

UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

TUMOR DE OVÁRIO BORDERLINE E SEU IMPACTO NA INFERTILIDADE
FEMININA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

KARLA KATHERINE SHIMADA DE OLIVEIRA

MARINGÁ – PR
2024

Karla Katherine Shimada de Oliveira

**TUMOR DE OVÁRIO BORDERLINE E SEU IMPACTO NA INFERTILIDADE
FEMININA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dra. Lilian Capelari Soares.

MARINGÁ – PR

2024

TUMOR DE OVÁRIO BORDERLINE E SEU IMPACTO NA INFERTILIDADE FEMININA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Karla Katherine Shimada de Oliveira, Lilian Capelari Soares

RESUMO

O tumor de ovário borderline é considerado uma neoplasia menos agressiva comparada a tumores malignos e com isso, impactando a fertilidade feminina com a forma de tratamento desta patologia sendo a intervenções cirúrgicas e/ou quimioterápicas. O presente estudo teve como objetivo analisar o tumor de ovário borderline e seu impacto na fertilidade feminina. Como metodologia foi realizada uma revisão de literatura integrativa, na qual foi coletada estudos publicados entre 2008 a 2023, das bases PubMed, Google Acadêmico, Scielo e Sciencedirect com os descritores “tumor de ovário borderline” “infertilidade feminina” “tumor borderline”, entre outros, buscando compreender a influência do tumor de ovário borderline na infertilidade feminina. Como critérios de inclusão, foram utilizados apenas estudos publicados em língua inglesa, portuguesa e espanhola. O escore PRISMA serviu de ferramenta para verificação e pontuação de credibilidade das fontes utilizadas, sendo excluídas as duplicatas e estudos que não responderam à pergunta norteadora. Conclui-se informar o impacto da patologia na fertilidade feminina entre mulheres de idade férteis e sugerir o diagnóstico precoce e tratamento conservador preservando assim, a fertilidade feminina.

Palavras-chave: tumores ovarianos borderline, saúde feminina, tumor borderline.

BORDERLINE OVARIAN TUMOR AND ITS IMPACT ON FEMALE INFERTILITY: A BIBLIOGRAPHICAL REVIEW

ABSTRACT

Borderline ovarian tumor is considered a less aggressive neoplasm compared to malignant tumors and, therefore, impacts female fertility, with the form of treatment for this pathology being surgical and/or chemotherapy interventions. The present study aimed to analyze borderline ovarian tumor and its impact on female fertility. As a methodology, an integrative literature review was carried out, in which studies published between 2008 and 2023 were collected from the PubMed, Google Scholar, Scielo and Sciencedirect databases with the descriptors “borderline ovarian tumor”, “female infertility” “borderline tumor”, among others, seeking to understand the influence of borderline ovarian tumor on female infertility. As inclusion criteria, only studies published in English, Portuguese and Spanish were used. The PRISMA score served as a tool for verification and scoring the credibility of the sources used, excluding duplicates and studies that did not answer the guiding question. It is concluded to

inform the impact of the pathology on female fertility among women of childbearing age and to suggest early diagnosis and conservative treatment, thus preserving female fertility.

Keywords: Borderline ovarian tumors; women's health; borderline tumor.

1 INTRODUÇÃO

O tumor de ovário borderline (TOB) caracteriza-se por uma alteração histopatológica de crescimento anormal, que ocorre principalmente na superfície epitelial dos ovários. Trata-se de uma neoplasia de características intermediárias, entre a benignidade e a malignidade, o que significa que seu comportamento é menos agressivo em comparação aos tumores cancerígenos de alto grau (carcinomas), além de não alterar o estroma, dificultando o diagnóstico laboratorial, imagético e histopatológico (KAWAGUCHI et al., 2020).

Segundo Carbonnel et al.,2021, os TOB representam de 10 a 20% de todos os tumores epiteliais do ovário. Entretanto, de acordo com Sahin et al.,2021, cerca de 9 a 15% de todas as neoplasias serosas são do tipo borderline. Apesar dessa divergência epidemiológica, ambos autores convergem na afirmação de que a grande maioria das mulheres diagnosticadas com esse tipo de tumor estão na faixa etária inferior aos 40 anos, desde períodos iniciais da fase reprodutiva até a fase pré-menopausa, sendo relevante nesses períodos, uma vez que seu curso pode acarretar na infertilidade (JIMENEZ et al., 2023).

A infertilidade feminina caracteriza-se como a incapacidade de engravidar após 12 meses de relações sexuais desprotegidas e regulares. Causas mais comuns de infertilidade, segundo Carson et al.,2021, são disfunção ovulatória e doença tubária, e aproximadamente 15% são causas inexplicáveis. Esse autor enfatiza sobre os fatores de risco modificáveis e não modificáveis, obtendo impacto negativo na fertilidade feminina como tabagismo, obesidade e estilo de vida (CARSON et al., 2021). No entanto, a TOB tem impactado na infertilidade pelo tratamento cirúrgico incluindo a remoção parcial ou total do ovário acometido e com isso reduzindo a taxa de reserva ovariana e a capacidade reprodutiva. Ademais, outras terapias mais agressivas como a quimioterapia afeta a função ovariana de acordo com CASTELLOTTI et al.,2008.

Segundo Bala et.al.,2020 a pressão social e ambiental mudou gradativamente a idade reprodutiva para a terceira década de vida, ampliando a janela de modificações epigenéticas e adicionando o estilo de vida moderno com distúrbios neuro endócrinos e metabólicos.

A cirurgia conservadora de retirada do TOB visa a preservação da fertilidade em alguns casos ademais ao fechamento do diagnóstico através de biópsia, ultrassonografia endovaginal, podendo ser complementada com ressonância magnética ou marcadores tumorais, e se necessário, estudo do aparelho digestivo por Tomografia computadorizada do aparelho digestivo e pélvico (FARIAS, 2016).

Portanto, o aprofundamento da elucidação sobre a TOB como a identificação precoce e a caracterização é crucial para analisar os fatores que causam a infertilidade, os novos parâmetros para as intervenções cirúrgicas menos agressivas e as opções de tratamento disponíveis que antecede a retirada do tumor e/ou a quimioterapia para a preservação da fertilidade. Desta forma, este trabalho teve como objetivo analisar a relação entre TOB e a infertilidade feminina, explorando os mecanismos subjacentes à infertilidade e as opções de tratamento que visam preservar a fertilidade.

2 METODOLOGIA

Como metodologia, foi feito uma pesquisa descritiva do tipo revisão de literatura integrativa em que foram coletados estudos publicados entre 2008 a 2023, das bases de dados PubMed, Scielo, Sciencedirect e Google Acadêmico, com os descritores “tumor de ovário borderline” “infertilidade feminina”, entre outros, buscado relacionar a influência do diagnóstico no prognóstico da infertilidade.

Como critério de elegibilidade, serão utilizados estudos científicos completos, em língua inglesa, portuguesa e espanhola. Foram encontrados 26 artigos relevantes para o presente estudo. Dos 26 artigos selecionados, 12 atenderam aos critérios de inclusão como data de publicação recente, relação entre as palavras chaves, nível de evidência do estudo e disponibilidade da versão ampla e completa.

Os 14 artigos restantes foram excluídos por abranger outros anexos na anatomia feminina sem foco nos ovários/tuba uterina e data de publicação maior que 20 anos de publicação.

O escore PRISMA, servirá de ferramenta de verificação de credibilidade das fontes utilizadas, sendo duplicadas e artigos que não responderem aos critérios excluídos.

3 DESENVOLVIMENTO

Classificado desde a década de 70 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), o TOB insere-se em um grupo independente de tumores epiteliais ovarianos, caracterizado por núcleos anormais, alta atividades mitóticas, sem crescimento destrutivos de invasão estromal (DU BOIS et.al.,2016).

O TOB apresenta um crescimento vagaroso, podendo ser sintomático ou assintomático, o que dificulta sua detecção precoce (JIMENEZ et al., 2023). Nos casos de pacientes sintomáticos, os sintomas são inespecíficos, podendo ser desde uma leve dor ou distensão abdominal a sintomas ginecológicos (alteração no sangramento uterino), gastrointestinais (náuseas e retenção de gases) e/ou urinários (poliúria e polaciúria) (SAHIN et al., 2021).

Segundo Jimenez et al.,2023 a classificação de estadiamento cirúrgico da FIGO para cânceres de ovários, tuba uterina e peritônio, grande parte desse grupo apresenta-se no estágio I, restringindo-se apenas ao ovário, apresentando-se como câncer epitelial em apenas 1% dos casos. Em contrapartida, segundo DU Bois et al. (2016) considera-se que 10 a 20% de todos os tumores epiteliais são TOB, sendo um terço com a faixa etária menor que a quarta década de vida e geralmente restrito aos ovários. Com isso, a preservação da fertilidade acaba sendo um dos fatores centrais para o tratamento conservador de tal patologia.

Os TOB geralmente são diagnosticados no estágio I, podendo-se considerar como accidentalomas quando assintomáticos e em exames periódicos. (JIMENEZ et al.,2023). A classificação do carcinoma seroso de ovário é baseada na biologia molecular sendo diferenciado por alto e baixo grau. Nos casos de baixo grau surgem lesões benignas ou limítrofes tendo progressão lenta e gradual podendo se tornar invasivo. Estão associados a padrão de mutação com sinalização EGFR e caracterizado por idade jovem no diagnóstico com tempo prolongado de sobrevivência (82 meses). O diagnóstico precoce com critérios de prognósticos através da FIGO, auxiliam a extensão do tratamento cirúrgico e suas recidivas. (SOLEK et al.,2021).

A base do tratamento de TOB é a cirurgia de exérese do tumor visando preservar o desejo de gestar. Para a cirurgia, segundo PEÓN MS (2024) deve-se considerar as características do tumor, extensão da doença e o desejo de engravidar. A individualidade e a avaliação por equipe multidisciplinar tem que ocorrer respeitando o anseio de cada paciente. Contudo, o manejo clínico sobre a avaliação reprodutiva deve-se colocar em equilíbrio os riscos e os benefícios do tratamento.

Exames complementares para o diagnóstico de TOB são a ultrassonografia endovaginal, podendo ser complementada com RM ou marcadores tumorais como Cancer Antigen 125(CA 125), Cancer Antigen 19.9 (CA 19.9) e Cancer Antigen 72.4 (CA 72.4), além do Human epididymis protein 4 (HE4), podendo, se necessário, ser inserido um estudo do aparelho digestivo por TC abdominal e pélvica, sendo o diagnóstico definitivo por meio de análise histopatológicas obtidas a partir de biópsia (FARIAS, 2016).

De acordo com FARIAS, 2016 o fator de risco para TOB é a nuliparidade quando comparada com mulheres que obtiveram pelo menos uma gestação anterior. O autor refere-se que a amamentação institui como fator protetivo para TOB e tumores epiteliais malignos, em contrapartida os anticoncepcionais orais não mostraram ter eficácia protetiva para TOB como ocorre em tumores malignos. Porém, de acordo com GRISHAM RN et al.,2023, acrescenta-se a reposição hormonal e a infertilidade como fatores de riscos e como menor risco de TOB, apresenta-se a idade avançada no primeiro parto e uso de anticoncepcionais orais divergindo com FARIAS, 2016.

O impacto que rege em torno da infertilidade são variados, desde fatores modificáveis e não modificáveis que atuam de forma negativa como também as causas inexplicáveis. Entre as principais causas da infertilidade, temos a disfunção ovulatória e doença tubária segundo CARSON SA et al., 2021. No entanto, com o papel da mulher na sociedade atual, teremos uma lacuna maior entre o pico do período fértil até a menopausa que correlaciona com a taxa epidemiológica dos surgimentos de TOB (CASTELLOTTI et al.,2008).

Apesar da TOB ter baixa recorrência de transformação para a malignidade, essas neoplasias podem culminar com a baixa fertilidade da mulher quando administrado o tratamento cirúrgico adequado. Atualmente, segundo CARBONNEL M et al.,2021 a remoção conservadora do tumor primário ou anexectomia unilateral pelo manejo da laparoscopia tem o menor índice de morbidade e menos formação de aderências quando comparado a laparotomia. E segundo FARIAS, 2016, 54% das gestações após cirurgia conservadora em estágios iniciais foram espontâneas e obteve taxa de risco de recorrência a malignidade estimada em 5%. Em estágios mais avançados, a taxa de gravidez espontâneas foi cerca de 34% e o risco de recorrência maligna estimada ao aumento de 20% tendo uma preocupação de comprometimento dos prognósticos destes pacientes.

De acordo com DU BOIS A et al., 2016, tanto a radioterapia quanto a quimioterapia não tiveram benefícios ampliados se tratando do TOB mesmo em estágios mais avançados ou com implantes invasivos, ocorrendo até a diminuição da sobrevida dos pacientes que passaram por essas terapias adjuvantes e simultaneamente a diminuição da fertilidade por danos na funcionalidade ovulatória. O TOB tem um prognóstico muito favorável de acordo com FARIAS C, 2016 , CARBONNEL M et al.,2021, GRISHAM RN et al., 2023 e SOLEK JM et al., 2021. A porcentagem de recorrência varia entre 10 a 12%, sendo que até 30% sofrem transformações malignas. Contudo, a sobrevida e recorrência são movidas pelo estágio da doença, os implantes que podem ocorrer fora do ovário podendo ser invasivo como não invasivo e a presença de resquícios tumorais pós-cirúrgico.

Com o fechamento do diagnóstico, classificação e prognóstico bem estabelecido do TOB, abre uma janela de oportunidades de preservação de fertilidade antes do tratamento cirúrgico. O congelamento de óvulos ou embriões é a opção que tem mais respaldo em pacientes oncológicos. Apesar de ser uma abordagem que não é oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), conseguimos obter algumas vantagens como doação de óvulos em troca de um tratamento de congelamento mais barato em algumas empresas privadas localizadas nos grandes centros de referência do país. Com isso, serão adicionados outros exames laboratoriais e de imagens para seguimento do procedimento (CASTELLOTTI et al., 2008).

Apesar das causas de infertilidade feminina ter uma abordagem multidirecional como a quantidade pré estabelecidas de óvulos que decaem gradativamente com a menarca até a menopausa e fatores genéticos, a prevenção com a melhora dos hábitos de vidas tanto alimentares, metabólicos e condicionamento físico são os pilares para a melhora da qualidade de vida e do óvulos remanescentes, visando o menor padrão de modificações epigenéticas na fase fértil da mulher (CASTELLOTTI et al., 2008).

Ademais, o diagnóstico e o rastreamento precoce para TOB está concomitantemente entrelaçado com o estágio que a doença se apresenta e a preservação da fertilidade. Alguns médicos preferem acompanhar as pacientes mais jovens com ultrassonografia a cada três meses para a preservação da fertilidade. A cirurgia preservadora de fertilidade em pacientes jovens em comparação às que têm o diagnóstico tardio tem relevância e sucesso maior com a captação de óvulos. A conservação tanto do útero quanto de pelo menos um ovário tem que ser colocado em pauta se os índices da taxa de recorrência forem maiores para a vertente de malignidade, apesar de os índices mostrarem as recidivas com o mesmo grau do anterior. Sendo assim, o vínculo de médico-paciente é essencial para melhor abranger o planejamento familiar da paciente e ressaltando a probabilidade da histerectomia após a gestação desejada. (DU BOIS A et al., 2016)

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que apesar do TOB ter uma característica menos drástica comparada ao carcinoma de ovário, o tratamento abordado pode interferir negativamente na fertilidade feminina se abordado de forma agressiva sem o respaldo do atendimento multidisciplinar e o conhecimento correto da clínica com o prognóstico. Contudo, os avanços tecnológicos em

busca da preservação da fertilidade se faz cada vez mais presente e palpável para determinadas faixas econômicas do país, ainda sendo escasso para a maioria da população brasileira.

Perante o exposto, o diagnóstico precoce de TOB visa um melhor prognóstico e planejamento para preservação da fertilidade e da qualidade de vida da mulher. Se faz necessário o diagnóstico correto em possíveis achados inesperados em exames de rotina assim como o estadiamento, melhorando o planejamento de conduta individualizado. Apesar de bem estabelecido os conhecimentos sobre TOB, trabalhos científicos sobre o tema ainda se fazem necessários para melhorar a abordagem clínica e direcionar assertivamente sem danos à fertilidade feminina.

REFERÊNCIAS

BALA R, SINGHS V, RAJENDER S, SINGHS K. **Environment, Lifestyle, and Female Infertility**. Reprod Sci. 2021 Mar;28(3):617-638. doi: 10.1007/s43032-020-00279-3. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32748224.

CARBONNEL M, LAYOUN L, POULAIN M, TOURNE M, GRYNBERF M, FEKI A, AYOUBI JM. **Serous Borderline Ovarian Tumor Diagnosis, Management and Fertility Preservation in Young Women**. J Clin Med. 2021 Sep 18;10(18):4233. doi: 10.3390/jcm10184233. PMID: 34575343; PMCID: PMC8467795.

CARSON SA, KALLEN AN. **Diagnosis and Management of Infertility: A Review**. JAMA, v. 326, n. 1, p. 65-76, jul. 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.4788. PMID: 34228062; PMCID: PMC9302705.

CASTELLOTI DS, CAMBIAGHI AS. **Preservação da Fertilidade em Pacientes com Câncer**. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. 2008Sep;30(5):406–10. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000500014>

DU BOIS A, TRILLSCH F, MAHNER S, HEITZ F, HARTER P. **Management of Borderline Ovarian Tumors**. Ann Oncol. 2016 Apr;27 Suppl 1:i20-i22. doi: 10.1093/annonc/mdw090. PMID: 27141065.

FARIAS C. A **Cirurgia Conservadora em Tumores Malignos e Borderline do ovário.** 2016

GRISHAM RN, SLOMOVITZAI BM, ANDREWA N, BANERJEE S, BROWNJ, CAREY MS, CHUI H, COLEMAN RL, FADER AN, GAILLARD S, GOURLEY C, SOOD AK, MONK BJ, MOORE KN, RAY-COQUARD I, SHIH IM, WESTIN SN, WONG KK, GERSHENSO DM. **Low-grade serous ovarian cancer: expert consensus report on the state of the science.** Int J Gynecol Cancer. 2023 Sep 4;33(9):1331-1344. doi: 10.1136/ijgc-2023-004610. PMID: 37591609; PMCID: PMC10511962.

JIMENEZ DALR, FRAZAO LFN, OLIVEIRA EGK, MACIEL JI, NASCIMENTO TC, MOLINERO FCA, FRAGA HP, SOUZA GMG, GONÇALVES RM, BITTENCOURT VB, FONSECA MAR, GOMES CA, SANTOS LP. **Aspectos Médicos Sobre os Tumores Ovarianos de Borderline: Condições Patológicas.** Braz. J. Implantol. Health Sci. [Internet]. 8º de agosto de 2023 [citado 3º de junho de 2024];5(4):364-76. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/370>

KAWAGUCHI M, KATO H, HATANO Y, TOMITA H, HARA A, SUZUI N, MIYAZAKI T, FURUI T, MORISHIGE KI, MATSUO M. **MR imaging findings of low-grade serous carcinoma of the ovary: comparison with serous borderline tumor.** Jpn J Radiol. 2020 Aug;38(8):782-789. doi: 10.1007/s11604-020-00960-2. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32246351.

PEON MS. **Preservación de la Fertilidad en el Tumor Ovárico Borderline.** Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia, v. 51, n. 2, p. 100933, 2024. ISSN 0210-573X. DOI: 10.1016/j.gine.2023.100933.

SAHIN H, AKDOGAN AI, SMITH J, ZAWAIDEH JP, ADDLEY H. **Serous Borderline Ovarian Tumours: An Extensive Review on MR Imaging Features.** Br J Radiol. 2021 Sep 1;94(1125):20210116. doi: 10.1259/bjr.20210116. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34111956; PMCID: PMC9327754.

SOLEK JM, ZIELINSKA A, SOBCZAK M, CZERNEK U, KUBIAK R, KORDEK R, JESIONEK-KUPNICKA D. **Serous Borderline Tumor with Distant Mediastinal**

Metastasis? An Exceptional Presentation of Ovarian Tumor. Pol J Pathol. 2021;72(3):272-276. doi: 10.5114/pjp.2021.111778. PMID: 35048641.