

Review Article/Artigo de Revisão

Borderline ovarian tumours Tumores *borderline* do ovário

Nuno Ricardo Gonçalves Baptista Pereira*, Rita Sousa**, Luís Sá***, Daniel Pereira da Silva****

Instituto Português de Oncologia, Coimbra

Abstract

Ovarian cancer represents the most lethal gynaecological cancer. Borderline ovarian tumours, or low malignant potential tumours, represent about 10% of ovarian tumours of epithelial origin. Ninety five percent of borderline tumours are from serous or mucinous type. These tumours have a peak incidence at reproductive age, raising concerns over fertility. In general, prognosis is good and the presence of invasive implants is the most important prognostic factor. Surgery remains the cornerstone of treatment and, in women wishing to preserve their childbearing potential at any stage of the disease, conservative management should be considered. In women with medical background of borderline tumour of the ovary, fertility treatments like ovulation induction, seem to be safe. Recurrence should be treated with surgical cytoreduction.

The literature has been reviewed by the authors in order to give a thorough overview on ovarian borderline tumours.

Keywords: ovário; neoplasias do ovário; fertilidade; sobrevivência; recorrência

INTRODUÇÃO

Atualmente o cancro do ovário representa 3% das neoplasias na mulher e cerca de 30% das neoplasias invasivas do tracto genital feminino^{1,2}. É o cancro ginecológico mais letal sendo responsável por 6% das mortes de causa oncológica na mulher¹.

As neoplasias malignas do ovário têm a sua incidência máxima entre os 56-60 anos de idade e representam 30%

dos tumores do ovário na pós-menopausa, em contraste com apenas 7% desses tumores na pré-menopausa¹.

Cinco a dez por cento destas neoplasias têm padrão familiar ou hereditário relacionados com os genes BRCA1 (o mais frequentemente envolvido) e BRCA2, de carácter autossómico dominante, e com os genes MLH1 e MSH2 associados ao síndrome do cancro colo-rectal hereditário não polipóide (HNPCC)².

Estão identificados factores protectores como a paridade, a lactação e o uso de contraceptivos hormonais, com uma redução de risco de 0.3-0.4 para uma gravidez de termo e de 0,5 para utilização de contraceptivos hormonais durante 5 anos^{1,3}.

* Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia

** Assistente de Ginecologia

*** Assistente Graduado de Ginecologia

**** Director do Serviço de Ginecologia

Quadro I - Classificação dos tumores do ovário**Tumores Epiteliais**90% dos cancros do ovário^{1,2}**Tumores das células germinativas**70% dos tumores do ovário nas duas primeiras décadas de vida¹

Ex: disgerminomas, teratoma imaturo, tumor do seio endodérmico

Tumores dos cordões sexuais-estroma8% dos cancros do ovário²

Ex: tumores da granulosa, tecoma

Tumores metastáticos6-7% das massas anexiais²

Ex: mama, tracto gastrointestinal

Quadro II - Classificação histológica dos tumores epiteliais do ovário

Tipo histológico	Tipo celular	Frequência
1. Seroso Benigno <i>Borderline</i> Maligno	Epitélio tubar	50-60% dos tumores epiteliais ⁴ 55% dos tumores <i>borderline</i> ⁴ 75% dos carcinomas ¹
2. Mucinoso Benigno <i>Borderline</i> Maligno	Endocervical	8-10% dos tumores epiteliais ¹ 75% dos tumores mucinosos ⁵ 40% dos tumores <i>borderline</i> ⁴ 20% dos carcinomas ¹
3. Endometrióide Benigno <i>Borderline</i> Maligno	Endometrial	6-8% dos tumores epiteliais ¹ raro ² 2% dos carcinomas ¹
4. Células claras Benigno <i>Borderline</i> Maligno	Mulleriano	 <1% dos carcinomas ¹
5. Brenner Benigno <i>Borderline</i> (proliferativo) Maligno	Transição	 3-5% dos tumores de Brenner ² <1% dos carcinoma ¹
6. Epitelial misto Benigno <i>Borderline</i> Maligno	Misto	0.5-4% dos tumores epiteliais ²
7. Indiferenciado	Anaplásico	<1% dos carcinomas ¹
8. Não classificado	Mesotelioma, etc	

Os tumores do ovário classificam-se em: tumores epiteliais, tumores das células germinativas, tumores do estroma e tumores metastáticos (quadro I). O quadro II demonstra a classificação histológica dos tumores epiteliais.

Os tumores *borderline* do ovário, ou tumores de baixo potencial de malignidade, constituem um grupo particular dos tumores de origem epitelial representando cerca de

10% destas neoplasias⁶. Estes tumores permanecem confinados ao ovário por períodos prolongados e têm o pico de incidência aos 46 (30-50) anos de idade¹. O facto de predominarem em mulheres pré-menopáusicas suscita outro tipo de preocupações uma vez que muitas destas mulheres desejam manter a fertilidade^{7,8-10}. Em geral, são tumores com bom prognóstico, contudo, em 20-25% dos casos, há

disseminação além do ovário^{1,11}. Os implantes metastáticos são incomuns e classificam-se em não invasivos e invasivos, estes com maior probabilidade de desenvolver doença progressiva na cavidade peritoneal, podendo conduzir a obstrução intestinal e morte¹. Perante o achado de implantes peritoneais metastáticos, a distinção entre tumores *Borderline* e Malignos depende das características do tumor primário e não do carácter invasivo dos implantes¹.

Enquanto que no carcinoma colo-rectal a sequência adenoma-carcinoma é evidente, no ovário embora seja reconhecido o fenómeno de recorrência do tumor *borderline* como carcinoma, não é claro se representa doença recorrente ou se deveria ser considerado um segundo tumor primário³. Diversos estudos epidemiológicos e moleculares tentam clarificar a origem destes tumores. Ortiz *et al*¹², analisaram as mutações p53 e K-ras em tumores *borderline* em estágio avançado inicial e que, posteriormente, desenvolveram carcinoma seroso, tendo verificado que o carcinoma invasivo representava outro tumor primário. Gu *et al*¹³, analisaram a inactivação do cromossoma X em tumores papilar seroso *borderline* em estágio avançado e concluíram que os implantes peritoneais teriam uma origem independente do tumor primário. No entanto Tibiletti *et al*¹⁴, avaliaram alterações citogenéticas e moleculares no Cromossoma 6 em 15 casos de tumor *borderline* do ovário, tendo observado a existência de progressão benigno-*borderline*-invasivo. Num estudo de Singer *et al*¹⁵, com 108 casos de tumores serosos do ovário, foram analisadas diversas alterações genéticas entre as quais a mutação K-ras, sugerindo a evolução do tumor *borderline* seroso micropapilar para micropapilar invasivo, enquanto que o carcinoma de alto grau teria uma origem diferente, sem lesões intermédias reconhecíveis. Estes últimos achados seriam reforçados em 2004 com a publicação de um modelo que propunha a existência de dois tipos de tumorigénese. O tipo I pressupõe uma evolução de lesões precursoras para carcinoma, relacionada com mutações nos genes K-ras, BRAF, B-catenina, PTEN. O tipo II envolve mutações do gene p53 e engloba os carcinomas mais agressivos que teriam a sua origem directamente a partir do epitélio de superfície ou de quistos de inclusão¹⁶.

Num estudo recente, Grygalewicz *et al*¹¹, avaliaram as diferenças cromossómicas entre tumores *borderline* primários e recidivados. No grupo das recidivas foram encontradas alterações como deleção do braço longo dos cromossomas 6 e 7 que poderiam suportar a existência de um contínuo genético.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DOS TUMORES BORDERLINE

O tumor *borderline* define-se pela presença das seguintes características histológicas: hiperplasia epitelial na forma de pseudoestratificação, tufo, arquitectura micropapilar e cribiforme, existência de atipia nuclear com actividade mitótica aumentada, ninhos de células destacados e ausência de invasão destrutiva do estroma^{1,2}.

TUMOR BORDERLINE SEROSO

O tumor *borderline* seroso (TBS) caracteriza-se por proliferação epitelial atípica de células tipo epitélio tubar, sem invasão do estroma. Representam 10-25% dos tumores serosos e 55% dos tumores *borderline*⁴. Em 30-50% dos casos são bilaterais².

Na sua maioria são assintomáticos contudo podem manifestar-se por massa pélvica ou dor devido a ruptura ou torção. Macroscopicamente pode apresentar-se como um tumor quístico de conteúdo seroso e com vegetações, ter um aspecto papilar sólido ou características mistas².

O estudo histológico revela hiperplasia epitelial formando papilas, micropapilas associadas a ninhos de células destacados ou flutuantes e atipia nuclear ligeira a moderada, sem invasão do estroma. Os corpos psamomatosos são menos frequentes do que nos carcinomas².

Trinta por cento dos TBS associam-se a tumor na superfície externa do ovário e dois terços associam-se a implantes peritoneais².

Distinguem-se dois tipos morfológicos de implantes peritoneais: não-invasivos (que se dividem em desmoplástico e epitelial) e invasivos. Os implantes não-invasivos não parecem ter impacto negativo na sobrevivência aos 10 anos enquanto que os implantes invasivos se associam a 50% de recorrências com sobrevivência aos 10 anos de 35%. A principal localização dos implantes invasivos é o epíplon. O diagnóstico diferencial dos implantes faz-se com inclusões epiteliais benignas e focos de endosalpingiose. O tipo de implantes peritoneais é o principal factor prognóstico nos estádios II-III do TBS². Uma vez que os dois tipos de implantes podem coexistir na mesma área, recomenda-se a excisão do maior número possível.

Em 20% dos casos ocorre envolvimento dos gânglios pélvicos e para-aórticos contudo este facto não parece ter significado clínico.

O perfil genético dos TBS evidencia diferenças em relação ao carcinoma seroso indicando que os TBS são uma

Quadro III - Comparação entre o perfil genético do tumor *borderline* e carcinoma seroso

	Tumor <i>Borderline</i> Seroso	Carcinoma seroso
Mutações TP53	geralmente ausentes	88%
Perda da heterozigotia do braço longo do cromossoma X inativado	característico	Raro

Quadro IV - Características dos TBS típico e TBS micropapilar

	TBS típico	TBS micropapilar
Bilateral	25-30%	59-71%
Risco de recorrência nos estádios avançados	Menor	Maior
Envolvimento da superfície do ovário	36%	50-65%
Estádio avançado no diagnóstico	32-35%	48-66%

categoria separada com reduzida capacidade de transformação maligna (quadro III).

Podem distinguir-se dois tipos de TBS: Típico (90%) e Micropapilar (5-10%). No quadro IV estão representadas algumas características destes tumores. Alguns autores defendem que os TBS micropapilares deveriam ser classificados como carcinomas¹⁷, no entanto, outros autores afirmam que não parece haver diferenças de sobrevivência entre o TBS —...típico e micropapilar, para os mesmos estádios^{2,18,19}.

Relativamente ao prognóstico e factores preditivos, os tumores no estágio I apresentam curso clínico indolente com sobrevivência aos 5 anos de 99%, enquanto que, aqueles no estágio III, têm uma sobrevivência aos 5 anos de 55-75%. Em relação aos factores citofotométricos 95% dos TBS apresentam histograma-DNA diplóide indicando excelente prognóstico, no entanto aqueles com aneuploidia têm taxas de recorrência e mortalidade mais elevadas. Os implantes peritoneais com aneuploidia associam-se a pior prognóstico.

TUMOR BORDERLINE SEROSO COM MICROINVASÃO

O tumor *borderline* seroso com microinvasão define-se por invasão do estroma caracterizada pela presença no estroma de células individuais ou ninhos de células semelhantes às do tumor não invasivo associado. Podem existir diversos focos mas nenhum deve exceder 10 mm².

Corresponde a 10-15% dos TBS^{2,20}. Habitualmente apresenta-se como uma massa pélvica ou dor. Num estudo com 39 doentes com tumor *borderline* seroso, 28% estavam grávidas na altura do diagnóstico. Macroscopicamente apresentam-se como os TBS sem microinvasão².

O estudo histológico revela presença de células individuais ou ninhos de células com citoplasma eosinofílico no estroma, semelhantes às do tumor não invasivo adjacente, com arquitectura micropapilar, sólida ou cribiforme (menos frequente) e invasão vascular em 10% dos casos².

O prognóstico é semelhante aos TBS sem microinvasão².

TUMOR BORDERLINE MUCINOSO

O tumor *borderline* mucinoso (TBM) representa 10-15% dos tumores epiteliais mucinosos e 40% dos tumores *borderline*⁴. São tumores de diagnóstico difícil⁽¹⁾ e distinguem-se dois tipos de TBM: tipo intestinal e *endocervical-like*.

TBM TIPO INTESTINAL

O tumor *borderline* mucinoso tipo intestinal caracteriza-se por proliferação epitelial de células semelhantes ao epitélio intestinal (células calciformes, neuroendócrinas e de Paneth), tipo mucinoso, sem invasão do estroma.

Constituem 85-90% dos TBM e em 5% dos casos são bilaterais. Macroscopicamente apresentam-se como massa quística de grande dimensão, unilocular ou multilocular, contendo material aquoso ou mucóide.

O estudo histológico revela presença de células calciformes e de Paneth com núcleos maiores e com maior actividade mitótica, semelhante ao pólipo adenomatoso do cólon. Nas áreas *borderline* as células de revestimento do quisto estão estratificadas (não mais do que 3 camadas) e podem formar papilas filiformes intraquísticas. Quando as células de revestimento têm aspecto citológico de malignidade e estão estratificadas em 4 ou mais camadas, com

um padrão papilar sólido ou cribiforme, classifica-se como *tumor borderline com carcinoma intraepitelial*².

No estudo histológico deve ter-se o cuidado de avaliar todas as locas, uma vez que nos tumores mucinosos pode haver um contínuo lesional, coexistindo na mesma peça áreas de tumor mucinoso benigno, *borderline* e maligno^{2,10}.

O prognóstico dos TBM tipo intestinal confinados ao ovário é excelente. Ao contrário do que se pensava há alguns anos, actualmente sabe-se que a maioria dos diagnósticos de TBM tipo intestinal associado a *pseudomixoma peritonei* corresponde, na verdade, a metástases de tumores do apêndice de aspecto semelhante. Nos casos de doença avançada, as metástases são quase sempre sob a forma de implantes pélvicos ou abdominais. Nestas situações o prognóstico é semelhante ao do carcinoma mucinoso com metástases, sendo provável que não se tenham colhido amostras nas áreas de invasão do tumor².

TBM ENDOCERVICAL-LIKE

O TBM *endocervical-like* caracteriza-se pela proliferação epitelial de células tipo mucinoso, semelhantes ao epitélio endocervical, sem invasão do estroma.

Constituem 10-15% dos TBM e em 40% dos casos são bilaterais. Macroscopicamente apresentam-se como massa quística unilocular ou multilocular, contendo material aquoso ou mucóide, de menores dimensões do que o tipo intestinal e com menos quistos. Por vezes desenvolvem-se em quistos de endometriose.

O estudo histológico revela células com atipia nuclear discreta, com crescimento intraquístico semelhante ao das papilas dos TBS. As células de revestimento das papilas são colunares mucinosas e células redondas com citoplasma eosinofílico. A presença de neutrófilos no interior das papilas ou do espaço extracelular é característica.

Os TBM *endocervical-like* originam-se, provavelmente, em focos de endometriose e, pelo menos em alguns casos, os implantes peritoneais podem surgir de focos de endometriose independentes com transformação *in situ*².

Podem associar-se a implantes de aspecto invasivo mas seu o curso clínico é indolente

TUMOR BORDERLINE ENDOMETRIÓIDE

O tumor *borderline* endometrióide caracteriza-se pela presença de glândulas ou quistos tipo endometrióide com atipia ou aspecto maligno, sem invasão do estroma.

São um tipo de tumores raro que deriva, predominantemente, do epitélio de superfície do ovário ou de focos de endometriose.

A maioria destes tumores é unilateral e apresenta-se como massa pélvica palpável, embora também se possa manifestar como hemorragia uterina anómala. Macroscopicamente apresentam tamanho variável, de 2 a 40 cm, com componente sólido ou predominantemente sólido com quistos. Os tumores de grandes dimensões podem apresentar hemorragia e necrose.

Histologicamente distinguem-se 3 tipos: adenofibromatoso (o mais frequente), viloglandular ou papilar, e combinação de adenofibromatoso e viloglandular. Coexiste endometriose no mesmo ovário ou em local extraovárico em mais de 50% dos casos.

O prognóstico é excelente e a recorrência e metastização são raras^{2,10}. Algumas pacientes tratadas com anexectomia unilateral desenvolveram carcinoma endometrióide no ovário contralateral pelo que se recomenda anexectomia bilateral quando não existem preocupações com a fertilidade.

TUMOR BORDERLINE DE CÉLULAS CLARAS ADENOFIBROMATOSO

O tumor *borderline* de células claras caracteriza-se pela presença de glândulas ou quistos revestidos com células claras com atipia ou aspecto maligno mas sem invasão do estroma.

Macroscopicamente têm aspecto semelhante a adenofibromas.

O estudo histológico revela epitélio atípico ou carcinomatoso, sem invasão. Os tumores adenofibromatosos, em que as glândulas são revestidas por epitélio maligno, devem ser designados *adenofibromas de células claras borderline com carcinoma intraepitelial*. Ocasionalmente verificam-se focos de microinvasão².

Geralmente estes tumores, incluindo aqueles com carcinoma intraepitelial e microinvasão, têm evolução benigna após remoção do ovário.

TUMOR DE BRENNER BORDERLINE

O tumor de Brenner *borderline* caracteriza-se pela presença de células de transição com atipia ou aspecto maligno, sem invasão do estroma. Constituem 3-5% dos tumores de Brenner.

A maioria apresenta-se como massa abdominal ou dor e, em poucos casos, podem apresentar metrorragias. Salvo raras exceções, é unilateral e habitualmente confinado ao ovário.

Macroscopicamente têm grandes dimensões (16 a 20 cm) e componente sólido semelhante ao tumor de Brenner benigno, mas também podem apresentar componente quístico contendo massa polipóide ou papilar.

O estudo histológico revela papilas fibrovasculares ramificadas revestidas com epitélio de transição, com aspecto semelhante às lesões uroteliais do tracto urinário, sem invasão. A actividade mitótica é variável. A necrose focal é um achado comum. Alguns autores advogam que os tumores com grau nuclear 2 e 3 se devem designar por tumor *borderline com carcinoma intraepitelial*².

O prognóstico do tumor de Brenner sem invasão é excelente.

TUMOR BORDERLINE EPITELIAL MISTO

O tumor epitelial misto (TEM) é composto por dois ou mais tipos celulares (seroso, mucinoso, endometrióide, células claras e células de transição). O segundo tipo celular ou o conjunto do segundo e terceiro tipos celulares devem corresponder a pelo menos 10% do epitélio tumoral.

São bilaterais em 22% dos casos e 93% são diagnosticados no Estádio I.

Histologicamente caracteriza-se por papilas com ninhos de células destacadas, remanescentes do TBS, mas habitualmente contêm uma mistura de células mucinosas *endocervical-like*, epitélio endometrióide com diferenciação escamosa focal e epitélio eosinofílico indiferenciado. É frequente a presença de infiltrado inflamatório. A microinvasão é rara. O grau nuclear é determinado pelo componente menos diferenciado².

Cinquenta e três por cento dos tumores *borderline* epiteliais mistos têm endometriose associada.

À excepção do tipo endometrióide-seroso o comportamento do tumor é determinado pelo tipo celular dominante, e habitualmente semelhante ao TBM tipo *endocervical-like*².

TUMOR BORDERLINE DO OVÁRIO FACTORES DE PROGNÓSTICO

Encontram-se descritos diversos factores de prognóstico como o tipo de implantes peritoneais, a ploidia do DNA (5-12,5% são aneuplóides)¹⁰, o estágio, o tipo histológico, a idade, o volume do tumor residual, o tipo de cirurgia e a presença de tumor na superfície do ovário, entre outros.

Em 2003, Gilks *et al*²¹ num estudo com 49 casos de tumor *borderline* seroso do ovário no estágio II e III concluíram que os implantes invasivos se associaram a pior

prognóstico ($p < 0.005$) e que factores como a ploidia, arquitectura micropapilar e actividade mitótica dos implantes não revelaram diferenças significativas. Já no anterior, Prat e De Nictolis¹⁹ num estudo com 137 casos de TBS (incluindo 18 casos de micropapilar e 20 com microinvasão) verificaram que a separação dos implantes peritoneais em invasivos e não invasivos tem importantes implicações prognósticas. Esta observação foi confirmada numa revisão recentemente publicada por Green²². Em 2009, Lenhard *et al*⁸, num estudo com 113 casos de tumor *borderline*, observaram maior taxa de recorrência nas doentes com implantes invasivos ($p=0.00112$). Outro estudo publicado recentemente por Shih *et al*⁶, que incluiu 266 casos de tumor *borderline* do ovário, revela que a presença de valores de CA 125 alterados, o estágio avançado, a idade de diagnóstico, a histologia micropapilar, a presença de implantes invasivos e a existência de doença residual se associam a maior risco de recorrência

ESTADIAMENTO

O estadiamento do tumor *borderline* do ovário é realizado com recurso à laparotomia exploradora com a mesma metodologia do carcinoma invasivo, sendo a classificação efectuada de acordo com o sistema TNM/FIGO dos carcinomas.

Uma revisão de 15 estudos com 948 doentes revelou que, na data do diagnóstico, 69,6% das doentes se encontram no estágio I, 10,3% no estágio II, 19,2% no estágio III e 0,6% no estágio IV¹⁰.

A biópsia extemporânea permite diferenciar os tumores malignos dos benignos no entanto o diagnóstico de tumor *borderline* é difícil²³. De acordo com Green²², 58-86% dos tumores *borderline* são correctamente diagnosticados em secção de congelamento. Seis a 27% dos tumores com diagnóstico extemporâneo de *borderline*, terão diagnóstico definitivo de invasivo⁷. No entanto dado o elevado valor preditivo positivo de diagnóstico de lesão *borderline* em secção de congelamento, tal indicação é útil na decisão da estratégia intra-operatória.

TRATAMENTO CIRÚRGICO STANDARD

O tratamento cirúrgico standard engloba²⁰: lavado peritoneal, histerectomia total com anexectomia bilateral, omentectomia infra-cólica, biópsias múltiplas (lesões suspeitas, zonas de aderências, fundo de saco de Douglas, peritônio vesical, goteiras parieto-cólicas, mesentério e meso-cólon), citologia/biópsia das cúpulas diafragmáticas, redução tumoral nos estádios avançados e apendicectomia (nos tumores mucinosos).

A avaliação ganglionar não parece ter grande interesse dado não interferir na sobrevivência mesmo quando há invasão, desta forma já em 2003, os Consensos da Sociedade Portuguesa de Ginecologia declaravam que não há indicação para linfadenectomia²⁴. Esta atitude é sustentada por diversos estudos. Uma meta-análise de 97 estudos, englobando 4129 doentes, com tumores de baixo potencial de malignidade revelou uma sobrevivência de 98% aos 6.5 anos nos 63 casos com envolvimento ganglionar, alegando o baixo valor prognóstico da linfadenectomia²⁵. Os estudos de Shih¹⁶ e Lenhard⁸ também não revelaram diferenças na sobrevivência entre grupos no respeitante à linfadenectomia. No entanto Green²² advoga a biópsia de gânglios pélvicos e para-aórticos.

TRATAMENTO CIRÚRGICO CONSERVADOR

A terapêutica cirúrgica conservadora deve englobar²⁰: lavado peritoneal, anexectomia/ ooforectomia unilateral (quistectomia em algumas circunstâncias^{7,22}, omentectomia infra-cólica, inspeção cuidadosa do ovário contralateral, biópsias múltiplas, citologia/ biópsia das cúpulas diafragmáticas e estadiamento cuidadoso.

As indicações para este tipo de terapêutica têm sofrido alterações na última década. Enquanto que, nos consensos da Sociedade Portuguesa de Ginecologia de 2003²⁴, a abordagem conservadora se destinava apenas àqueles casos no estágio IA e desejo de gravidez, nos consensos mais recentes esta abordagem tornou-se mais abrangente constituindo indicação o desejo de gravidez perante o diagnóstico de tumor *borderline* do ovário independentemente do estágio²⁰.

Com o tratamento conservador o risco de recorrência é de 5-33% e está dependente do tipo de cirurgia⁹. O estudo de Suh-Bergmann²⁶ com 193 casos de tumor *borderline* submetidos a cirurgia conservadora revelou taxas de recorrência de 23% na quistectomia e 7% na anexectomia.

A abordagem laparoscópica pode ser considerada, sobretudo em doentes que pretendem preservar a fertilidade²⁰. Uma vez que não existem estudos randomizados²⁷, a análise de séries retrospectivas, revela que a laparoscopia se associa a maior taxa de ruptura per-operatória do quisto e menor probabilidade de estadiamento completo, sem que no entanto existam diferenças na taxa de recorrência⁷.

Se a histologia definitiva revelar carcinoma invasivo, deve completar-se a cirurgia.

No entanto, nos casos com diagnóstico definitivo de tumor *borderline* submetidos a terapêutica conservadora, a decisão de completar a cirurgia não é consensual²⁰.

RESULTADOS REPRODUTIVOS APÓS CIRURGIA CONSERVADORA

Em 2002 Camatte *et al*²⁸ publicaram um estudo com 17 casos de tumor *borderline* nos estadios II e III submetidos a cirurgia conservadora, nas quais ocorreram 8 gestações em 7 mulheres. Seis gestações foram espontâneas, uma após indução da ovulação e uma após fecundação *in vitro* (FIV). Resultaram 6 gestações normais de termo, 1 gravidez extra-uterina, e 1 encontrava-se no terceiro trimestre quando o artigo foi elaborado.

Uma revisão em 2007, de Swanton *et al*²⁹ relata 254 gestações em 206 pacientes com uma taxa de gravidez de 48%.

Park *et al*⁹, em 2009, num estudo com 184 casos de tumor *borderline* submetido a cirurgia conservadora, observaram 33 gestações de termo em 27 mulheres (de 31 que tentaram gravidez) de que resultaram 34 recém-nascidos saudáveis, sem anomalias congénitas.

TERAPÊUTICA ADJUVANTE

A quimioterapia está indicada nos casos com implantes invasivos^{7,20}.

Em 1993 Kurman e Trimble³⁰, numa revisão com 953 casos de TBS, relatavam mais mortes em consequência da quimioterapia ou radioterapia do que da progressão para carcinoma invasivo.

Outros autores afirmam que não existe clara evidência de que a quimioterapia reduza as taxas de recorrência ou melhore a sobrevivência em nenhum sub-grupo de doentes³¹ e que nenhuma terapêutica médica demonstrou melhorar, de forma clara, os resultados²².

ANÁLISE DA COCHRANE DATABASE

Esta revisão de Faluyi *et al*³², em 2010, englobou 7 estudos randomizados incluindo 372 doentes com tumor *borderline*. Das conclusões salientam-se: 1) a ausência de evidência para o uso de qualquer tipo de terapêutica adjuvante nos tumores *borderline* do ovário; 2) a quistectomia bilateral pode oferecer-se a mulheres com tumor *borderline* bilateral diagnosticados intra-operatoriamente e com desejo de preservar a fertilidade; 3) são necessários estudos randomizados que comparem a cirurgia radical vs conservadora e laparoscopia vs laparotomia.

CONTROLO CLÍNICO

O controlo deve ser realizado cada 3-6 meses nos primeiros 5 anos e depois anualmente. A avaliação deve com-

prender a realização de exame físico e determinação do CA 125.

Nas doentes submetidas a cirurgia conservadora deve obter-se um CA 125 de base, radiografia do tórax e TC abdomino-pélvico se o estágio é superior a IA (depois só solicitar se surgir sintomatologia ou elevação do CA 125). A ecografia transvaginal parece ser o método mais sensível para monitorizar os ovários^{3,7}.

INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

Um estudo de Beiner *et al*³³ com 43 casos de tumor *borderline* submetidos a tratamento conservador, relata 7 casos com recurso a FIV com 4 recorrências (2 antes da FIV e 2 depois). Os autores concluíram que o tratamento da infertilidade pode ser considerado após diagnóstico de tumor *borderline*.

Uma revisão de Morice³⁴, publicada em 2006, admitia que a utilização de hiperestimulação em pacientes com tumor *borderline* do ovário no estágio I não afectava o prognóstico. Contudo referia que o número de ciclos deveria ser limitado de forma a não aumentar o potencial risco de recorrência.

De acordo com a revisão mais recente de Chen e Berek⁷, os tratamentos de infertilidade, como a indução da ovulação, parecem ser seguros.

TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO

Não existe evidência de que os estrogénios estimulem o crescimento dos tumores *borderline* serosos ou mucinosos ou que o seu uso piore o risco de recorrência ou a sobrevivência. Teoricamente os tumores endometrióides podem ser estimulados por estrogénios. Nestes pode verificar-se a reactividade dos receptores de estrogénio e, se tiverem receptores positivos, deve evitar-se o uso de estrogénios⁷.

PROGNÓSTICO

De acordo com dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results*³⁵ a sobrevivência aos 5 e 10 anos é, respectivamente, 99,1 e 98% para o estágio I, 98,2 e 93,6% para o estágio II, 95,7 e 88,1% para o estágio III e 76,9 e 70% para o estágio IV.

A sobrevivência aos 5 anos englobando todos os estádios é de 86-90% e a sobrevivência aos 15 anos para o estágio I é 98%¹.

RECORRÊNCIA

A abordagem ideal permanece indeterminada mas estudos observacionais associam a citorredução cirúrgica a uma melhoria da sobrevivência.

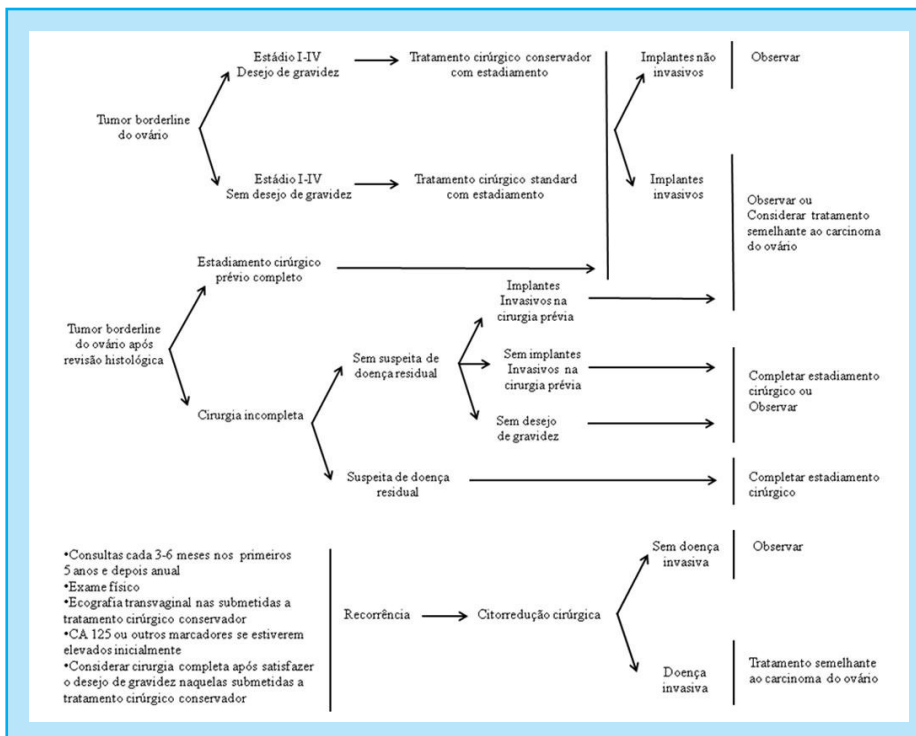


Figura 1 – Conduta no tumor borderline do ovário

CONDUTA

A conduta perante o tumor *borderline* do ovário encontra-se resumida na figura 1.

BIBLIOGRAFIA

1. Berek JS, Natarajan S. Ovarian and fallopian tube cancer. In: Berek JS, editors. Berek & Novak's Gynecology. 14th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1458-1547.
2. Lee KR, Tavassoli FA, Prat J et al. Surface epithelial-stromal tumours. In: Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 2003; 117-145.
3. Crispens MA. Borderline ovarian tumors: a review of recent literature. Curr Opin Obstet Gynecol. 2003 Feb;15(1):39-43.
4. Freire de Oliveira C, Amaral N. Cancro do ovário (tumores epiteliais). In: Manual de Ginecologia. Permanyer Portugal; 2009. p. 391-412.
5. Rodriguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary. Am J Surg Pathol. 2002; 26(2): 139-152.
6. Shih KK, Zhou Q, Huh J et al. Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. Gynecol Oncol. 2011 Mar;120(3):480-484. Epub 2010 Dec 10.
7. Chen L, Berek, JS. Ovarian tumors of low malignant potential. Uptodate. 2010 Jun [citado 2011 Feb 6]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/ovarian-tumors-of-low-malignant-potential>.
8. Lenhard MS, Mitterer S, Kümper C et al. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Aug;145(2):189-194. Epub 2009 May 23.
9. Park JY, Kim DY, Kim JH et al. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. Gynecol Oncol. 2009 Apr;113(1):75-82. Epub 2009 Jan 25.
10. Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. Gynecol Oncol. 2006 Jan;100(1):185-191. Epub 2005 Oct 10.
11. Grygalewicz B, Sobiczewski P, Krawczyk P et al. Comparison of cytogenetic changes between primary and relapsed patients with borderline tumors of the ovary. Cancer Genet Cytogenet. 2009 Dec;195(2):157-163.
12. Ortiz BH, Ailawadi M, Colitti C et al. Second primary or recurrence? Comparative patterns of p53 and K-ras mutations suggest that serous borderline ovarian tumors and subsequent serous carcinomas are unrelated tumors. Cancer Res. 2001 Oct 1;61(19):7264-7267.
13. Gu J, Roth LM, Younger C et al. Molecular evidence for the independent origin of extra-ovarian papillary serous tumors of low malignant potential. J Natl Cancer Inst. 2001 Aug 1;93(15):1147-1152.
14. Tibiletti MG, Bernasconi B, Furlan D et al. Chromosome 6 abnormalities in ovarian surface epithelial tumors of borderline malignancy suggest a genetic continuum in the progression model of ovarian neoplasms. Clin Cancer Res. 2001 Nov;7(11):3404-3409.
15. Singer G, Kurman RJ, Chang HW et al. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. Am J Pathol. 2002 Apr;160(4):1223-1228.
16. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. Am J Pathol. 2004 May;164(5):1511-1518.
17. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathological study of 65 advanced stage cases. Am J Surg Pathol. 1996 Nov;20(11):1331-1345.
18. Prat J. Serous tumors of the ovary (borderline tumors and carcinomas) with and without micropapillary features. Int J Gynecol Pathol. 2003 Jan;22(1):25-28.
19. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. Am J Surg Pathol. 2002 Sep;26(9):1111-1128.
20. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Cancro do ovário. In: Cancro ginecológico: consensos nacionais. 2011. p. 24-37.
21. Gilks CB, Alkushi A, Yue JJ et al. Advanced-stage serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathological study of 49 cases. Int J Gynecol Pathol. 2003 Jan;22(1):29-36.
22. Green AE. Borderline ovarian cancer. Medscape. 2010 Feb 25 [citado 2011 Feb 6]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1950573-overview>.
23. Baker P, Oliva E. A practical approach to intraoperative consultation in gynecological pathology. Int J Gynecol Pathol. 2008 Jul;27(3):353-365.
24. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Cancro do ovário. In: Consensos sobre câncros do colo, corpo do útero e ovário. 2003. p. 13-18.
25. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. Hum Pathol. 2000 May;31(5):539-557.
26. Suh-Burgmann E. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: a large population-based study. Gynecol Oncol. 2006 Dec;103(3):841-847. Epub 2006 Jun 21.
27. Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD005344.
28. Camatte S, Morice P, Pautier P et al. Fertility results after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumour of the ovary. BJOG. 2002 Apr;109(4):376-380.
29. Swanton A, Bankhead CR, Kehoe S. Pregnancy rates after conservative treatment for borderline ovarian tumours: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007 Nov;135(1):3-7.
30. Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant?. Int J Gynecol Pathol. 1993 Apr;12(2):120-127.
31. Fleming GF, Ronnett BM, Seidman J et al. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Perelman RO, Markman M, Randall M. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.764-835.
32. Faluyi O, Mackean M, Gourley C et al. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Sep 8;(9):CD007696.
33. Beiner ME, Gottlieb WH, Davidson B et al. Infertility treatment after conservative management of borderline ovarian tumors. Cancer. 2001 Jul 15;92(2):320-325.
34. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. Eur J Cancer. 2006 Jan;42(2):149-158. Epub 2005 Dec 2.
35. Kosary C. Cancer of the ovary. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J, editors. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda; 2007. p. 133-144. Disponível em: http://seer.cancer.gov/publications/survival/surv_ovary.pdf.