

30

Protocolos Febrasgo

Ginecologia | nº 30 | 2024

Tumores borderline de ovário

3ª edição

febrasgo

Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetria



Diretoria da Febrasgo 2024 / 2027

Maria Celeste Osório Wender

Presidente

Roseli Mieko Yamamoto Nomura

Diretor Administrativo

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Diretor Científico

Marcelo Luís Steiner

Diretor Financeiro

Lia Cruz Vaz da Costa Damasio

Diretor de Defesa e Valorização
Profissional

Maria Auxiliadora Budib

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Olímpio Barbosa de Moraes Filho

Vice-Presidente

Região Nordeste

Hilka Flavia Barra do Espírito

Santo Alves Pereira

Vice-Presidente

Região Norte

Sérgio Podgaec

Vice-Presidente

Região Sudeste

Alberto Trapani Junior

Vice-Presidente

Região Sul



Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica

2024 / 2027

Presidente

Eduardo Batista Candido

Vice-Presidente

Renato Moretti Marques

Secretária

Sophie Françoise Mauricette Derchain

Membros

José Carlos de Jesus Conceição
Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Suzana Arenhart Pessini
Jesus Paula Carvalho
Caetano da Silva Cardial
Delzio Salgado Bicalho
Etelvino de Souza Trindade
Geórgia Fontes Cintra
Marcia Luiza Appel Binda
Ricardo dos Reis
Filomena Marino Carvalho
Leandro Santos de Araújo Resende
Mariana Seabra Leite Praça

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica. Tumores borderline de ovário. 3ª ed. São Paulo - FEBRASGO, 2024. (Protocolos FEBRASGO, Ginecologia, no. 30).
iv, 19p.

1. Neoplasias ovarianas 2. Estadiamento de neoplasias 3. Tumores borderline I. Autor

ISBN 978-65-87832-98-2

NLM - WP 322

2024/2025 (3a edição) - Responsável científico: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
2021/2022 (2a edição) - Responsável científico: Prof. Dr. César Eduardo Fernandes
2018 (1a edição) - Responsável científico: Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá

Coordenador Editorial

Bruno Henrique Sena Ferreira

Revisora Ortográfica e Gramatical

Viviane Zeppelini

Normatização/ Normalização

Edna Terezinha Rother

Diagramação e Projeto Gráfico

Adriano Aguina

Tumores *borderline* de ovário

Palavras-chave

Neoplasias ovarianas; Estadiamento de neoplasias; Tumores *borderline*

Como citar?

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Tumores *borderline* de ovário. 3a ed. São Paulo: FEBRASGO, 2024. (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 30)/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica).

Highlights

1. Tumores epiteliais ovarianos *borderline* são neoplasias não invasivas que ocasionalmente têm disseminação intraperitoneal e têm características e comportamentos intermediários entre tumores ovarianos benignos e malignos.
2. Esses tumores ocorrem em mulheres de todas as idades, e um terço das pacientes diagnosticadas tem menos de 40 anos de idade.
3. Geralmente, os tumores são lesões císticas unilaterais, mas podem ser, menos frequentemente, bilaterais e multifocais no mesmo ovário.
4. Tumores ovarianos *borderline* são frequentemente assintomáticos e geralmente são achados em exame ultrassonográfico realizado por outras indicações.
5. O exame de ultrassom é a melhor opção para a suspeita diagnóstica de tumor.

*Este protocolo foi elaborado pela Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica e validado pela diretoria científica como documento oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Ginecologia, n. 30. Acesse: <https://www.febrasgo.org.br/>

Todo conteúdo está licenciado sob a Licença Creative Commons do tipo atribuição BY.

6. A cirurgia é o tratamento indicado. Em pacientes jovens e desejosas de preservar a fertilidade, a cirurgia conservadora é segura e viável. A abordagem cirúrgica preferencial é a laparoscopia.
7. Não está indicado tratamento adicional, quimio ou radioterápico, após a cirurgia.
8. Todas as pacientes tratadas, seja por cirurgia conservadora ou não, devem ser acompanhadas. O exame subsidiário para tal é a ultrassonografia. Recidivas costumam ocorrer, e o tratamento é nova cirurgia.

Introdução

O câncer de ovário é a principal causa de morte entre todos os cânceres ginecológicos nos países desenvolvidos. A maioria das pacientes, quando diagnosticadas com a doença, apresenta o tumor em estágio avançado, definido como a disseminação da moléstia para fora da pelve, estágios III e IV da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO).

No mundo, o número estimado de casos novos para 2023 foi de 324.603, sendo o 18º (1,6%) na colocação geral entre todas as neoplasias malignas. O número de mortes previsto foi 206.956, ocupando o 14º (2,1%) lugar. A proporção de óbitos foi de 21,30/100 mil mulheres.⁽¹⁾

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca) estimou em 7.310 casos novos de câncer de ovário para o triênio 2023-2025. O risco é de 6,62 casos para 100 mil mulheres, ocupando a 19ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes.

A doença é a quinta colocada das mortes por câncer em mulheres, ocupando o primeiro posto entre os cânceres do sistema genital. A chance de uma mulher ter câncer de ovário durante a vida é de 1:78 e de morrer por sua causa é de 1:108.⁽²⁾

O tumor *borderline* de ovário (BOT) foi descrito em 1929 por Taylor como um tumor semimaligno; a FIGO o definiu oficialmente em 1961 e a Organização

Mundial da Saúde (OMS) ratificou a definição em 1973. Os BOTs concorrem com 14 a 15% de todas as neoplasias ovarianas primárias.⁽³⁾

As características que distinguem esse tumor do carcinoma de ovário são: ocorrência em torno dos 40 anos de idade, 20 anos antes da idade média dos cânceres epiteliais; ser mais associado com infertilidade; ter menor frequência de associação com mutação do gene BRCA; a maioria ser diagnosticada em estádios iniciais; ter prognóstico bom, comparado ao carcinoma, com taxa média de sobrevida de 10 anos.⁽⁴⁾

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) dos tumores femininos recomenda o termo “tumor *borderline* do ovário”, anteriormente intercambiável com tumor proliferativo atípico e tumor de baixo potencial de malignidade, denominações não recomendadas desde 2020.⁽⁵⁾ São classificados nos tipos histológicos seroso, mucinoso, seromucinoso, endometriode, de células claras e de Brenner, caracterizados pelo tipo celular, cada um deles com vias patogênicas e comportamentos biológicos distintos.⁽⁵⁾

Os subtipos seroso (50 a 55%) e mucinoso (35 a 45%) são as formas mais encontradas.⁽⁶⁾

Os BOTs respondem por aproximadamente 10 a 20% das neoplasias ovarianas,⁽⁷⁾ sendo a incidência de 1,8 a 4,8/100 mil mulheres/ano.⁽⁸⁾ Como a denominação indica, seu comportamento não é benigno, embora tenha, tipicamente, um prognóstico favorável, mesmo nos estádios avançados, com taxas de sobrevida excelentes aos 5 (97%), 10 (95%), 15 (92%) e 20 (89%) anos.⁽⁹⁾

Apesar disso, constitui um desafio para os médicos, já que a recorrência e a transformação maligna são fatores críticos que afetam o prognóstico.⁽¹⁰⁾

Etiopatogenia

Na década passada, houve grande avanço no conhecimento dos BOTs e das outras neoplasias epiteliais ovarianas. Os diferentes tipos histológicos apresentam diferentes vias patogênicas. O BOT seroso (sBOT), igual ao carcinoma seroso de baixo grau, é composto de epitélio de padrão tubário e apresenta,

em geral, mutações somáticas em *KRAS* ou *BRAF* – essa última mais frequente no estágio inicial.^(5,11) O BOT mucinoso (mBOT), caracterizado por epitélio de tipo gastrointestinal e mutações frequentes em *KRAS* e *TP53*, pode se originar de tumor de Brenner, de cisto de Walthard e de teratoma. Os dois primeiros raramente expressam SATB2 e apresentam mutações em *CDKN2A* e *MTAP*. Por outro lado, a neoplasia originada em teratoma expressa SATB2 e tem mutações em *RNF43*.^(12,13)

É importante ser excluída a neoplasia secundária em ovário, mimetizando BOT.

O BOT de tipo seromucinoso se origina frequentemente de endometriose e apresenta fenótipo intermediário entre o tipo endometrióide e o seroso, associado a áreas mucinosas. Na imuno-histoquímica, expressa citoqueratina-7, receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), CA-125 e PAX-8; é negativo para citoqueratina 20, CDX2 e antígeno carcinoembrionário (CEA) e tem expressão normal de p53.⁽¹³⁾ As mutações mais frequentemente encontradas são de *KRAS* (70%), *PIK3CA* (37%), *PTEN* (19%) e *ARID1A* (16%).⁽¹³⁾ Os BOTs endometrióide, de células claras e de Brenner são raros e têm comportamento benigno na prática.^(5,6)

Diagnóstico

Quanto à clínica, um terço dos BOTs é assintomático; entre 50 e 60% dos casos ocorrem sintomas inespecíficos abdominais, como dor ou distensão; em 10% dos casos, há sangramento vaginal.⁽⁴⁾

O exame de ultrassonografia (US) transvaginal fornece as melhores informações, por isso é indicado (recomendação A). Projeções papilares são mais encontradas, comparadas com o carcinoma invasor.⁽¹⁴⁾ Recentemente, foi descrito um padrão microcístico nas projeções papilares, componentes sólidos e septos, presente nos sBOT e mBOT e não vistos em tumores benignos e carcinomas.⁽¹⁵⁾

O uso de US tridimensional, Doppler colorido, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e tomografia de emissão de pósitrons

(PET-CT) não apresenta vantagem adicional para o diagnóstico e implica em aumento do custo, além de desconforto à paciente. Na realidade, as imagens auxiliam pouco no diagnóstico pré-operatório dos BOTs, percentil que varia na faixa de 26 a 69% dos casos. Por isso, deve-se ponderar suas indicações (recomendação B).⁽⁴⁾

A estratificação de risco de malignidade é realizada por métodos imagiológicos, sendo de uso bastante difundido o *International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA) e, mais recentemente, o O-Rads, os quais têm valor para o planejamento da abordagem (recomendação A).⁽¹⁶⁾

O marcador tumoral CA-125 encontra-se elevado em 15% a 50% dos casos, principalmente nos sBOT, endometrióide e seromucinoso. Outros marcadores tumorais têm sido testados em vão.⁽⁴⁾ Na suspeita de mBOT, há indicação para dosagem do CA 19.9 (recomendação C). Assim, no caso de uma massa ou imagem ovariana indeterminada, podem-se solicitar CA-125, HE4 e CA19.9 (recomendação C). Caso tenham sido realizadas dosagens de marcadores tumorais no pré-operatório e eles foram negativos, não se recomenda solicitar os mesmos exames no pós-tratamento (recomendação C). Contudo, se o CA-125 foi alto antes da cirurgia, recomenda-se realizá-lo no seguimento (recomendação B).⁽¹⁷⁾

O diagnóstico de BOT é feito pelo exame anatomopatológico, portanto a excisão cirúrgica é impositiva, com exame histológico intraoperatório (congelamento).

Os critérios histológicos que propiciam o diagnóstico dos tumores *border-line* são:

- Estratificação do epitélio de papilas.
- Formação de projeções papilares provindas do epitélio de papilas.
- Pleomorfismo epitelial.
- Atipias.
- Atividade mitótica.

- Ausência de invasão estromal.⁽¹⁸⁾

Embora a maioria dos sBOT tenha prognóstico favorável, ocorrem recorrência e progressão com frequência, sendo o curso clínico protraído. A presença e o tipo da doença extraovariana são os fatores preditores de progressão mais importantes. Essa progressão pode tomar a forma de carcinoma seroso de baixo grau, e a transformação para alto grau é observada ocasionalmente.⁽¹⁹⁾

A doença extraovariana em paciente com suposto mBOT pode ser a metástase de um foco não diagnosticado de carcinoma dentro do ovário ou a doença extraovariana representar metástase de carcinoma mucinoso de outro lugar.⁽²⁰⁻²⁵⁾

A avaliação histopatológica durante a cirurgia é desejável, apesar do exame por congelação ser menos acurado (60%) que o definitivo (89,3%) (recomendação A).⁽²⁶⁻³²⁾

Estadiamento

Os cânceres de ovário são estadiados cirurgicamente, o que é um dos objetivos da abordagem cirúrgica. Na sequência, o estadiamento FIGO para ovário, tuba uterina e peritônio.⁽³³⁾

- Estádio I: o tumor está limitado somente aos ovários ou a(as) tuba(s) uterina(s).
- Estádio IA: o tumor está limitado a um ovário (cápsula intacta) ou a uma tuba uterina. Não há tumor na superfície do ovário, da tuba uterina e nem do peritônio. Não há células malignas em ascite, nem no lavado peritoneal.
- Estádio IB: o tumor está limitado a um ou ambos os ovários (cápsula intacta) ou ambas as tubas uterinas. Não há tumor na superfície do ovário, da tuba uterina nem da do peritônio, e não são detectadas células malignas no líquido ou lavado peritoneal.
- Estádio IC: o tumor está limitado a um ou ambos os ovários ou a uma ou ambas as tubas uterinas, associado a quaisquer das seguintes situações:

- Estádio IC1: a cápsula tumoral rompe durante a remoção cirúrgica.
- Estádio IC2: a cápsula tumoral estava rota antes da cirurgia ou há tumor na superfície do ovário ou da tuba uterina.
- Estádio IC3: células neoplásicas malignas são encontradas no líquido acumulado na cavidade abdominal (ascite) ou no lavado peritoneal.
- Estádio II: o tumor envolve um ou ambos os ovários ou as tubas uterinas com extensão pélvica restrita à bacia ou câncer primário de peritônio.
- Estádio IIA: o tumor espalha para o útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários.
- Estádio IIB: o tumor espalha para outros tecidos, dentro da pelve.
- Estádio III: o tumor envolve um ou ambos os ovários ou tubas uterinas, e/ou o câncer é primário de peritônio com confirmação citológica ou histológica de disseminação para o peritônio extrapélvico e/ou metástases para linfonodos retroperitoneais.
- Estágio IIIA: metástases para os linfonodos retroperitoneais, com ou sem envolvimento peritoneal microscópico além da pelve.
- Estádio IIIA1: o tumor compromete os linfonodos retroperitoneais com comprovação citológica ou histológica, mas não se espalha na superfície peritoneal.
- Estádio IIIA1(i): o maior diâmetro das metástases é $\leq 10\text{mm}$ na maior dimensão (a dimensão é do tumor, não do linfonodo).
- Estádio IIIA1(ii): o maior diâmetro das metástases é $>10\text{mm}$ na maior dimensão.
- Estádio IIIA2: o tumor espalha microscopicamente no peritônio, acima da pelve. Os linfonodos retroperitoneais podem estar comprometidos ou não.
- Estádio IIIB: metástases macroscópicas além da pelve, havendo implantes tumorais com maior diâmetro menor que 2cm com ou sem metástases para os linfonodos retroperitoneais. Inclui extensão para a cápsula hepática e/ou esplênica sem o envolvimento do parênquima.

- Estádio IIIC: metástases peritonias macroscópicas além da pelve e no abdome, havendo implantes tumorais com maior diâmetro acima de 2cm, com ou sem metástases para os linfonodos retroperitonias. Inclui extensão para cápsula hepática e ou esplênica, sem o envolvimento do parênquima.
- Estádio IV: metástases à distância, excluindo as metástases peritonias.
- Estádio IVA: derrame pleural com citologia positiva para células malignas
- Estádio IVB: metástases para o parênquima hepático, o baço ou outros órgãos fora do abdome, incluindo linfonodos inguinais e outros linfonodos fora da cavidade abdominal

No estadiamento dos BOTs, a inspeção cuidadosa do peritônio e biópsias peritonias são indicadas (recomendação B).^(34,35)

O estadiamento cirúrgico deve ser realizado no mesmo tempo da cirurgia, após a remoção do ovário e o diagnóstico de congelação da peça operatória, comprovando ser BOT (recomendação B). Também deve ser feito em cirurgia de reestadiamento após o resultado histopatológico de BOT em tumor ou cisto ovariano excisado (recomendação B).⁽⁴⁾

O benefício de reestadiar também é questionável quando o estadiamento não foi completo durante a primeira cirurgia. Ao considerar a potencial morbidade associada, o reestadiamento será considerado em pacientes com alto risco de implantes invasivos extraovarianos, caso do sBOT com padrão micropapilar, ou quando não houve avaliação completa do peritônio abdominopélvico durante a primeira cirurgia.^(21,36,37)

Tratamento

Os BOTs são diagnosticados em idade mais jovem. As mulheres que apresentam demandas como manutenção da fertilidade, menopausa prematura, morbidade operatória e uso de tratamento adjuvante devem ser atendidas no possível, por se tratar de aspectos importantes e influenciar a decisão terapêutica.

Não há estudos prospectivos randomizados acerca do tratamento. Em consequência, as recomendações terapêuticas são baseadas em estudos retrospectivos. A base para a abordagem desses tumores é a cirurgia, que visa também ao diagnóstico de certeza e ao estadiamento operatório (recomendação A). A cirurgia padrão é a salpingo-ooforectomia bilateral, hysterectomia total, citologia peritoneal, omentectomia e biópsias múltiplas peritoneais (recomendação A). Se a doença se dissemina além do ovário, a remoção de todos os implantes macroscópicos é indicada (recomendação A).⁽³⁸⁾

A linfadenectomia de rotina não é recomendada em vista da taxa de recorrência e de sobrevida serem similares, havendo linfonodos positivos ou negativos. O benefício, na sobrevida geral da cirurgia estadiadora completa, no estágio I macroscópico, não foi comprovado. Na verdade, o benefício da linfadenectomia não é muito claro nos estudos publicados, e não há evidência que a corrobore como procedimento sistemático nos estádios II e III, embora se tenha como necessário o estadiamento completo na doença avançada (recomendação B).^(2,39-41)

A apendicectomia como procedimento estadiador, estando o apêndice vermiforme macroscopicamente normal, não necessita ser realizada, mesmo sendo mBOT (recomendação A), embora alguns a realizem.

Todos os tumores BOTs com estágio acima de II da FIGO são considerados estágio avançado, e as pacientes devem ser referenciadas para um centro especializado para o tratamento e o seguimento adequados do câncer de ovário (grau C).⁽⁴²⁾

A abordagem cirúrgica dos BOTs pode ser por laparotomia, laparoscopia ou laparoscopia assistida (robótica), dependendo da existência dos equipamentos e da experiência do cirurgião. Os resultados são similares.^(43,44)

Ao longo dos anos, o tratamento cirúrgico conservador dos BOTs tem-se tornado mais frequente. A idade de incidência desses tumores, associada à postergação atual das gestações, leva ao aumento do desejo de preservação da

fertilidade no diagnóstico. Assim, as possibilidades cirúrgicas do tratamento conservador e o aconselhamento em um serviço de reprodução assistida devem ser discutidos com as pacientes. Ainda que não exista benefício da histerectomia ou da apendicectomia sistemáticas, é importante que se informe sobre o maior risco de recorrência após o tratamento conservador em comparação ao tratamento radical.⁽⁴⁵⁾

A opção por cirurgia conservadora não será desenvolvida aqui por haver um protocolo específico sobre o assunto.

Tratamento não cirúrgico

Os tratamentos quimioterápico (QT) ou radioterápico (RT) não são recomendados por não propiciarem melhores resultados, e a morbidade e a mortalidade relatadas são piores que a própria doença.^(4,46) Isso se aplica mesmo nos casos de BOTs com implantes invasivos, de acordo com evidências disponíveis.⁽⁴⁷⁻⁵⁷⁾

Apesar disso, o papel da QT adjuvante nos estádios avançados de BOTs continua em debate.^(4,53) A possível necessidade de tratamento dependeria da presença ou da ausência de componente invasivo. Se não houver evidência de doença invasiva, a melhor opção será o acompanhamento.⁽⁴⁾ Nenhum estudo randomizado mostrou aumento na sobrevida com o uso de terapêutica não cirúrgica, nos casos de recidiva de BOT, especialmente na não existência de implantes invasivos. Muitos trabalhos têm mostrado alta taxa de doença residual ou de doença recorrente, mesmo após adjuvância terapêutica com QT ou RT. A explicação das baixas taxas de respostas é a lentidão de proliferação desses tumores.⁽⁴⁾

Embora o significado dos implantes invasivos esteja ainda sendo investigado, a presença deles na superfície peritoneal poderia ser considerada para tratamento QT. Nesse caso, o regime terapêutico é o mesmo usado em carcinoma seroso de baixo grau.⁽⁴⁾ Por isso, até o momento, a QT e a RT adjuvantes ainda não encontraram espaço definido no tratamento dos BOTs (recomenda-

ção A). Os RE são positivos em 90% dos casos de sBOT, mas muito poucos casos mostraram resposta ao uso de tamoxifeno, leuprolida e anastrozol. Também foi estudado o efeito citostático do acetato de medroxiprogesterona, sem resultado satisfatório.⁽⁴⁾

Para o futuro, a busca tem sido focada na terapia-alvo, tendo em vista que o sBOT está associado com mutações *KRAS* e *BRAF*. Alternativas similares poderão ser tentadas para os BOTs endometriode e de células claras, que são associados a defeitos *PI3k/PTEN*.⁽⁴⁾ Tratamento de reposição hormonal pode ser oferecido às mulheres jovens após ooforectomia bilateral para prevenção da doença cardiovascular e da osteoporose e melhorar sua qualidade de vida (recomendação B).⁽⁴⁾

Prognóstico

Em geral, os BOTs possuem bom prognóstico, embora 10% dos casos apresentem recorrência e 20 a 30% delass, transformação maligna.⁽⁴⁾

As características relacionadas ao mau prognóstico são: transformação para doença invasiva que, por sua vez, depende do tipo celular, estágio, tipo de implante (para o sBOT), arquitetura micropapilar (para sBOT) e microinvasão; doença residual após cirurgia; estágio patologicamente avançado; implantes invasivos extraovarianos (maior preditor de recorrências); tipo histológico (seroso é mais grave); fatores genéticos como aneuploidia do DNA, mutação *BRAF* e *KRAS* (sBOT) ou somente *KRAS* para mBOT; tipo da cirurgia (a cirurgia conservadora é associada com recidivas); eficiência da cirurgia (a permanência de tumor residual aumenta recorrências); cirurgia patologicamente incompleta piora o prognóstico, comparada com cirurgia ótima.⁽⁴⁾ O envolvimento linfonodal não afeta o prognóstico.⁽⁴⁾

O quadro 1 mostra a sobrevida entre 2.818 pacientes portadoras de BOT pela base de dados *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) no *National Cancer Institute*.

Quadro 1. Sobrevida de 2.818 portadoras de tumor *boderline* de ovário, em 5 e 10 anos, por estadiamento da *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

Estadiamento FIGO	Sobrevida (%)	
	5 anos	10 anos
I	99	97
II	98	90
III	96	88
IV	77	69

Fonte: Trimble et al.⁽⁵⁸⁾

FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*.

Recorrência

O risco de recorrência invasora é muito baixo, mas existe, sendo estimado em 0,5%. O fator de risco mais referido é a presença de implantes peritoniais invasivos.^(38,59,60)

Pacientes com mBOT têm menos recorrência em relação ao subtipo seroso, mas quando ocorre, o risco de ser recorrência invasora é maior.⁽⁶¹⁾

No entanto, faltam evidências claras se isso se deve à história natural desse tumor ou ao fato de haver mais abordagens cirúrgicas com opção pela cistectomia, ou ao fato de o mBOT ser mais volumoso, o que aumenta a possibilidade de diagnóstico incorreto, podendo passar despercebido um pequeno foco de invasão.⁽⁵⁶⁾

Na prática, como a maioria dos BOTs são unilaterais, a recomendação da salpingo-ooforectomia unilateral diminui o risco potencial da recorrência invasora.⁽³⁶⁾ O mais comum é recorrer como BOT sem invasão. Quando se preserva o ovário é mais comum ocorrer recorrência, e, se a cirurgia foi a cistectomia, ela costuma ser mais precoce. Em acometimento de ambos os ovários, a cistectomia bilateral propicia mais recidivas que a ooforectomia de um anexo associada à cistectomia contralateral.

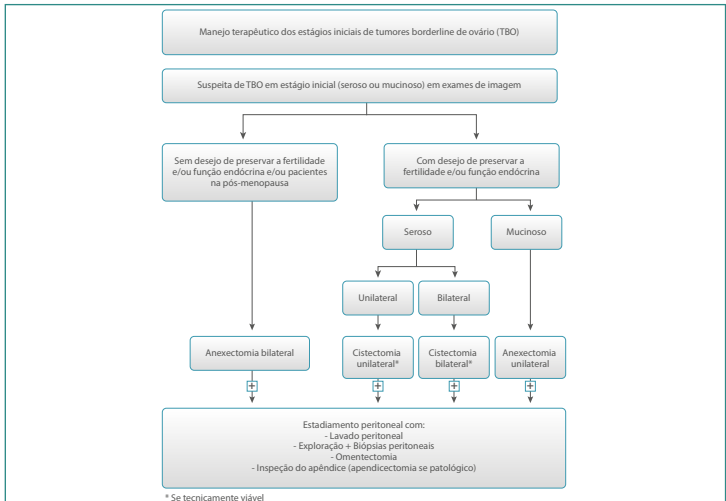
Recorrências tardias são consideradas recidiva do tumor inicial. Se o tumor recorrente for invasivo, a suspeita será de que houve transformação maligna. A taxa de transformação maligna é muito baixa (2 a 4%).⁽⁴⁾

Nos casos de haver fatores prognósticos desfavoráveis, o seguimento após o tratamento deve ser rigoroso.^(4,61)

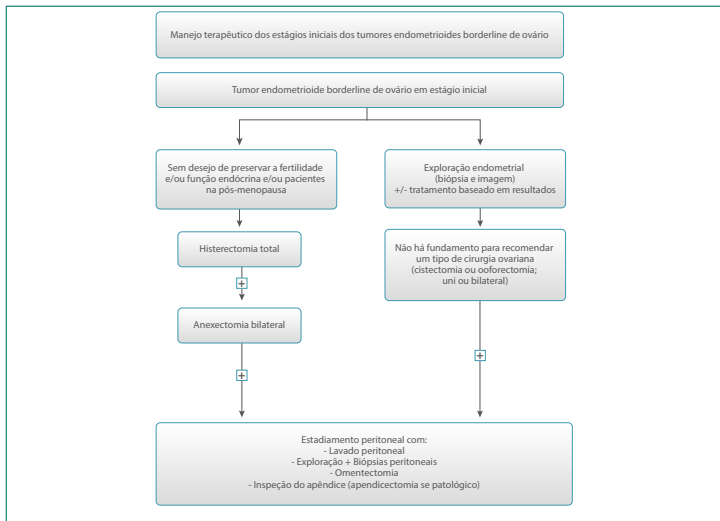
Seguimento

É realizado pela combinação do exame clínico e US. A dosagem do CA-125 e Ca 19.9 (para mBOT) é indicada quando foram testados e positivos no diagnóstico inicial. Em caso negativo, a inclusão desses testes é duvidosa quanto ao custo-efetividade. Os exames são realizados a cada 3 meses, nos 2 primeiros anos; a cada 6 meses, nos 3 a 5 anos seguintes; e anualmente, daí em diante. A US deve ser transparietal abdominal e transvaginal, apresentando sensibilidade de 95%, mas há 33% de falso-positivos. O teste CA-125 e o exame clínico têm valores limitados, sendo negativos na maioria dos casos.⁽⁴⁾

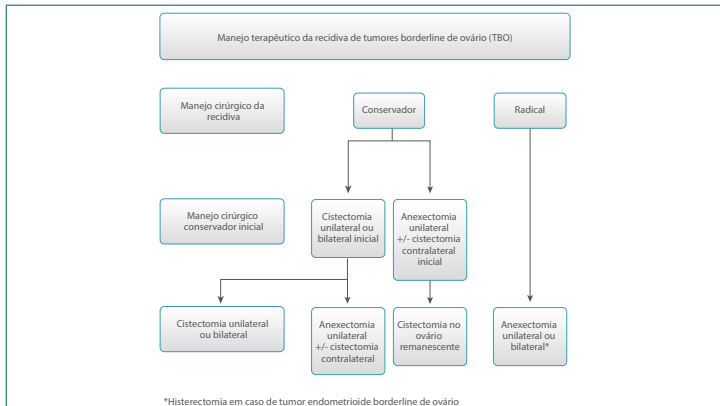
Fluxograma de conduta



Fonte: Traduzido de Bourdel et al.⁽⁴⁵⁾



Fonte: Traduzido de Bourdel et al.⁽⁴⁵⁾



Fonte: Traduzido de Bourdel et al.⁽⁴⁵⁾

Considerações finais

Os BOTs concorrem com 14 a 15% de todas as neoplasias ovarianas primárias. As características que distinguem esse tumor do carcinoma de ovário são: ocorrência em torno dos 40 anos de idade, 20 anos antes da idade média dos cânceres epiteliais; e estar mais associado com infertilidade. Assim como os demais tumores de ovário, têm sintomas muitas vezes inespecíficos, como os gastrintestinais, ou mesmos cursam de forma assintomática. Seu estadiamento também é cirúrgico e passa pelo completo inventário da cavidade a fim de se propor, nos casos em que se deseja a preservação da fertilidade, tratamentos mais conservadores. Diferentemente dos tumores epiteliais de ovário, os tumores *borderline* têm um caráter de mais de maior indolência, e por isso seu principal pilar terapêutico se alicerça na cirurgia, podendo ser menos agressiva. São pouco ou não responsivos ao tratamento quimioterápico e, em virtude desses fatores (cirurgias conservadoras e baixa responsividade à adjuvância), necessitam de seguimento por longo prazo, devendo as pacientes serem conscientizadas da necessidade de acompanhamento a longo prazo, principalmente com exames de imagem (ultrassonografia), bem como estarem atentas aos sinais e sintomas que eventualmente possam surgir (alterações do hábito intestinal/urinário; aumento do volume abdominal, dentre outros).

Referências

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization (WHO). Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. Lyon: IARC/WHO; 2022 [cited 2024 Jul 8]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012 [citado 2024 Ago 2]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
3. Skirnisdóttin I, Garro H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005; trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2008;123(8):1897-91.
4. Perween R, Khan T. Borderline ovarian tumor - an overview and evidence based management. *Pan Asian J Obstet Gynecol*. 2019;2(1):30-6.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization (WHO). Female genital tumours. WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5a ed. Lyon, France: IARC; 2020 [cited 2024 Jul

- 8]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>
6. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch.* 2017;470(2):125-42.
 7. du Bois A, Trillsch F, Mahner S, Heitz F, Harter P. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol.* 2016;27 Suppl 1:i20-2.
 8. Loizzi V, Selvaggi L, Leone L, Latorre D, Scardigno D, Magazzino F, et al. Borderline epithelial tumors of the ovary: experience of 55 patients. *Oncol Lett.* 2015;9(2):912-4.
 9. Leake JF, Rader JS, Woodruff JD, Rosenshein NB. Retroperitoneal lymphatic involvement with epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol.* 1991;42(2):124-30.
 10. Ma JW, Miao Y, Liang CN, Wang N, Jiang B, Wang QY, et al. Malignant transformation of a borderline ovarian tumor with pulmonary and pleural metastases after years of latency. A case report and literature review. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:571348.
 11. Chui MH, Kjaer SK, Frederiksen K, Hannibal CG, Wang TL, Vang R, et al. BRAFV600E -mutated ovarian serous borderline tumors are at relatively low risk for progression to serous carcinoma. *Oncotarget.* 2019;10(64):6870-8.
 12. Simons M, Simmer F, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hollema H, van Vliet S, et al. Two types of primary mucinous ovarian tumors can be distinguished based on their origin. *Mod Pathol.* 2020;33(4):722-33.
 13. McCluggage WG. Endometriosis-related pathology: a discussion of selected uncommon benign, premalignant and malignant lesions. *Histopathology.* 2020;76(1):76-92.
 14. Exacoustos C, Romanini ME, Rinaldo D, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, et al. Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):50-9.
 15. Timor-Tritsch IE, Foley CE, Brandon C, Yoon E, Ciaffarrano J, Monteagudo A, et al. New sonographic marker of borderline ovarian tumor: microcystic pattern of papillae and solid components. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(3):395-402.
 16. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, et al. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology.* 2020;294(1):168-85.
 17. Nyangoh-Timoh K, Bendifallah S, Dion L, Ouldamer L, Levêque J. Tumeurs frontières de l'ovaire. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF - Pertinence des marqueurs tumoraux. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020;48(3):277-86.
 18. Washington C, Gunderson CC, Mannel RS. Adnexal masses. In: Creasman WT, Mutch DG, Mannel RS, Tewari KS, DiaSaia and Creasman Clinical Gynecologic Oncology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2023. p. 321-2.
 19. Malpica A, Longacre TA. Prognostic indicators in ovarian serous borderline tumours. *Pathology.* 2018;50(2):205-13.
 20. Karlsen NM, Karlsen MA, Høgdall E, Nedergaard L, Christensen IJ, Høgdall C. Relapse and disease specific survival in 1143 Danish women diagnosed with borderline ovarian tumours (BOT). *Gynecol Oncol.* 2016;142(1):50-3.
 21. Vang R, Hannibal CG, Junge J, Frederiksen K, Kjaer SK, Kurman RJ. Long-term behavior of serous borderline tumors subdivided into atypical proliferative tumors and noninvasive low-grade carcinomas: a population-based clinicopathologic study of 942 cases. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(6):725-37.
 22. Hannibal CG, Vang R, Junge J, Frederiksen K, Kurman RJ, Kjaer SK. A nationwide study of ovarian serous borderline tumors in Denmark 1978-2002. Risk of recurrence, and development of ovarian serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):174-80.

23. Chui MH, Xing D, Zeppernick F, Wang ZQ, Hannibal CG, Frederiksen K, et al. Clinicopathologic and Molecular Features of Paired Cases of Metachronous Ovarian Serous Borderline Tumor and Subsequent Serous Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(11):1462-72.
24. Uzan C, Muller E, Kane A, Rey A, Gouy S, Bendifallah S, et al. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol*. 2014;25(1):166-71.
25. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al.; ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672-705.
26. Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF Jr, Bell D, et al. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol*. 2000;95(6 Pt 1):839-43.
27. Tempfer CB, Polterauer S, Bentz EK, Reinhaller A, Hefer LA. Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2):248-52.
28. Li M, Liu YH, Zhuang HG, Lin HH, Zeng RH, Wang XB, et al. [Analysis of diagnosis accuracy of frozen sections in 73 cases of borderline tumor of ovary]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2009;38(2):106-9. Chinese.
29. Shah JS, Mackelvie M, Gershenson DM, Ramalingam P, Kott MM, Brown J, et al. Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis of borderline ovarian tumors by hospital type. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(1):87-93.
30. Park JY, Lee SH, Kim KR, Kim YT, Nam JH. Accuracy of frozen section diagnosis and factors associated with final pathological diagnosis upgrade of mucinous ovarian tumors. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(6):e95.
31. Shih KK, Garg K, Soslow RA, Chi DS, Abu-Rustum NR, Barakat RR. Accuracy of frozen section diagnosis of ovarian borderline tumor. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):517-21.
32. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer*. 2006;42(2):149-58.
33. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
34. Cheng A, Li M, Kanis MJ, Xu Y, Zhang Q, Cui B, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):215-22.
35. Song T, Kim MK, Jung YW, Yun BS, Seong SJ, Choi CH, et al. The role of appendectomy in patients with mucinous borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:112-6.
36. Kane A, Uzan C, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautier P, et al. Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. *Oncologist*. 2009;14(6):591-600.
37. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(6):707-23.
38. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):e103-15.
39. Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M, Zanagnolo V, Sanguineti F, Aletti G, et al. The role of restaging borderline ovarian tumors: single institution experience and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2010;119(2):274-7.

40. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, et al.; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer*. 2013;49(8):1905-14.
41. Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, Uzan C, Fauvet R, Morice P, et al. New pointers for surgical staging of borderline ovarian tumors. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):443-9.
42. Raimond E, Bourdel N. Borderline ovarian tumours: CNGOF guidelines for clinical practice - surgical management of advanced stages of borderlin ovarian tumours. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2020;48(3):304-13.
43. Fauvet R, Boccarra J, Dufournet C, Poncelet C, Darai E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol*. 2005;16(3):403-10.
44. Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E, Zola P, Maggino T. Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2006;101(2):255-60.
45. Bourdel N, Huchon C, Abdel Wahab C, Azais H, Bendifallah S, Bolze PA, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(1):101966.
46. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehouli J. A meta-analysis on the impact of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors with invasive implants. *Oncologist*. 2015;20(2):151-8.
47. 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;26(9):1111-28.
48. Silva EG, Gershenson DM, Malpica A, Deavers M. The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(11):1367-71.
49. Kane A, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Duvillard P, Morice P. Fertility results and outcomes after pure laparoscopic management of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2891-4.
50. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, et al. Micropapillary pattern in serous borderline ovarian tumors: does it matter? *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):511-6.
51. Song T, Choi CH, Park HS, Kim MK, Lee YY, Kim TJ, et al. Fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: oncologic safety and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):640-6.
52. Fauvet R, Demblocque E, Morice P, Querleu D, Darai E. Behavior of serous borderline ovarian tumors with and without micropapillary patterns: results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(3):941-7.
53. Sneige N, Thomison JB, Malpica A, Gong Y, Ensor J, Silva EG. Peritoneal washing cytologic analysis of ovarian serous tumors of low malignant potential to detect peritoneal implants and predict clinical outcome. *Cancer Cytopathol*. 2012;120(4):238-44.
54. Leary A, Petrella MC, Pautier P, Duvillard P, Uzan C, Tazi Y, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants. *Gynecol Oncol*. 2014;132(1):23-7.
55. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehouli J. Limited efficacy of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;186:26-33.
56. Wang Y, Sun H, Yu A, Zhu T, Chen X. Association between chemotherapy and disease-specific survival in women with borderline ovarian tumors: A SEER-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;242:92-8.
57. Vasconcelos I, Darb-Esfahani S, Sehouli J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG*. 2016;123(4):498-508.

58. Trimble CL, Rosary C, Trimble EL. Long term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol.* 2002;86(1):34-7.
59. Dewilde K, Moerman P, Leunen K, Amant F, Neven P, Vergote I. Staging with unilateral salpingo-oophorectomy and expert pathological review result in no recurrences in a series of 81 intestinal-type mucinous borderline ovarian tumors. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(1):65-9.
60. Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, Gouy S, Bendifallah S, Cortez A, et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1312-9.
61. Maramai M, Barra F, Menada MV, Stigliani S, Moioli M, Costantini S, et al. Borderline ovarian tumours: management in the era of fertility-sparing surgery. *Ecancermedicalscience.* 2020;14:1031.

