

Aspectos médicos sobre os tumores ovarianos de Borderline: condições patológicas.

Dulio Alejandro La Rosa Jimenez¹, Luiz Felipe Neves Frazão², Eduarda Gabrielly Krynski de Oliveira³, Juliano Infantino Maciel⁴, Thainá Cardoso do Nascimento⁴, Fernanda Cândida de Araújo Molinero², Hiury Portilho Fraga², Gabriela Mariá Gomes de Souza⁵, Renata Moreira Gonçalves², Victor Botelho Bittencourt², Maximiana Aparecida dos Reis Fonseca⁶, Cibele Avila Gomes⁷, Leonardo Portilho Santos⁸

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Objetiva-se, neste estudo, expor os principais conceitos acerca dos tumores ovarianos de Borderline e seus aspectos patológicos. E, como objetivos secundários, avaliar as medidas de diagnóstico, prognósticos e tratamento desses tumores, além de traçar o perfil epidemiológico das pacientes acometidas. Foi realizada uma revisão de artigos nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed, com os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Tumor; Tumor borderline de ovário; Revisão*. Selecionando artigos entre os períodos de 1996 a 2023, nos idiomas Inglês, Português e Espanhol. Em síntese, o diagnóstico histológico precoce e a avaliação do estadiamento da doença são fundamentais para o prognóstico favorável contra a doença, além da terapêutica cirúrgica adequada. Estudos observacionais e cirúrgicos são necessários para o aprimoramento das técnicas e evolução do manejo médico contra o tumor de Borderline.

Palavras-chave: Tumor; Tumor borderline de ovário; Revisão.

Medical aspects of borderline ovarian tumors: pathological conditions.

ABSTRACT

The objective of this study is to expose the main concepts about borderline ovarian tumors and their pathological aspects. And, as secondary objectives, to evaluate the diagnostic measures, prognoses and treatment of these tumors, in addition to tracing the epidemiological profile of the affected patients. A review of articles was carried out in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and PubMed databases, with the following Descriptors in Health Sciences (DeCS): Tumor; Borderline ovarian tumor; Revision. Selecting articles between the periods of 1996 to 2023, in English, Portuguese and Spanish. In summary, early histological diagnosis and assessment of disease staging are essential for a favorable prognosis against the disease, in addition to adequate surgical therapy. Observational and surgical studies are necessary for the improvement of techniques and the evolution of medical management against borderline tumors.

Keywords: Tumor; Borderline ovarian tumor; Revision.

Instituição afiliada – 1- Médico do Instituto Moriah da região de São Paulo, Brasil. 2- Graduando em medicina pela Universidade de Rio Verde, Brasil. 3 - Graduando em medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil 4 - Graduando em medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança, Brasil. 5- Graduanda em medicina pela Faculdade São Leopoldo Mandic, Brasil. 6- Enfermeira do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - HUCAM, Brasil. 7- Médica pela Universidade Federal de Santa Maria, especialização em clínica médica no Hospital Governador Celso Ramos e, atualmente, residente de oncologia clínica no Hospital Amaral Carvalho, Brasil. 8- Geógrafo pela Universidade Federal de Uberlândia, Brasil.

Dados da publicação: Artigo recebido em 05 de Junho, aceito para publicação em 17 de Julho e publicado em 08 de Agosto de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p364-376>

Autor correspondente: Luiz Felipe Neves Frazão felipfrazao@gmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

Os tumores de Borderline (TB), descritos como semi-malignos por Howard Taylor em 1929, sofreram mudanças históricas em classificações. No ano de 1971, essa condição foi reconhecida como entidade de potencial patológico pela Federação Internacional de Obstetrícia e Ginecologia (FIGO), contudo, somente em 1973, a Organização Mundial de Saúde (OMS) determinou o termo que, atualmente, se utiliza (3, 6).

Qualificado como carcinoma de pequeno potencial de malignidade, o TB é definido por uma condição ovariana com proliferação epitelial atípica, sem degradação do estroma invasiva, diferença esta com os tumores malignos (1, 2). Todavia, há grandes discussões sobre sua real classificação, já que esse tipo de tumor possui características intermediárias entre tumorações benignas e malignas (carcinomas), o que resulta em desafios para o diagnóstico histológico, para terapêutica ou para o auxílio de métodos de imagens ou laboratoriais (4). Além disso, a literatura atual já apresentou casos e relatos em mulheres de diversas faixas etárias, sobretudo, entre os 40 anos de idade, potencializando os aspectos de teorias sobre uma terapêutica reprodutiva aceitável (7, 9).

O TB possui um crescimento lento, mas, sua natureza possui potenciais de malignidade, dessa forma, atualmente, não há consenso médico ou científico sobre as melhores condutas de tratamento, prejudicando e afetando negativamente o prognóstico das acometidas (5, 17). Histologicamente, grande parte desse grupo, se apresenta nos estágios I, confinados apenas ao ovário, sendo 1% apresentados como câncer epitelial. Relacionado às opções terapêuticas, são extremamente limitadas, pois, atualmente, somente alguns agentes quimioterápicos são disponíveis, mas não totalmente úteis. Assim, a criação de novos agentes terapêuticos, de caráter quimioterápico, são necessários (8, 9, 16).

Neste contexto, o objetivo desta revisão é expor os principais conceitos acerca do TB e seus aspectos patológicos. E, como objetivos secundários, avaliar as medidas de diagnóstico, prognósticos e tratamento desses tumores, além de traçar o perfil epidemiológico das pacientes acometidas.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de caráter crítico e analítico, na pesquisa sobre os principais conceitos no que tange o TB e avaliar as medidas de diagnóstico, prognósticos e tratamento desses tumores, além de traçar o perfil epidemiológico das pacientes acometidas. Objetivando expor e analisar as principais produções científicas e reconstruir conceitos e linhas de pensamentos, articulando saberes de vários estudos conceituados, como será o caso do proposto artigo.

Foi realizada uma revisão de artigos nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed, com os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Tumor; Tumor borderline de ovário; Revisão*. Selecionando artigos entre os períodos de 1996 a 2023, nos idiomas Inglês, Português e Espanhol, para ampliar o nível de relevância e a qualidade da revisão, além do embasamento técnico-científico advindo de obras literárias conceituadas pela história e manuais indicados pelo Ministério de Saúde do Brasil.

Por conta dessas descrições, foram encontrados 116 artigos, sendo analisados os títulos, resumos e resultados. Logo, foram empregados filtros a partir de: conter assuntos principais (manejo do AA em gestantes), disponibilidade da versão ampla e completa, conter as palavras-chaves, Inglês, Português e Espanhol e período de 1996 a 2023.

Uma segunda filtração seguiu os parâmetros: (a) período da pesquisa até 27 anos; (b) se possuía todas as palavras-chaves reunidas; (c) a quantidade de citações que o artigo possui; (d) a linguagem adotada na pesquisa; (e) o nível de evidência do estudo; (f) a composição referencial do trabalho, obtendo assim 103 artigos. Foram encontrados na MEDLINE 63 artigos, onde foram excluídos 58 artigos. Na SciELO foram encontrados

5 artigos, mas foram excluídos 2 artigos. No PubMed foram encontrados 25 artigos, mas foram excluídos 20 artigos. Na LILACS foram encontrados 10 artigos, contudo, foram excluídos 3. Totalizando 19 artigos selecionados nas cinco bases de dados.

Os artigos excluídos foram determinados pela duplicação das bases de dados, por serem financiados por indústrias farmacêuticas e filantrópicas ou pelas naturezas de metodologia, como: estudos qualitativos e estudos apenas com relatórios transversais. Além da relevância da revista publicada. A seleção dos estudos partiu do autor principal e orientador, e caso houvesse divergência, um segundo autor era selecionado para julgar as informações, e a decisão final, da escolha dos estudos, foi debatida e tomada por todos os membros.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

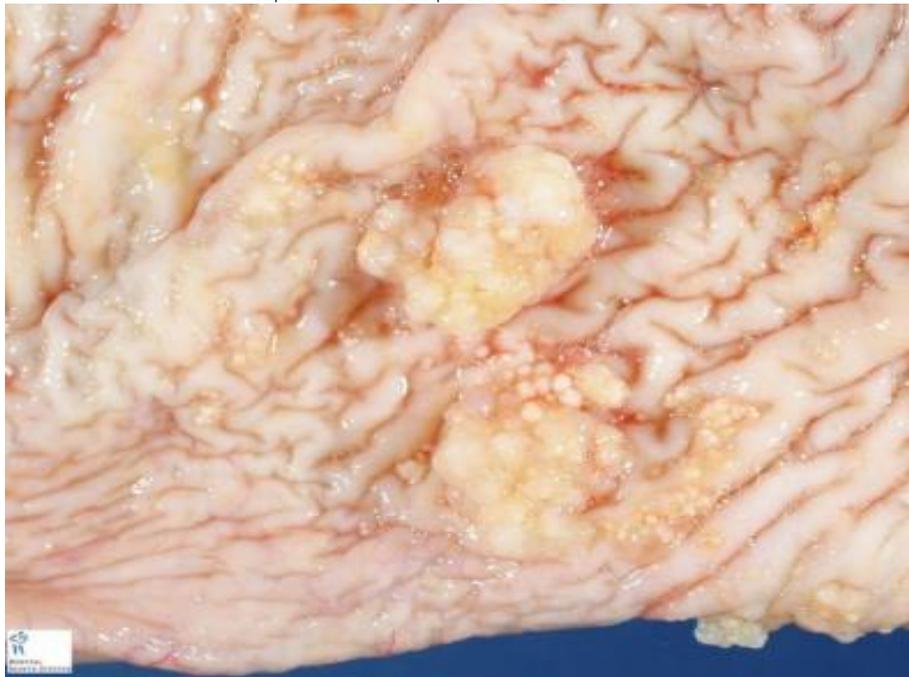
Historicamente, cerca de 5% a 20% dos TB, na literatura, são classificados como tumores epiteliais malignos, tendo como mais comum, o tipo histológico seroso. Raramente, é diagnosticado TB de células claras (tumores de Brenner). Em relação ao tamanho, podem variar em centímetros, até o preenchimento total da cavidade abdominal da paciente, divididos entre serosos e mucinosos. Contudo, há casos de bilateralidade, especialmente em tumores do tipo seroso (4, 10, 11, 13).

Em questões clínicas, esse tipo de tumoração pode se apresentar com aspectos de massas anexiais, principalmente acompanhados de sintomas como: dor e aumento abdominal. Todavia, na literatura, foram relatados casos assintomáticos, somente com achados durante o exame físico ginecológico ou evidenciados em exames de imagens, como a ultrassonografia (USG). Além de achados cirúrgicos durante procedimentos, como o próprio parto cesáreo. Exames laboratoriais não são tão recomendados como auxílio no diagnóstico, visto a pequena especificidade do exame em fases iniciais da doença, dessa forma, os níveis séricos de marcadores tumorais CA-125 não são criteriosos para o diagnóstico em fases primárias da doença, conhecido como: estadio I (6, 9, 11, 14).

Já é cientificamente aceito que os TB são tumores de crescimento lento, de sobrevida longa, raro e menos agressivo se comparado aos carcinomas invasores. Além das pacientes serem diagnosticadas entre os 40 anos de idade, é evidente que essa condição específica pode afetar negativamente a vida reprodutiva dessas mulheres, podendo levá-las até uma possível infertilidade (6, 10, 12).

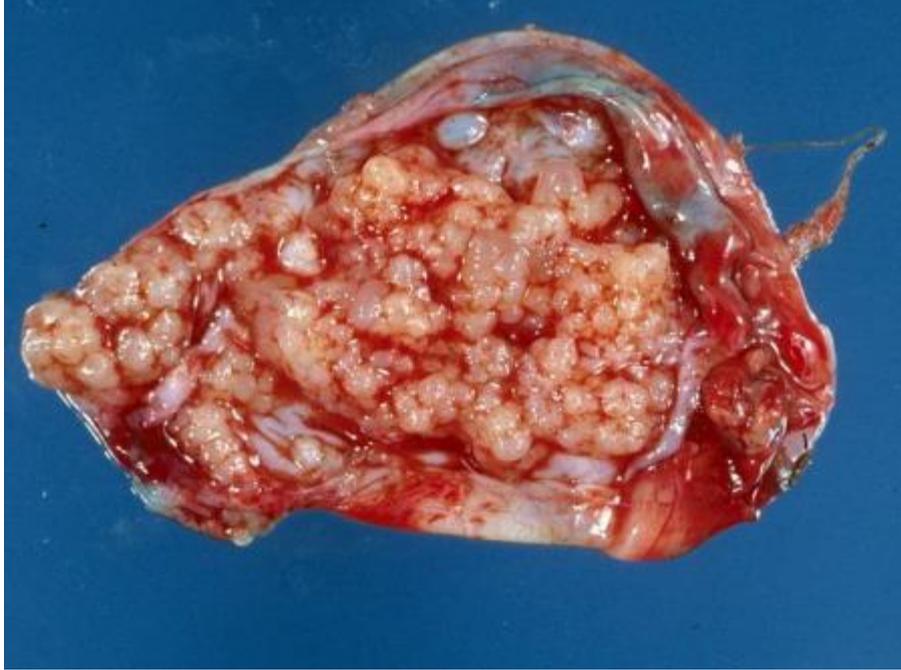
Macroscopicamente, a análise dos TB de origem serosos, são geralmente repletos de lesões originalmente papilares friáveis internas (figura 1), endofíticas e de paredes císticas ou externas lisas (figura 2). Contudo, há relatos de acometimentos ovarianos de crescimento exofítico (figura 3) (7).

Figura 1: Tumor borderline seroso mostrando aglomerados de saliências finas e grosseiras de lesões papilíferas na superfície interna da parede do cisto



Fonte: WebPathology [Internet]. webpathology.com. Available from: <http://www.webpathology.com/>

Figura 2: Tumor borderline seroso mostrando lesões papilíferas grosseiras na face interna do cisto e parede externa lisa



Fonte: WebPathology [Internet]. webpathology.com. Available from: <http://www.webpathology.com/>

Figura 3: Tumor borderline seroso com extenso comprometimento papilar da superfície externa ovariana. O ovário está no centro, completamente cercado pela lesão



Fonte: WebPathology [Internet]. webpathology.com. Available from: <http://www.webpathology.com/>

Não apenas a OMS, tão pouco os maiores autores renomados da atualidade, caracterizam os TB como grande potencial de malignidade. Pois apresentam condições questionáveis sobre a diferença entre benigno e maligno, propriamente dito (13). Aspectos estes como: atipia celular, grande atividade mitótica e estratificação epitelial,

além da perda gradual da arquitetura celular, mesmo no início da doença. Todavia, não há relatos na literatura sobre a presença de invasão estromal, mesmo apresentando áreas de microinvasão (3, 9).

Por isso, mais de 30% dos diagnósticos são frutos de equívocos médicos, afinal, esses aspectos e diferenciações apresentam baixa especificidade e limitam-se a poucas pesquisas científicas sobre a temática e acordos entre classificação (1, 10, 13) Considerados como carcinomas, os TB possuem critérios de estadiamentos usados para sua ressecção cirúrgica (tabela 1), indicados pela FIGO e usados atualmente na prática médica (6, 7, 8, 11, 20).

Tabela 1: Estadiamento cirúrgico da FIGO para câncer de ovário, trompa de Falópio e peritônio.

Estágio	Descrição
I	Tumor limitado aos ovários ou às trompas de Falópio
• IA	Tumor limitado a um dos ovários (cápsula intacta) ou tuba uterina; ausência de tumor na superfície ovariana ou da tuba uterina; ausência de células malignas no líquido ascítico ou em lavados peritoneais
• IB	Tumor limitado a um ou ambos os ovários (cápsula intacta) ou trompas de Falópio; nenhum tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio; nenhuma célula maligna no líquido ascítico ou nos lavados peritoneais
• IC	Tumor limitado a um ou ambos os ovários ou às trompas de Falópio, mais qualquer um dos seguintes:
• IC1	• Extravasamento cirúrgico
• IC2	• Cápsula rompida antes da cirurgia ou tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio
• IC3	• Células malignas no líquido ascítico ou em lavados peritoneais
II	Tumor envolvendo um ou ambos os ovários ou trompas de Falópio com extensão pélvica (abaixo da borda pélvica) ou câncer peritoneal
• IIA	Extensão e/ou implantes no útero, trompas de Falópio e/ou ovários
• IIB	Extensão e/ou implantes em outros tecidos intraperitoneais pélvicos

Fontes: Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021 Oct;155(S1):61–85. Table: Estadiamento cirúrgico da FIGO para



câncer de ovário, trompa de Falópio e peritônio - Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. 2023 [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/multimedia/table/estadiamento-cir%C3%BArgico-da-figo-para-c%C3%A2ncer-de-ov%C3%A1rio-trompa-de-fal%C3%B3pio-e-perit%C3%B4neo#>

Epidemiologicamente, o TB acomete mulheres em idade reprodutiva, dessa forma, a ooforoplastia ou ooforectomia são recomendadas, com a perspectiva de preservação fértil (3, 4). Ou, até uma constituição familiar satisfatória e, logo em seguida, complementação cirúrgica com histerectomia total. Contudo, todo período pré e pós parto deve ser acompanhado por especialistas obstétricos e fetais, além de acompanhamento multidisciplinar (12, 19).

Além disso, qualquer procedimento cirúrgico na tentativa de terapêutica do TB, deve-se incluir a exploração abdominal e pélvica, considerando linfadenectomia seletiva e biópsias da região vaginal, intestinal e mesentérica. Tendo potencial de estadiamento variando entre 12 % a 47%, a histerectomia total é, resumidamente, eficiente, além de possibilitar avaliação completa da doença (2, 3). Mesmo assim, foram relatos o tratamento adjuvante, mesmo causando discussões sobre os riscos e benefícios propostos (1, 11, 17, 18).

Contudo, o uso de Platina na quimioterapia é bem recomendado pela literatura, sobretudo, em casos de grande risco. Auxiliando no controle e contra a progressão do tumor, por criarem adutos com o ácido desoxirribonucleico (DNA), comprometendo a síntese de reparo e, ocasionando à morte celular. Podendo alterar drasticamente o decorrer da doença (10, 19).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que, mesmo atualmente, a distinção entre a classificação dos TB são complexas. A patologia em si, possui um crescimento lento, mas consegue desnaturalizar as condições fisiológicas humanas irreversivelmente. Em síntese, o diagnóstico histológico precoce e a avaliação do estadiamento da doença são fundamentais para o prognóstico favorável contra a doença, além da terapêutica



cirúrgica adequada. Estudos observacionais e cirúrgicos são necessários para o aprimoramento das técnicas e evolução do manejo médico contra o TB.

REFERÊNCIAS

1- Sun Y, Wang Y, Mao L, Wen J, Bai W. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age. *Medicine* [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Nov 20];97(31):e11457. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6081150/>

2- Laughlin-Tommaso SK, Hesley GK, Hopkins MR, Brandt KR, Zhu Y, Stewart EA. Clinical limitations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of uterine fibroids. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Sep 1];139(2):143–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629115/>

3- Pereira A, Pérez-Medina T, Magrina JF, Magtibay PM, Rodríguez-Tapia A, Peregrin I, et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Estimation of Survival in Patients With Node-Positive Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2015 Jan;25(1):49–54.

4- Wetterwald L, Sarivalasis A, Liapi A, Mathevet P, Ahtari C. Lymph Node Involvement in Recurrent Serous Borderline Ovarian Tumors: Current Evidence, Controversies, and a Review of the Literature. *Cancers* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jul 27];15(3):890. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/3/890>

5- Zhang S, Yu S, Hou W, Li X, Ning C, Wu Y, et al. Diagnostic extended usefulness of RMI: comparison of four risk of malignancy index in preoperative differentiation of borderline ovarian tumors and benign ovarian tumors. 2019 Sep 16;12(1).

6- Corrallo, Andrea Castro Tumor borderline de ovário bilateral: relato de caso em paciente de 29 anos de idade/ Andrea Castro Corrallo - São Paulo 2012

7- WebPathology [Internet]. [webpathology.com](http://www.webpathology.com/). Available from: <http://www.webpathology.com/>



8- Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021 Oct;155(S1):61–85.

9- Table: Estadiamento cirúrgico da FIGO para câncer de ovário, trompa de Falópio e peritônio - Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. 2023 [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/multimedia/table/estadiamento-cir%C3%BArgico-da-figo-para-c%C3%A2ncer-de-ov%C3%A1rio-trompa-de-fal%C3%B3pio-e-perit%C3%B4neo#>

10- Almeida SMV de, Alcantara FF de, Brito CGX de, Souza GCA de, Lafayette EA, Silva VBR da, et al. Compostos coordenados híbridos de platina no tratamento do câncer. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2023 Jul 27];35(3). Available from: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/106#:~:text=Atualmente%2C%20os%20%C3%A1rmacos%20com%20platina>

11- Kreso A, Dick John E. Evolution of the Cancer Stem Cell Model. *Cell Stem Cell* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Apr 10];14(3):275–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934590914000575>

12- Jones, M. “Tumors: Current Concepts for Prognostic Factors and Clinical Management”. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, sep 2006, vol.49, no.3, p.517-525 / 2006, Lippincott Williams & Wilkins

13- Link, C., Reed, E., Sarosy, G., Kohn, E. “Borderline ovarian tumors”. *Am. J. Med.*, 1996, vol.101, p.217-225.

14- Nagai,Y., et al. “Diagnostic accuracy of intraoperative imprint cytology in ovarian epithelial tumors”. *Int. J. Gynec. Obstet.*, 2001, vol.72, p.159-164.

15- *Oncologia ginecológica: aspectos atuais do diagnóstico e tratamento/ [organizadores] Marcos Desidério Ricci, José Roberto Morales Piato, Sebastião Piato, José Aristodemo Pinotti.- Barueri,SP: Manole, 2008, cap.16, p.197-210.*

16- Stemke-Hale K, Shipman K, Kitsou-Mylona I, de Castro DG, Hird V, Brown R, et al. Frequency of mutations and polymorphisms in borderline ovarian tumors of known cancer genes. *Modern Pathology* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2023 Jul 27];26(4):544–52. Available from: <https://www.nature.com/articles/modpathol2012194>



17- Micci F, Haugom L, Terje Cruickshank Ahlquist, Hege Kilen Andersen, Abeler VM, Davidson B, et al. Genomic aberrations in borderline ovarian tumors. 2010 Feb 26;8(1).

18- Catusus L, Gallardo A, Cuatrecasas M, Prat J. PIK3CA mutations in the kinase domain (exon 20) of uterine endometrial adenocarcinomas are associated with adverse prognostic parameters. 2008 Feb 1;21(2):131–9.

19- Matulonis UA, Hirsch M, Palescandolo E, Kim E, Liu J, van Hummelen P, et al. High Throughput Interrogation of Somatic Mutations in High Grade Serous Cancer of the Ovary. Zhang L, editor. PLoS ONE. 2011 Sep 8;6(9):e24433.

20- Ahmed HU, Arya M, Freeman A, Emberton M. Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? The Lancet Oncology. 2012 Nov;13(11):e509–17.