; TEMKIN, S.M. **Serial sectioning of the fallopian tube allows for improved identification of primary fallopian tube carcinoma**. Gynecol Oncol. 2013;129(1):120-3.

[35] WORLD HEALTH ORGANIZATION (1). **Global Cancer Observatory-Ovary fact sheet**. International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>.

[36] BRAY, Freddie et al. **Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries**. CA Cancer J. Clin., 2018.

[37] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer tomorrow- Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, ovary, females, all ages**. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer, 2018. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-line?type=0&population=900&mode=population&sex=2&cancer=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0>

[38] INCA- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atlas online de mortalidade**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml;jsessionid=D9350FB5A2101D386AE51059B2C4D93C#panelResultado>. Acesso em: 19. Maio.2022

[39] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA-INCA. **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro : INCA, 2019.

[40] MOHAMMADIAN M. et al. **Variations in the incidence and mortality of ovarian cancer and their relationship with the human development index in European Countries in 2012.** Biomed Res Ther. 2017;4(08):1541–1557.

[41] CHAN J. et al. **Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis**. Br J Cancer. 2006;95 (10):1314. doi:10.1038/sj.bjc.6603457

[42] ARORA, N. et al. **Longterm mortality among women with epithelial ovarian cancer: a population-based study in British Columbia, Canada**. BMC Cancer. 2018;18(1):1039.

[43] ZHENG G. et al. **Familial risks of ovarian cancer by age at diagnosis, proband type and histology**. PLoS One. 2018;13(10):e0205000

[44] TOSS A. et al. **Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes**. Biomed Res Int. 2015;2015:11

[45] LANCASTER, MJ. **Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions**. Gynecol Oncol, 2007

[46] HOFFMAN, Barbara L. et al; **Ginecologia de Williams**. Porto Alegre: Artmed, 2014. 2ªedição.

[47] HURT, K. Joseph et al. **Manual de Ginecologia e Obstetrícia do Johns Hopkins**. Artmed, 2012.

[48] ANDREWS L.; MUTCH, D.G;. **Hereditary ovarian cancer and risk reduction**. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;41:31–48.

[49] MOMENIMOVAHED, Z. et al. **Ovarian Cancer in the world- epidemiology and risk factors**. International Journal of Women's Health, 2019.

[50] MUTCH, David G.; PRAT, Jaime. **2014 FIGO- staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer.** Gynecologic Oncology, 2014. p.401–404

[51] PRAT, Jaime. **FIGO Guidelines- Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum**. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2014. p.1–5

[52] CANCER RESEARCH UK. **Ovarian cancer- stages and grades**. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/ovarian-cancer/stages-grades>.

[53] BADILA, Elisabeta; JAPIE, Cristina; BARTOS, Daniela. **Cancer Biomarkers in Clinical Practice**. ROM. J. INTERN. MED., 2014, 52, 4, 223–232

[54] RAMAKRISHNAN N.; JIALAL, I.; **Bence-Jones Protein**. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2019.

[55] CHEN, Xiao-He; HUANG, Schuwen; KERR, David. **Biomarkers in clinical medicine.** Integration of biomarkers into epidemiology study designs. p. 303-322.

[56] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Biomarkers in risk assessment: validity and validation**. Environmental Health Criteria 222. International Programme on Chemical Safety: Geneva, 2001.

[57] NATIONAL INSTITUTE OF HEALTHY - Biomarkers Definitions Working Group. **Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework**. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 69(3), 2001. p.89–95.

[58] NATIONAL CANCER INSTITUTE. **NCI Dictionary of Cancer Terms- Biomarker**. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biomarker>. Acesso em: Ago, 2020.

[59] HENRY, N. Lynn; HAYES, Daniel F.; **Cancer biomarkers**. Molecular Oncology, 2012. p.140-146.

[60] LUDWIG, J. A., WEINSTEIN, J. N. **Biomarkers in Cancer Staging, Prognosis and Treatment Selection**. Nature Reviews Cancer, 2005, 5(11).p.845–856.

[61] GOOSSENS, Nicolas et al. **Cancer biomarker discovery and validation**. Transl Cancer Res. 2015 June ; 4(3): 256–269.

[62] MISHRA, Alok; VERMA, Mukesh. **Cancer Biomarkers: Are We Ready for the Prime Time?**. Cancers 2010, 2, p.190-208

[63] CHARKHCHI, Parsa et al. **CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review**. Cancers 2020. p.1-29

[64] MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dosagem do antígeno CA125 para acompanhamento de tratamento e seguimento pós-tratamento de neoplasia maligna epitelial de ovário**. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), 2012. p.1-9

[65] PADILHA, Diaz et al. **Prognostic and predictive value of CA-125 in the primary treatment of epithelial ovarian cancer: potentials and pitfalls**. Clinical and Translational Oncology. 2012. p.15–20.

[66] REN, X. et al. **Diagnostic model of serum miR-193a-5p, HE4 and CA125 improves the diagnostic efficacy of epithelium ovarian cancer**. Pathol Oncol Res. 2018. p.739–44.

[67] PARK, Y. et al. **Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases**. Clin Biochem. 2011. p. 884–888
clinbiochem.2011.04.011

[68] ANASTASI, E. et al. **HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer**. Tumour Biol., 2010. p.113–119

[69] MCGRATH, Sophie E. et al. **Engrailed-2 (EN2) – a novel biomarker in epithelial ovarian cancer.** BMC Cancer, 2018. p. 1-11

[70] FU, Yuanyuan et al. **B7-H7 is a prognostic biomarker in epithelial ovarian cancer**. Transl. Cancer Res, 2020.p.5360-5370

[71] STENZE, Ashley E. et al. **Circulating CD14+ HLA-DRlo/− monocytic cells as a biomarker for epithelial ovarian cancer progression**. Am. J. Reprod. Immunol.. 2020. p. 1-8

[72] YU, Xiaotang et al. **miR-206 as a prognostic and sensitivity biomarker for platinum chemotherapy in epithelial ovarian cancer.** Cancer Cell Int, 2020. p. 1-16

[73] HAN, Chae Young et al. **Nuclear HKII-P-p53 (Ser15) Interaction is a Prognostic Biomarker for Chemoresponsiveness and Glycolytic Regulation in Epithelial Ovarian Cancer**. Cancers Basel, 2021.p.1-19

[74] ZHANG, Mengjun et al. **Platelet-Derived Growth Factor D Is a Prognostic Biomarker and Is Associated With Platinum Resistance in Epithelial Ovarian Cancer**. Int J Gynecol Cancer, 2018. p.323-331

[75] SAVOLAINEN, Kalle et al. **Expression of the miR-200 family in tumor tissue, plasma and urine of epithelial ovarian cancer patients in comparison to benign counterparts**. BMC Res Notes, 2020. p.1-7

[76] NING, Li Ning; LANG, Jinghe Lang; WU, Lingying. **Plasma circN4BP2L2 is a promising novel diagnostic biomarker for epithelial ovarian cancer**. Ning et al. BMC Cancer, 2022. 1-15

[77] HU, Y et al. **Utility Of Plasma circBNC2 as a Diagnostic Biomarker In Epithelial Ovarian Cancer**. OncoTargets and Therapy,

[78] LIU, Jingjing et al. **Plasma-derived exosomal miR-4732-5p is a promising noninvasive diagnostic biomarker for epithelial ovarian cancer**. Journal of Ovarian Research, 2021. p.1-14

[79] LIU, Xiao-Yan et al. **Long non-coding RNA SNHG22 regulated by SP1 is a potential biomarker for epithelial ovarian cancer diagnosis and regulates cell glycolysis**. Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 2021.p. 336–342

[80] MAEDA, Kazuya et al. **Serum exosomal microRNA-34a as a potential biomarker in epithelial ovarian cancer**. Journal of Ovarian Research, 2020. p.1-9

[81] GUPTA, Rohit Kumar et al. **NGAL/MMP-9 as a Biomarker for Epithelial Ovarian Cancer: A Case–Control Diagnostic Accuracy Study.** Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences, 2022. p. 25-30

[82] LUO, Ting; JIANG, Yan; YANG, Jing. **Long Noncoding RNA LINC01554 as a Novel Biomarker for Diagnosis and Prognosis Prediction of Epithelial Ovarian Cancer**. Disease Markers, 2021. p. 1-5

[83] Y., Lv et al. S**erum S100 calcium binding protein A4 (S100A4, metatasin) as a diagnostic and prognostic biomarker in epithelial ovarian cancer**. British Journal of Biomedical Science, 2018. p. 1-5.

[84] KIM, Kyu Kwang et al. **Role of trypsin and protease-activated receptor-2 in ovarian cancer**. Plos One, 2020. p. 1-12.

[85] TRIRAHMANTO, Addin et al. **Plasma MicroRNA-200c as A Prognostic Biomarker for Epithelial Ovarian Cancer**. Biomed. J. 2019.p. 267-72

[86] GUNEL, Tuba et al. **Potential biomarker of circulating hsa-miR-1273g-3p level for detection of recurrent epithelial ovarian cancer**. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2018. p. 1-8

[87] DALAL, Venus et al. **Biomarker potential of IL-6 and VEGF-A in ascitic fluid of epithelial ovarian cancer patients**. Clinica Chimica Acta, 2018. p;27–32

[88] SINGHA, Bipradeb et al. **CLIC1 and CLIC4 complement CA125 as a diagnostic biomarker panel for all subtypes of epithelial ovarian cancer**. Scientific Reports, 2018. p.1-14

[89] BIAMONTE, Flavia et al. **MicroRNA let-7g acts as tumor suppressor and predictive biomarker for chemoresistance in human epithelial ovarian cancer**. Scientific Reports, 2019. p. 1-12.

[90] CAI, Yubo et al. **C-C motif chemokine 14 as a novel potential biomarker for predicting the prognosis of epithelial ovarian cancer**. Oncology letters, 2020. p. 2875-2883.

[91] BRUNETTE, Laurie L. et al. **Validity and prognostic significance of sperm protein 17 as a tumor biomarker for epithelial ovarian cancer: a retrospective study**. BMC Cancer, 2018. p. 1-12

[92] HEINZE, Karolin et al. **CAMK2N1/RUNX3 methylation is an independent prognostic biomarker for progression-free and overall survival of platinum-sensitive epithelial ovarian cancer patients**. Clinical Epigenetics, 2021. p.1-13

[93] HAN, Gwan Hee et al. **Loss of Both USP10 and p14ARF Protein Expression Is an Independent Prognostic Biomarker for Poor Prognosis in Patients With Epithelial Ovarian Cancer**. Cancer Genomics Proteomics, 2019. p.553-562

[94] ZHAO, Dan; WANG, Xiaobing; ZHANG, Wei. **GDF15 predict platinum response during first-line chemotherapy and can act as a complementary diagnostic serum biomarker with CA125 in epithelial ovarian cancer**. BMC Cancer, 2018. p. 1-10

7 ANEXOS

Tabela 1- Sistema de estadiamento do câncer de ovário, trompa de Falópio e peritônio e correspondente TNM da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia- FIGO, 2014.

I	Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)	T1
IA	Tumor limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube, No tumor on ovarian or fallopian tube surface No malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1a
IB	Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes No tumor on ovarian or fallopian tube surface No malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1b
IC	Tumor limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following: IC1 Surgical spill intraoperatively IC2 Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface IC3 Malignant cells present in the ascites or peritoneal washings	T1c
II	Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or peritoneal cancer (Tp)	T2
IIA	Extension and/or implants on the uterus and/or fallopian tubes/and/or ovaries	T2a
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues	T2b
III	Tumor involves one or both ovaries, or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3
IIIA	Metastasis to the retroperitoneal lymph nodes with or without microscopic peritoneal involvement beyond the pelvis	T1,T2,T3aN1
IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven)	
IIIA1(i)	Metastasis $\leq$ 10 mm in greatest dimension (note this is tumor dimension and not lymph node dimension)	T3a/T3aN1
IIIA1(ii)	Metastasis > 10 mm in greatest dimension	
IIIA 2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes	T3a/T3aN1
IIIB	Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvic brim $\leq$ 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3b/T3bN1
III C	Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvic brim > 2 cm in greatest dimension, with or without metastases to the retroperitoneal nodes (Note 1)	T3c/T3cN1
IV	Distant metastasis excluding peritoneal metastases Stage IV A: Pleural effusion with positive cytology Stage IV B: Metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of abdominal cavity) (Note 2) (Note 1: includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ) (Note 2: Parenchymal metastases are Stage IV B)	Any T, Any N, M1 T3c/T3cN1)

Notes:
1. Includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ.
2. Parenchymal metastases are Stage IV B.

Fonte: MUTCH, David G.; PRAT, Jaime. 2014 FIGO- staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Gynecologic Oncology, 2014. p.401–404