Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.3
2021/02
ISSN 2178-6925

ADENOCARCINOMA DE OVÁRIO E SUA RELAÇÃO COM A ENDOMETRIOSE

OVARY ADENOCARCINOMA AND ITS RELATION TO ENDOMETRIOSIS

Nayra Teresa de Castro Pereira Chaves[1], Mayara Magna de Lima Melo[2]

[1]Biomédica pela Universidade Federal do Piauí-UFPI, pós graduanda em Citopatologia Clínica, Ginecológica e Oncótica do Centro Universitário UNINOVAFAPI.
Mestranda em Ciência e Engenharia de materiais pela UFPI, Brasil.
E-mail: nayracastro220@gmail.com

[2]Biomédica pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI, Especialista em Citologia Clínica pela Universidade Federal de Pernambuco, Título de Especialista em Citologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Citologia Clínica e Mestranda em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará-UFC, Brasil

RESUMO
O câncer de ovário é uma das neoplasias mais letais devido ao diagnóstico tardio. Por não haver sintomatologia nas fases iniciais da doença o diagnóstico torna-se difícil, acarretando uma alta mortalidade e fazendo-se necessária a busca por meios de identificação precoce. Encontra-se descrito na literatura a associação de Endometriose ao adenocarcinoma de ovário. A associação destas duas patologias poderá ter um impacto relevante na prevenção e diagnóstico precoce destes casos. O objetivo deste trabalho é avaliar a etiopatogenia do câncer de ovário associado a endometriose e os principais mecanismos que poderão explicar esta associação. A metodologia utilizada no presente artigo foi a revisão da literatura científica sobre os possíveis mecanismos, que poderão explicar a associação de neoplasias malignas do ovário em mulheres com endometriose. O marcador tumoral CA-125 é muito útil no diagnóstico de neoplasias ginecológicas, principalmente o câncer de ovário. Diante dos resultados e mecanismos demonstrados ao longo do artigo, parece que existem vários fatores que buscam justificar a razão pela qual a endometriose eleva o risco de câncer de ovário. Porém, existe ainda uma lacuna vaga nos estudos sobre essa associação, e dada a elevada mortalidade de câncer de ovário e sua rápida evolução, vê-se a necessidade de um aprofundamento e mais estudos na área para estabelecer meios de prevenção e um diagnóstico precoce.
Palavras-chave: adenocarcinoma de ovário, endometriose, diagnóstico.

ABSTRACT
Ovarian cancer is one of the most lethal neoplasms due to late diagnosis. Because there is no symptomatology in the early stages of the disease, the diagnosis becomes difficult, causing a high mortality and making it necessary to search for means of early identification. The association

of Endometriosis with ovarian adenocarcinoma is described in the literature. The association of these two pathologies may have a relevant impact in the prevention and early diagnosis of these cases. The objective of this study is to evaluate the etiopathogenesis of ovarian cancer associated with endometriosis and the main mechanisms that may explain this association. The methodology used in this article was the review of the scientific literature on the possible mechanisms, which may explain the association of malignant neoplasms of the ovary in women with endometriosis. The tumor marker CA-125 is very useful in the early diagnosis of gynecological neoplasias, mainly ovarian cancer. Given the results and mechanisms demonstrated throughout the article, it seems that there are several factors that seek to justify why endometriosis raises the risk of ovarian cancer. However, there is still a vague gap in the studies on this association and given the high mortality of ovarian cancer and its rapid evolution, it is necessary to deepen and further studies in the area to establish means of prevention and an early diagnosis.
Keywords: ovarian adenocarcinoma, endometriosis, diagnosis.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é caracterizado pela grande letalidade devido ao diagnóstico tardio. A elevada mortalidade e a pequena proporção de casos de câncer de ovário diagnosticados em estádios iniciais tornam a busca essencial, por meios de identificação precoce dessa doença. (MIRANDA,2006; REIS,2005). A conclusão diagnóstica desse câncer é muito difícil, pois geralmente não há sintomas durante seu desenvolvimento, e quando se manifesta, ele já está num estado avançado. Atualmente, não há um método diagnóstico confiável, de fácil execução e que possa ser realizado em todas as mulheres para a detecção desse tipo de câncer (LUIZ, 2009).

No Brasil são registrados cerca de 5 mil novos casos por ano. A estimativa para novos casos de câncer de ovário é de 6.150 em 2018. Pouco frequente, o câncer de ovário é o tumor ginecológico com menor chance de cura. Cerca de 3/4 dos cânceres desse órgão apresentam-se em estágio avançado no momento do diagnóstico (INCA, 2018).

A maioria dos tumores de ovário são carcinomas epiteliais (câncer que se inicia nas células da superfície do órgão), o mais comum e maligno é o tumor de células germinativas (que dão origem aos espermatozoides e aos ovócitos (INCA, 2018). O câncer de ovário acomete uma a cada 69 mulheres ao longo da vida, sendo que, anualmente, 20.000 mulheres são diagnosticadas com a doença e, destas, 15.000 morrem por ano (LUIZ, 2009).

A endometriose é uma doença inflamatória benigna do trato reprodutivo feminino, que atinge principalmente mulheres em idade reprodutiva e define-se

como a presença de tecido glandular e estromal, semelhante ao endométrio, fora da cavidade uterina (GIUDICE, L; KAO, L; BULUN, S; 2016)

Estima-se que a frequência de endometriose varia de 10-15% em mulheres com idade reprodutiva, 3% na pós-menopausa (BERBEL et al., 2008; HURTADO, 2008) 25-30% em mulheres inférteis e 40 a 60% em mulheres com dismenorreia (SAYASNEH, A; TSIVOS, D; CRAWFORD, R; 2011).

A etiopatogenia da endometriose ainda não está bem estabelecida, mas evidências indicam que a combinação de fatores genéticos, hormonais e imunológicos podem contribuir para a formação e o desenvolvimento de focos ectópicos de endometriose. Em algumas situações este tecido volta pelas tubas uterinas, alcança a cavidade pélvica e abdominal, ocasionando o implante dessas células, que irão se comportar da mesma maneira como estavam no endométrio, isto é, proliferam, secretam e se desprendem, obedecendo às variações do ciclo menstrual. (GIUDICE; KAO, 2016).

A fisiologia feminina possui 2 ovários, um de cada lado do útero, com a função de produzir óvulos e os hormônios sexuais femininos. A neoplasia epitelial do ovário corresponde a 90% dos tumores primários e é a neoplasia maligna ginecológica com maior taxa de mortalidade. Fato explicado pelo diagnóstico ser confirmado quando já existe disseminação extra ovárica (JELOVAC, D; ARMSTRONG, D; 2011).

Tem-se vindo a sugerir que mulheres com endometriose apresentam uma maior prevalência de neoplasias, entre elas, destaca-se o câncer de ovário (VLAHOS, N; 2010). Existem muitos estudos clínicos que descrevem a coexistência de endometriose e neoplasia epitelial do ovário, especialmente dos subtipos endometrioide e de células claras. Estes dois subtipos histológicos distinguem-se dos restantes devido às suas características clínicas e carcinogênicas (KOBAYASHI et al, 2009).

O adenocarcinoma endometrióide de ovário (ACEO) é o terceiro tipo de tumor maligno epitelial ovariano, depois do tipo seroso e mucinoso (TAGASHIRA, Y et al 2003). De todos os casos, apenas 28% são bilaterais. A transformação maligna de endometriose para o ACEO é relatada desde 1925

(HEAPS et al, 1990) sendo descritos apenas 200 casos na literatura (SALERNO, MG 2005).

Os mecanismos pelos quais a endometriose e o carcinoma do ovário se relacionam estão ainda por esclarecer, não podendo ser reconhecida oficialmente como uma lesão precursora do câncer. No entanto, tem sido desenvolvido vários trabalhos sobre fatores epidemiológicos, histopatológicos e moleculares, que sugerem que a endometriose tem capacidade de transformação maligna (NEZHAT, F et al 2008). O objetivo deste trabalho é avaliar a etiopatogenia do câncer de ovário associado a endometriose e os principais mecanismos que poderão explicar esta associação

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão da literatura científica sobre os possíveis mecanismos, que poderão explicar a associação de neoplasias malignas do ovário em mulheres com endometriose. A pesquisa bibliográfica foi efetuada nas bases de dados MEDLINE Pubmed e Scielo, usando-se os descritores: “endometriose, câncer de ovário e diagnóstico”.

Os critérios de inclusão para a pesquisa bibliográfica foram artigos publicados entre os anos de 2012 a 2018, em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Identificaram-se 179 trabalhos, destes, 100 eram pertinentes ao tema e tiveram seus resumos lidos, sendo selecionados 30 artigos para uma avaliação mais criteriosa. Foram incluídos, também, na pesquisa estudos com nível de evidência científica de II a X. O Nível II é a opinião de especialistas, III pesquisa básica laboratorial, IV casos clínicos, V estudos observacionais, VI estudos de coorte e caso-controle, VII guias de prática clínica, VIII ensaios clínicos randomizados, IX revisões sistemáticas com meta-análise e X revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados. (KYZAS, 2008; HOOD, 2003). Foram excluídos da pesquisa artigos não pertinentes ao

tema e com Nível de evidência cientifica I (menor evidência) trata-se de uma revisão não sistemática da literatura.

AUTOR E ANO	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	MECANISMOS QUE PODERÃO EXPLICAR A ASSOCIAÇÃO ENTRE CÂNCER DE OVÁRIO E ENDOMETRIOSE
SEABRA P, 2012	ENDOMETRIOSE E NEOPLASIA MALIGNA DO OVÁRIO	Revisão bibliográfica	Endometriose pode ter potencial carcinogênico através de processos genéticos, inflamatórios e hormonais.
OLIVEIRA K, 2016	CÂNCER DE OVÁRIO E DETECÇÃO PRECOCE: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA LITERATURA	Revisão bibliográfica	O diagnóstico precoce do câncer de ovário é dificultado pelo fato da sintomatologia se apresentar nos estágios mais avançados da doença.
REIS, 2005.	RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS DE OVÁRIO-PAPEL DOS MARCADORES TUMORAIS	Revisão bibliográfica	Os marcadores não são suficientes para detecção precoce do câncer de ovário.
RISTOW et al, 2006	FATORES DE RISCO E PATOGÊNESE DAS NEOPLASIAS MALIGNAS EPITELIAIS DO OVÁRIO: REVISÃO DE LITERATURA.	Revisão bibliográfica	O perfil epidemiológico associado a fatores de risco é uma intervenção para detecção precoce da neoplasia de ovário.

CARVALHO et al, 2004	POLIMORFISMO DO GENE RECEPTOR DE PROGESTERONA (PROGINS) EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE PÉLVICA	Estudo caso-controle	Há associação significante entre o polimorfismo PROGINS e a Endometriose.

(Fonte: as autoras)

DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE OVÁRIO E ENDOMETRIOSE

O diagnóstico precoce do câncer de ovário é dificultado pelo fato da sintomatologia se apresentar nos estágios mais avançados da doença. O uso de marcadores tumorais de câncer de ovário é bastante utilizado, bem como para endometriose. Estes são substâncias que tem sua concentração aumentada ou diminuída em determinadas épocas do ciclo menstrual e que servem como parâmetro para a avaliação do estágio da doença (BERBEL et al., 2008). São pouco confiáveis para o diagnóstico inicial, podendo estar aumentados em doenças benignas como a endometriose ou mioma uterino (INCA, 2018).

Muitos autores estudam a correlação entre o câncer de ovário e o antígeno tumoral CA-125, um dos marcadores tumorais mais utilizados em oncologia ginecológica. Esta é uma glicoproteína de alto peso molecular (> 20.000 Da) de origem epitelial encontrado em células normais, produzido no epitélio celômico durante o desenvolvimento embrionário. A coleta do sangue para realização do CA-125 deve ser feita nos três primeiros dias do ciclo menstrual. Em estágios mais avançados da endometriose encontramos concentrações elevadas de CA-125 (AMARAL et al., 2006).

Segundo LIM, M et al; 2010, a média de CA-125 encontrado no soro de pacientes com casos de carcinomas endometrióides associados a endometriose foi 128,0 U/ml e nos casos não associados a endometriose foi 69,0 U/ml.

TRATAMENTO DO CÂNCER DE OVÁRIO E ENDOMETRIOSE

O tratamento para câncer de ovário em estádios precoces deve preservar a fertilidade. Já nos estádios mais avançados e recidiva o tratamento inclui cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante. Pacientes devem ir para cirurgia cito redutora para remoção de máxima quantidade de tumor possível, mas sem procedimentos extensos pois tal tumor é altamente sensível a quimioterapia e com preservação de fertilidade já que mesmo na doença avançada a taxa de cura e maior que 90%. (MANCHANA, T et al, 2010).

O tratamento adequado para Endometriose deve ser individualizado para cada paciente. A recomendação para tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico depende da ausência ou presença de sintomas, do grau da doença, da idade da paciente e sua futura ambição de fertilidade. O tratamento cirúrgico é indicado nos casos em que há danos ovarianos e tubários, cistos endometrióticos e outras doenças ginecológicas associadas ou quando houver falha na terapia com drogas. No caso de doenças recorrentes ou no início do tratamento é recomendada terapia medicamentosa. A histerectomia é indicada somente em casos extremos (MEOLA, 2008).

MECANISMOS GENÉTICOS

Gene receptor de estrógeno

O estrógeno regula o metabolismo celular em vários tecidos, desempenhando um papel importante no desenvolvimento, crescimento e diferenciação das características sexuais secundárias femininas, na reprodução e no metabolismo celular. Essas ações ocorrem através da interação dos hormônios com seus receptores. Duas isoformas da proteína receptora para o estrógeno foram encontradas, denominadas receptor estrogênico α (REα) e

receptor estrogênico β (REβ) (CARVALHOSA, 2001). Inúmeros autores demonstraram a expressão exagerada de receptores de estrogênio nos implantes de endometriose e também o que parece importante, defeitos no receptor de progesterona. A expressão exagerada de receptores de estrógenos e defeitos no receptor de progesterona são consequência da anormalidade do efeito progestacional sobre o endométrio tópico e ectópico. A maior secreção de colagenases, a menor expressão de seus fatores inibidores, a secreção de peptídeos angiogênicos, o controle do ciclo celular e a metabolização dos estrogênios nas células endometriais são, como se sabe, regulados pela progesterona. Alterações da sua função podem, portanto, facilitar o aparecimento do câncer, porque, no sentido amplo, deixa de antagonizar os efeitos proliferativos dos estrogênios (CARVALHO et al., 2004).

Gene receptor de progesterona

O receptor de progesterona é um receptor esteróide chave na regulação do crescimento da mama, lactação, ciclo menstrual, gravidez, suporte da gestação e embriogênese. Em humanos a progesterona possui papel fundamental na manutenção do endométrio e desenvolvimento alveolar lobular durante o ciclo menstrual feminino e gravidez (NUNES, 2006).

O gene do receptor de progesterona (PR) em humanos é único e localiza-se no braço longo do cromossomo 11, nas bandas 22-23 (11q22-23), sendo responsável pela produção de duas isoformas protéicas: PR-A e PR-B (GOMES et al., 2006).

Em tecidos normais, as células expressam as duas isoformas em níveis equivalentes. Nos tumores, há a predominância da expressão de uma isoforma, geralmente a PR-A. As anormalidades reprodutoras e no desempenho sexual normalmente estão ligadas ao PR-A, atuando como inibidor do PR-B (SENISKI, 2008; NUNES, 2006).

As ações fisiológicas da progesterona são mediadas pelas duas isoformas de seu receptor, respectivamente A com 79 kDa e B com 109 kDa. Em seres humanos os dois RNAs transcritos são gerados a partir de um único gene que tem, porém, regiões promotoras diferentes. Estruturalmente, as proteínas diferem apenas quanto à presença de 165 aminoácidos na região N-terminal do receptor B (SENISKI et al 2008). As demais regiões são idênticas em ambas as proteínas e consistem em um domínio de ligação ao DNA (DBD), um domínio terminal de interação com o ligante (LDB) e uma região tipo “dobradiça” entre DBD e LDB (GIACOMAZZI, 2008).

Em tecidos normais, as células expressam as duas isoformas em níveis equivalentes. Nos tumores, há a predominância da expressão de uma isoforma, geralmente a PR-A. As anormalidades reprodutoras e no desempenho sexual normalmente estão ligadas ao PR-A, atuando como inibidor do PR-B (SENISKI, 2008; NUNES, 2006). No endométrio ambos os subtipos do receptor de progesterona são expressos, e a sua concentração varia de acordo com a fase do ciclo menstrual. Os efeitos anti proliferativos da progesterona sobre o endométrio são mediados principalmente pela isoforma A do receptor de progesterona. A ativação da isoforma B, na ausência do receptor tipo A, leva a aumento da proliferação no epitélio. Portanto, havendo a predominância da isoforma B, não há adequada ação da progesterona, especulando-se desse modo, que talvez essa alteração esteja relacionada à gênese da endometriose (CARVALHO et al., 2004; De VIVO et al., 2002).

Inúmeras investigações atuais têm enfoque nos efeitos do receptor de progesterona no endométrio. O receptor de progesterona B (PR-B) prevalece nas células epiteliais endometriais e o receptor de progesterona A (PR-A) no estroma. A progesterona também reverte o crescimento estimulado pelos estrógenos, especificamente nas células do estroma e diminui a quantidade de receptores de estrógeno (YÁNES E GONZÁLES, 2008).

Polimorfismo do gene receptor de progesterona (PROGINS)

O polimorfismo PROGINS é um complexo de três alterações genéticas encontradas apenas em humanos. Este polimorfismo foi primeiramente descrito como uma inserção da subfamília Alu de 306 pb no íntron G entre os exons 7 e 8, região codificante do domínio de ligação hormonal do gene receptor de progesterona humano (DONALDSON, 2002).

Essa inserção levaria à transcrição anômala do gene, codificando uma forma variante do éxon 8. A codificação de um éxon alternativo, por sua vez, resultaria em perda da capacidade de ligação do hormônio ao receptor e da sua subsequente ativação, com queda da atividade final mediada pela progesterona (GOMES et al., 2006). A prevalência é alta (aproximadamente 15% em caucasianos) e modula o risco de várias desordens ginecológicas (ROCHA, 2007; ROMANO et al., 2007)

O polimorfismo PROGINS é marcado por uma mutação missense (substituição de um aminoácido por outro provocando a alteração da sequência da proteína) de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no éxon 4 e uma mutação silenciosa (substituições de bases não alteram a sequência de aminoácidos na cadeia polipeptídica) SNP no éxon 5 (ROCHA 2007; ROMANO et al, 2007).

Acredita-se que a mutação missense seja causada pela inserção do elemento móvel Alu no íntron G do PR, levando à substituição de uma Guanina para Timina, Val660Leu no éxon 4, causando a troca da valina pela leucina no ponto principal do PR no códon 660. Semelhante substituição da citosina pela timina, His770His no éxon 5, causa uma mutação silenciosa de uma histidina por uma histidina no códon 770 e há relatos em que é reportada com a inserção do elemento Alu. Esse complexo polimorfismo genético funcional denomina-se PROGINS (GIACOMAZZI, 2008; LINHARES et al., 2005)

Considerando as consequências possíveis das três alterações PROGINS, somente a inserção de Alu e a substituição dos aminoácidos Val660Leu são susceptíveis a afetar a função do receptor. Além disso, a mutação silenciosa (His770His) não deve alterar as propriedades da proteína PR (ROMANO et al., 2007).

As Sequência Alu replicam-se ocasionalmente e a cópia resultante insere-se aleatoriamente em uma nova posição do cromossomo original ou de outro cromossomo, em geral em uma localização que não exerce efeito sobre o funcionamento dos genes próximos. Cada inserção é um evento único, e uma vez inserida, a sequência de Alu permanece no genoma, sendo transmitida aos seus descendentes (GIACOMAZZI, 2008).

A isoforma A do receptor de progesterona é a proteína envolvida com o PROGINS; tal polimorfismo levará a um decréscimo de sua estabilidade, fazendo com que perca a sua capacidade de inibir a ativação dos receptores estrogênicos, causando inadequado controle desses receptores. Acredita-se que a isoforma A, sob ação do polimorfismo, levaria também a uma maior expressão da isoforma B (responsável pela ativação dos receptores estrogênicos), contribuindo para aumento da ação oncogênica do PROGINS (LINHARES, 2005).

O alelo selvagem do gene PR é denominado A1 e o alelo polimórfico PROGINS, denominado A2. Mulheres com o alelo A2 apresentam aumento do risco de desenvolverem patologias nos tecidos onde a exposição à progesterona tem efeito de proteção, como no ovário e no endométrio (GIACOMAZZI, 2008).

Estudos que compararam 21 grupos étnicos humanos diferentes verificaram que a frequência da variante polimórfica PROGINS (A1A2 + A2A2) é bastante diversa em distintos grupos étnicos, sendo maior em gregos (22%) e nula em africanos (0%) (GIACOMAZZI, 2008; GOMES et al., 2006). Neste estudo foi avaliada a distribuição da frequência do genótipo do PROGINS em mulheres com endometriose, especificamente em relação ao endométrio, alguns estudos despontam a favor da correlação positiva entre câncer de endométrio e o polimorfismo PROGINS e até mesmo com a taxa de recorrência para câncer de endométrio.

Mutação do Gene *P53*

O evento genético mais frequentemente observado no desenvolvimento do carcinoma do ovário é a mutação do gene supressor tumoral TP53 (no cromossomo 17), que codifica a proteína nuclear p53 (KOBAYASHI et al, 2009). Apesar de esta alteração genética ser raramente documentada na endometriose benigna, esta é muitas vezes associada a endometriose com atipia ou carcinomas do ovário endometrióides ou de células claras, sendo a frequência desta alteração genética, nos casos de câncer do ovário associada a endometriose, 40-50% (MUNKSGAARD, P 2012)

Akahane, T et al (2007) avaliaram a mutação de p53 em 7 casos de endometriose isolada, em 13 casos de carcinoma de células claras associado a endometriose e 9 casos de carcinoma endometrióide associado a endometriose. A mutação do p53 foi encontrada em 30,8% dos casos de câncer de células claras do ovário.

MECANISMOS HORMONAIS

Aromatase

O estrogênio está associado a maior risco de carcinoma da mama, endométrio e ovário, sendo que a enzima principal envolvida na sua síntese é a aromatase, cuja expressão pode estar também aumentada nestas neoplasias. Existem substâncias pró-inflamatórias, que parecem estar envolvidas na produção local de estrogénios, promovendo o crescimento tumoral (VLAHOS, N 2010).

Citocromo P450 é o termo genérico utilizado para designar uma família de enzimas que tem a terminologia 450 em sua nomenclatura. As enzimas P450 podem metabolizar uma série de substratos. Distintas enzimas P450 são identificadas no processo de esteroidogênese: P450scc faz a clivagem do colesterol; P450c11 mediando a 11-hidroxilase e a 18-hidroxilase; P450c17 mediando a 17-hidroxilase; P450c21 mediando a 21-hidroxilase; e a P450arom intermediando a aromatização de androgênios em estrogênios (RIACHI, 2008).

A formação de estrógeno (estrona e estradiol) a partir de esteróides do C19 é catalisada por uma específica fração da P450 chamada de aromatase

P450, um produto de gene CYP 19. O gene CYP 19 humano localizado no cromossomo 15q21.2 é formado por 123 kilobases (kb) e compreende 9 éxons codificadores (éxons II - X) que são comuns a outras isoformas da citocromo p450 (RIACHI, 2008).

A expressão aberrante da aromatase citocromo p450 tem sido descrita no endométrio eutópico e ectópico de algumas mulheres com endometriose. Esta enzima é responsável por catalisar a conversão de androstenediona em estrona em determinados tecidos humanos. Devido ao caráter hormônio-dependente da doença, a presença de aromatase e a consequente produção local de estrogênio contribui de forma importante para o estabelecimento da doença, sendo que no endométrio de mulheres sadias os níveis de aromatase p450 não são detectáveis (RIACHI, 2008; VELASCO et al., 2006).

MENG Q et al. (2011) encontraram níveis elevados de ER-1α, AR e aromatase e níveis diminuídos de receptor de progesterona (PR) em tecidos de endometriose e câncer de ovário. Fica assim sugerido a papel das hormonas sexuais, principalmente dos androgénios estrogénios, no desenvolvimento do câncer do ovário e o papel protetor da progesterona.

MECANISMO INFLAMATÓRIO

Escape do sistema imune e inflamação

Na endometriose ocorre uma reação inflamatória local com aumento da concentração de células inflamatórias e citocinas, que podem constituir uma via de ligação entre a endometriose e a neoplasia maligna do ovário. Sabe-se que o principal componente na endometriose é a inflamação e coloca-se a hipótese de este processo poder também contribuir para o seu desenvolvimento maligno através da promoção da angiogênese, proliferação celular, inibição da apoptose e produção de espécies reativas de oxigénio (MUNKSGAARD, P et al 2012).

Várias citocinas pró-inflamatórias parecem ter um papel importante nos processos de desenvolvimento da endometriose e carcinoma do ovário. Meng et al; (2011) tentaram determinar marcadores moleculares comuns entre endometriose e carcinoma do ovário, sendo que as amostras analisadas revelaram níveis significativamente aumentados de fator de crescimento de transformação (transforming growth factor, TGF -β1), ciclooxigenase (COX) -2 e factor de crescimento vascular endotelial (vascular endothelial growth factor, VEGF), substâncias pró inflamatórias implicadas na etiologia de várias neoplasias. Além destas, também se encontraram níveis aumentados de receptor do estrogénio (estrogen receptor, ER) -1α, recetor do androgénio (androgen receptor, AR) e aromatase e níveis diminuídos de recetor da progesterona. (progesteron receptor, PR).

O estrogénio induz prostaglandina (PG) -E2, através do aumento da expressão da COX-2, que estimula a aromatase (enzima que transforma androtenediona em estrona e estradiol), criando-se uma retroação positiva inflamatória/hormonal, que por sua vez, promove o desenvolvimento da endometriose e a sua transformação maligna.

A interleucina 1 (IL -1) é uma citocina pró-inflamatória que pode contribuir para o estabelecimento e progressão da endometriose, podendo favorecer a transformação maligna desta. Keita et al. 2010 estudaram o nível de expressão do sistema de ligandos da IL-1 (IL-1α, IL1β, IL-1RA) em células de endometriose e câncer do ovário, ficando demonstrada a sua expressão em todos os casos de câncer do ovário associados a endometriose e em células do endométrio; no entanto, as células do carcinoma endometrióide revelaram uma diminuição da expressão de IL-RA, sugerindo tratar-se de uma via protetora contra o efeito carcinogénico de IL-1.

Mais tarde, a mesma equipe de investigadores (KEITA, M et al;2011) pesquisaram a expressão de receptores da IL-1 (IL-RI, transdutor de sinal de IL-1, e IL-RII, inibidor específico de IL-1) em células de carcinoma do ovário, comparando com células endometriais. Demonstraram que as células endometrióides tinham diminuição da expressão de IL-RII e que todos os subtipos de células do carcinoma do ovário expressavam valores aumentados

de IL-RI, sustentando assim a hipótese de que o IL-RII tem uma ação protetora contra os efeitos de IL1.

Furuya et al; em 2007 realizaram dois estudos sobre o papel do microambiente inflamatório, mais especificamente das quimiocinas CXC e seus recetores, no desenvolvimento do câncer do ovário associado a endometriose, demonstrando que estas quimiocinas podem contribuir para a progressão da endometriose e carcinoma do ovário, através da promoção de um ambiente pró inflamatório propício para o processo de transformação maligna.

Atipia e transformação maligna da Endometriose

Sampon, J (1920) foi o pioneiro a documentar a evidência histopatológica de que o câncer de ovário pode surgir da transformação maligna da endometriose e sugeriu três critérios histológicos: (1) Coexistência de carcinoma e endometriose no mesmo local, (2) documentação de uma relação histológica entre ambos, ou seja, o carcinoma deve ser visto a emergir da endometriose e (3) exclusão de um tumor maligno secundário em outro local. De acordo com esses critérios, a modificação de endometriose para adenocarcinoma endometrióide (ACEO) ocorre em 0,7-1% das pacientes, com 78,7% dos casos ocorrendo no ovário (NISHIDA, 2000).

Mais tarde, Scott R. (1953) sugeriu um quarto critério que requer a demonstração morfológica de continuidade entre a endometriose com critérios de benignidade e o tecido maligno. LaGrenade, A e Silverberg, G (1988) foram os primeiros a documentar uma série de 5 tumores malignos ováricos (3 de células claras e 2 endometrióides) com continuidade histológica com regiões de endometriose atípica.

Bedaiwy, M et al (2009), reviram as amostras histológicas de 6 casos de endometriose com alterações histológicas e citológicas compatíveis com atipia. Além das glândulas e estroma semelhantes ao tecido endometrial, que caracterizam a endometriose, observaram também padrões de atipia no epitélio das lesões de todos os casos. As características de atipia citológica encontradas

foram estratificação nuclear, hipercromatismo e pleomorfismo e as alterações histológicas atípicas documentadas foram padrão glandular complexo, formações papilares e corpos psamomatosos, ficando assim evidente a possibilidade de que as lesões da endometriose podem desenvolver-se num padrão atípico e estar na origem da sua transformação maligna em carcinoma do ovário.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar de ser uma doença benigna, a Endometriose é relacionada ao aumento do câncer de ovário, como observado em vários estudos. Sendo os subtipos endometrióide e de células claras os mais comuns e discutidos no presente artigo.

Um parâmetro de extrema valia no diagnóstico diferencial entre tumores do ovário benignos e malignos são os marcadores tumorais. Entre os vários já estudados ou em estudo atualmente, o que tem mostrado melhores resultados é o antígeno glicoproteico CA-125, especialmente para as neoplasias epiteliais (FERNANDES et al, 2003).

Mesmo com o uso de marcadores tumorais, o índice de mortalidade continua elevado, necessitando a busca de novos métodos de diagnóstico para reduzir esse tempo de detecção e oferecer um melhor prognóstico a paciente (REIS, 2005).

A endometriose, por ser uma doença estrógeno dependente, uma resposta adequada da progesterona no endométrio é requerida para antagonizar a proliferação do tecido endometrial. Estruturalmente e funcionalmente os receptores de progesterona são essenciais para mediar os efeitos antiproliferativos da progesterona sobre o crescimento do tecido endometrial (VAN KAAM et al., 2006).

Alterações genéticas no receptor de progesterona parecem estar envolvidas no desenvolvimento de patologias em tecidos estrógenos dependentes, assim como a endometriose. Entre essas alterações destaca-se a inserção de 306 pb no intron G entre os exons 7 e 8 do gene receptor de progesterona (DONALDSON, 2002).

Foi verificada no estudo de Carvalho et al. (2004) a correlação entre a progressão da endometriose e a presença do polimorfismo PROGINS, onde o polimorfismo foi encontrado em 27,0% das pacientes com endometriose grau I/II e em 38,0% das pacientes com endometriose grau III/IV (estados mais avançados).

Contudo, apesar das estatísticas e estudos epidemiológicos e laboratoriais, ainda não se tem o esclarecimento total do(s) mecanismo(s) exato(s) envolvidos(s) neste processo. A ideia de que a endometriose é precursora de carcinoma do ovário surgiu em primeiro lugar da observação de casos de endometriose atípica com evidência de transição histológica de tecido benigno para maligno, como proposto por SAMPSON. A evidência, que sustenta esta hipótese, assenta em bases moleculares, genéticas e cito-histológicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados e mecanismos demonstrados ao longo deste trabalho, parece que existem vários fatores que buscam justificar a razão pela qual a endometriose eleva o risco de câncer do ovário. Mas ainda não foi comprovada esta associação, continuando assim uma lacuna a ser preenchida nos estudos, parecendo tratar-se de um processo multifatorial, sendo necessário um aprofundamento e a realização de mais e maiores estudos na área no sentido de esclarecer esta questão.

O diagnóstico parece ocorrer em fases mais precoces do seu desenvolvimento, observando-se normalmente lesões de menor grau histológico, melhorando a sobrevida das pacientes e tendo um prognóstico não tão ruim, não dando a devida importância a continuidade diagnóstica aos estudos nesta área.

Dada a elevada prevalência da endometriose e a elevada mortalidade do carcinoma do ovário, a demonstração da associação entre estas duas patologias terá implicações importantes a nível da conduta clínica, uma vez que poderá ter interesse para o estabelecimento de novos meios de prevenção, vigilância clínica e terapêutica de lesões com potencial maligno.

REFERÊNCIAS

AKAHANE, T. The role of p53 mutation in the carcinomas arising from endometriosis. **International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists**. 26(3):345-51.; 2007.

AMARAL, V. Positive correlation between serum and peritoneal fluid CA125 levels in women with pelvic endometriosis. Sao Paulo **Med J**. 124(4):223-7; 2006.

BAST, RC Jr et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. **N Engl J Med**; 309:883-7. 1983.

BEDAIWY et al. Pelvic endometriosis is rarely associated with ovarian borderline tumours, cytologic and architectural atypia: a clinicopathologic study. **Pathology oncology research: POR**. 15(1):81-8.; 2009.

BERBEL, B; PODGAEC, S; ABRÃO, M. Análise da associação entre o quadro clínico referido pelas pacientes portadoras de endometriose e o local de acometimento da doença. São Paulo: **Rev Med**.; 2008.

BULUN, S. Endometriosis. **The New England journal of medicine**. 360(3):268-79.; 2009.

CARVALHO, CV et al. Polimorfismo do gene do receptor de progesterona (PROGINS) em mulheres com endometriose pélvica. **RBGO**. 2004.

CARVALHOSA, AA. Pesquisa dos receptores de estrógeno (RE) e do receptor de progesterona (RP) in vivo e verificação da influência destes hormônios in vitro em duas linhagens de adenomas pleomórficos **[Tese]**. São Paulo, Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2001.

DONALDSON CJ et al. PROGINS Alu insertion and human genomic diversity. **Mutat**. 501:137-41; Res. 2002.

FURUYA, M et al. Up-regulation of CXC chemokines and their receptors: implications for proinflammatory microenvironments of ovarian carcinomas and endometriosis. **Human pathology**. 38(11):1676-87.; 2007.

FERNANDES, L; LIPPI, U; BARACAT, F. Índice de risco de malignidade para tumores de ovário incorporando idade, ultrassonografia e o CA-125**. RBGO**, 25 (5): 345-351, 2003.

GIACOMAZZI, J. Fatores de risco para câncer de mama e polimorfismo nos genes ER, PR e STK15 em mulheres participantes de um programa de rastreamento mamográfico em Porto Alegre **[Dissertação de Mestrado em Ciências Médicas]**. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

GIUDICE, L; KAO, L. Endometriosis. **Lancet**. 364(9447):1789-99.; 2016.

GOMES, M et al. Relação entre polimorfismo do gene do receptor de progesterona, raça, paridade e ocorrência de leiomioma uterino. **Rev Bras. Ginecol Obstet**. 2006.

HEAPS, JM; NIEBERG, RK; BEREK, JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. **Obstet Gynecol**.;75(6):1023-8; 1990.

HOOD**, Determinação do nível de evidência científica**, 2003.

HURTADO, R. Análise inter e intra-observador no diagnóstico anátomopatológico de endometriose **[Dissertação de Mestrado em Medicina]**. Belo Horizonte, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2008

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2018. Disponívelem:<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/ovario (Acesso em 06 de Abril de 2018).

JELOVAC, D; ARMSTRONG, D. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. **CA: a cancer journal for clinicians**. 61(3):183-203.; 2011.

KEITA, M et al. Expression of interleukin-1 (IL 1) ligands system in the most common endometriosis-associated ovarian cancer subtypes. **Journal of ovarian research**. 3:3.;2010.

KEITA, M et al. Endometrioid ovarian cancer and endometriotic cells exhibit the same alteration in the expression of interleukin-1 receptor II: to a link between endometriosis and endometrioid ovarian cancer. **The journal of obstetrics and gynaecology research**. 37(2):99-107.; 2011.

KYZAS. **Determinação do nível de evidência científica**, 2008.

KOBAYASHI, H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. **International journal of clinical oncology** / **Japan Society of Clinical Oncology.** 14(5):378-82; 2009.

KOBAYASHI, H et al. Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary (review). **Oncology reports**.;22(2):233-40; 2009.

LaGRENADE, A; SILVERBERG, S. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. **Human pathology**. 19(9):1080-4.; 1988.

LIM, M et al. Clinical presentation of endometrioid epithelial ovarian cancer with concurrent endometriosis: a multicenter retrospective study. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**. 19(2):398-404.; 2010.

LINHARES, JJ et al. Polimorfismo do gene receptor de progesterona (PROGINS) em mulheres com câncer de mama. Estudo caso-controle. Rio de Janeiro: **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** 2005 Ago; 27(8):473-8; 2005.

LUIZ, B. Estudo Epidemiológico de Pacientes com Tumor de Ovário no Município de Jundiaí no Período de Junho de 2001 a Junho de 2006. **Rev. Bras. de Cancerologia**; 55 (3): 247-253; 2009.

MANCHANA, T et al. Targeted Therapies for rarae gynaecological cancers. **Lancet Oncol**. 2010.

MENG, Q et al. Identification of common mechanisms between endometriosis and ovarian cancer. **Journal of assisted reproduction and genetics**. 28(10):917-23.; 2011.

MEOLA, J. Análise da expressão gênica diferencial em endometriose. Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Genética; 2008.

MIRANDA, D. et al. Sistema genital feminino. In: Filho GB. Bogliolo Patologia. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; Pg. 554-89; 2006.

MUNKSGAARD, P. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. **Gynecologic oncology**. 124(1):164-9. 2012.

NEZHAT, F et al. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. **Fertility and sterility**. 90(5):1559-70. 2008.

NISHIDA, M et al. Malignant transformation of ovarian endometriosis. **Gynecol Obstet** Invest.;50 Suppl 1: 18-25. 2000.

NUNES, F. Estudos estruturais e biofísicos dos receptores nucleares humanos dos hormônios tireoidianos e seus complexos com ligantes isoforma-específicos **[Tese]**. São Carlos, Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos; 2006.

OLIVEIRA, K; Oliveira, M; Araújo, R. Câncer de ovário e detecção precoce: revisão bibliográfica da literatura. **Revista Científica FacMais**, Volume VII, Número 3. 2º Semestre. ISSN 2238-8427. Ano 2016.

REIS, F. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário_ papel dos marcadores tumorais. **Rev.Brasileira de ginecologia e obstetrícia**. 27 (4): 222-7; 2005.

RIACHI SHMS. Imunoexpressão da enzima aromatase p450 em espécimes cirúrgicos de mulheres portadoras de endometriose pélvica profunda [Dissertação de Mestrado em Medicina]. São Paulo, Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2008.

RIES, L et al. Cancer statistics review 1973-88**. Bethesda: National Cancer Institute**; 1991.

ROCHA, L. Análise de polimorfismos do gene da fibrilina-1 em indivíduos portadores de hérnia inguinal através do sequenciamento de DNA [Tese de Doutorado em Ciências]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.

ROMANO, A et al. The PROGINS polymorphism of the human progesterone receptor diminishes the response to progesterone. **J Mol Endocrinol**. 38:331–50; 2007.

RUSSELL P. Surface epithelial stromal tumors of the ovary. In: Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th ed. New York: Springer-Verlag. p. 705-82; 2002.

SALERNO, MG et al. Endometrioid adenocarcinoma with squamous differentiation arising from ureteral endometriosis in a patient with no history of gonadal endometriosis. **Gynecol Oncol**. 2005;99(3):749-52; 2005.

SAMPSON, J. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. **Arch Surg**. 10(1):1-72; 1925.

SAYASNEHI, A; TSIVOS, D; CRAWFORD, R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. **ISRN obstetrics and gynecology**. 140310.; 2011.

SCOTT, R. Malignant Changes in Endometriosis. **Obstetrics and gynecology**. 2(3):283-9;1953.

SENISKI, G. Análise do perfil de metilação do promotor do gene adam33 e sua correlação clínica com câncer de mama (Dissertação). Curitiba, Universidade Federal do Paraná, Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas; 2008.

TAGASHIRA et al. Ovarian endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis in a young woman. **Gynecol Oncol**. 2003;91(3):643-7; 2003.

Van KAAM et al. Progesterone receptor polymorphism +331G/A is associated with a decreased risk of deep infiltrating endometriosis. **Hum. Reprod**. 2006.

VELASCO I et al. Aromatase expression in endometriotic tissues and cell cultures of patients with endometriosis**. Mol. Hum. Reprod**; 12(6):377–81. 2006.

VLAHOS, N; ECONOMOPOULOS, K; FOTIOUS, S. Endometriosis, in vitro fertilisation and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**. 24(1):39-50.; 2010.

YÁNES, R; GONZÁLEZ, M. Endometriosis: fisiopatología y líneas de investigación (primera parte). **Ginecol Obstet Mex**. 75(8):47783; 2008.

YÁNES, R; GONZÁLEZ, M. Endometriosis: fisiopatología y líneas de investigación (segunda parte). **Ginecol Obstet Mex**. 76(9):54957; 2008.

YEDEMA, KA et al. Update on serum tumour marker CA 125. In: Bruhat MA, editor**. The Management of Adnexal Cysts**. 1st ed. London: Blackwell. p.75-98. 1994.