

## Endometriosis and ovarian cancer – evidences and clinical implications

## Endometriose e cancro do ovário – evidências e implicações clínicas

Lúcia Correia<sup>1</sup>, Cristina Frutuoso<sup>2</sup>

Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, EPE  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### Abstract

Although endometriosis is one of the most common benign gynecological diseases, there are several epidemiological, genetic, biological and immunological studies that associate it with some subtypes of ovarian cancer (mainly clear cell and endometrioid carcinomas). With this literature review, the authors intend to present the most recent scientific evidence and address the clinical implications of this association, namely possibility of early diagnosis, prevention and targeted therapy.

**Keywords:** Endometriosis; Ovarian cancer.

### Resumo

Embora a endometriose seja uma das doenças ginecológicas benignas mais comuns, existem vários estudos epidemiológicos, genéticos, biológicos e imunológicos que a associam a alguns subtipos de cancro do ovário (principalmente os carcinomas de células claras e endometrióide). Com esta revisão da literatura, os autores pretendem apresentar a mais recente evidência científica e abordar as implicações clínicas desta associação, nomeadamente a possibilidade de diagnóstico precoce, prevenção e terapêutica dirigida.

**Palavras-chave:** Endometriose; Cancro do ovário.

### INTRODUÇÃO

A endometriose foi descrita formalmente em 1896 e é definida pela existência de tecido endometrial fora da cavidade uterina<sup>1,2,3</sup>. Estima-se que afete cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva e 3 a 5% das mulheres pós-menopáusicas<sup>2,4,5</sup>. No entanto, como o diagnóstico *gold-standard* é histológico e muitas das

mulheres com endometriose são assintomáticas, a sua prevalência real é difícil de determinar.

Embora seja considerada uma doença benigna, vários estudos descrevem a sua associação a um aumento do risco de cancro (ginecológico e não ginecológico)<sup>6-18</sup>.

A endometriose é, desde há longa data, apontada como eventual fator de risco para cancro do endométrio e do ovário. Relativamente ao cancro do endométrio não existe evidência definitiva e consistente que suporte uma relação causa-efeito, estando a associação entre estas duas patologias assente na partilha de mecanismos patogénicos comuns que atuam sinergicamente

1. Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, EPE.  
2. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

#### QUADRO I. CRITÉRIOS HISTOPATOLÓGICOS DE SAMPSON E SCOTT.

- Existência de focos de endometriose perto do tumor
- O carcinoma deve surgir da endometriose, e não invadi-la
- Presença de tecido semelhante a estroma endometrial em torno das glândulas
- Demonstração morfológica de continuidade entre lesões benignas e malignas na endometriose

promovendo a proliferação do tecido endometrial eutópico e ectópico dependente de estrogénio e inflamação crónica, num fundo genético partilhado<sup>17-19</sup>.

Esta revisão da literatura apresentará a mais recente evidência científica relativa à associação entre endometriose e cancro do ovário e abordará as implicações clínicas que dela advêm.

## MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica baseada na Pubmed utilizando como palavras-chave: endometriose e cancro do ovário. Foram incluídos artigos em inglês, publicados entre janeiro de 2000 e outubro de 2021 (exceção para aqueles com interesse histórico), com destaque para meta-análises e revisões sistemáticas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 1925, Sampson propôs, pela primeira vez, a associação entre a endometriose ovárica e um caso de carcinoma endometrióide do ovário<sup>20</sup>. Em 1953, Scott demonstrou a existência de continuidade morfológica entre o epitélio benigno e maligno na endometriose<sup>21</sup>. No entanto, só em 1979 é que Czernobilsky e Morris descreveram a existência de áreas de atipia epitelial severa, que poderiam constituir um potencial neoplásico, surgindo assim a lesão intermediária que faltava no processo de transformação maligna da endometriose ovárica<sup>22</sup>. Posteriormente, as diferentes fases desta progressão – epitélio normal de revestimento de endometriomas/endometriose atípica/tumor *borderline*/carcinoma

*in situ*/carcinoma invasivo – foram observados em peças de quistectomia, fornecendo provas inequívocas de que os endometriomas podem progredir para carcinomas do ovário associados a endometriose (EAO) <sup>23-27</sup>.

Estima-se que o cancro do ovário se desenvolva em 1 a 5% dos casos de endometriose do ovário, mas este valor pode estar subestimado<sup>28</sup>. Uma limitação para o cálculo do risco real de transformação maligna da endometriose prende-se com os critérios histológicos utilizados para definir EAO (Quadros I e II). Os autores que aplicam os critérios originais de Sampson e Scott (que implicam a documentação da transição da endometriose para cancro) mostraram uma prevalência menor de transformação maligna, uma vez que raramente todas estas características são cumpridas<sup>29</sup>. Outro fator a ter em consideração decorre do facto de o tecido neoplásico provavelmente destruir os focos de endometriose, eliminando a possibilidade de confirmação histológica do *continuum* que será a transformação da endometriose em cancro<sup>30,31</sup>. Atualmente, a maioria dos autores utilizam a classificação Van Gorp, segundo a qual basta existir documentação de endometriose (ovárica ou extra-ovárica) na doente com carcinoma do ovário<sup>32</sup>.

A associação entre os carcinomas de células claras (CCC) e carcinomas endometrióides e a endometriose tem sido demonstrada de modo consistente pelos diferentes estudos, já a associação com tumores seromucinosos *borderline* e os carcinomas serosos de baixo grau é mais modesta e menos consensual, particularmente no que ao subtipo seroso de baixo grau diz respeito<sup>17,33-37</sup>. Nenhuma associação foi identificada entre endometriose e carcinomas de tipo mucinoso ou seroso de alto grau, assim como com os tumores *borderline* de tipo seroso e mucinoso<sup>33,34</sup>.

### 1. Evidência epidemiológica

A associação entre a endometriose e o cancro do ovário começou por assentar na partilha de fatores de risco, incluindo obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2, hiperestrogenismo e características reprodutivas. Evidência epidemiológica mais consistente surge com os estudos de Brinton *et al* e Melin *et al*, que demonstraram um risco acrescido para cancro do ovário em doentes hospitalizados por endometriose (SIR 1.9 IC 95% 1.3-2.8 e 1.43 IC 95% 1.49-1.71, respetivamente)<sup>8,38</sup>. Desde então essa associação foi validada em sucessivas

**QUADRO II. EAO – CLASSIFICAÇÃO DE VAN GORP.**

<b>Categoria</b>	<b>Definição</b>
<b>A*</b>	Endometriose no mesmo ovário afetado pelo cancro com comprovação histológica de transição da endometriose para o cancro
<b>B</b>	Endometriose no mesmo ovário afetado pelo cancro sem comprovação histológica de transição da endometriose para o cancro
<b>C</b>	Endometriose no ovário contralateral Endometriose em ambos os ovários Endometriose extra-ovárica (útero, trompa de falópio, paramétrios, intestino, peritoneu, omento, apêndice, ligamentos útero-sagrados)

Legenda: \* – A Categoria A corresponde aos critérios originais de Sampson e Scott.

análises conjuntas de estudos e meta-análises<sup>17,29,33,34</sup>. Na mais recente meta-análise, Li *et al* concluíram que a endometriose se associou a um aumento significativo na incidência do cancro do ovário (RR 1.964; IC 95% 1.685-2.290), com maior significado se considerarmos a análise por subtipo histológico: CCC – RR 3.39; IC 95% 2.85-4.02; carcinoma endometrióide – RR 2.10; IC 95% 1.74-2.53<sup>17</sup>.

Apesar do diagnóstico *gold-standard* de endometriose ser histológico, uma proporção significativa de doentes vê o seu diagnóstico assente em critérios clínicos, pelo que amostras histológicas nem sempre estão disponíveis. Este facto poderia constituir um viés nos estudos epidemiológicos, conferindo um risco estimado de EAO inferior ao real<sup>39</sup>. No entanto, apesar da associação da endometriose e do cancro do ovário ter mostrado ser mais forte para a endometriose laparoscopicamente confirmada (OR 2.14; IC 95% 1.45-3.15), em comparação com a doença auto-reportada (RR 1.81; IC 95% 1.26-2.58), a precisão do auto-relato é ainda assim elevada<sup>15</sup>.

## 2. Endometriose como condição pré-maligna do cancro do ovário

Na transformação maligna da endometriose em EAO parecem concorrer fatores genéticos, epigenéticos, imunológicos, hormonais, microambientais (do ovário, com o *stress* oxidativo induzido pelo ferro da hemorragia menstrual repetida a assumir um papel de destaque) e ambientais – Figura 1<sup>40-47</sup>.

Nos últimos anos, a análise genética por sequenciação de nova geração tem permitido caracterizar as al-

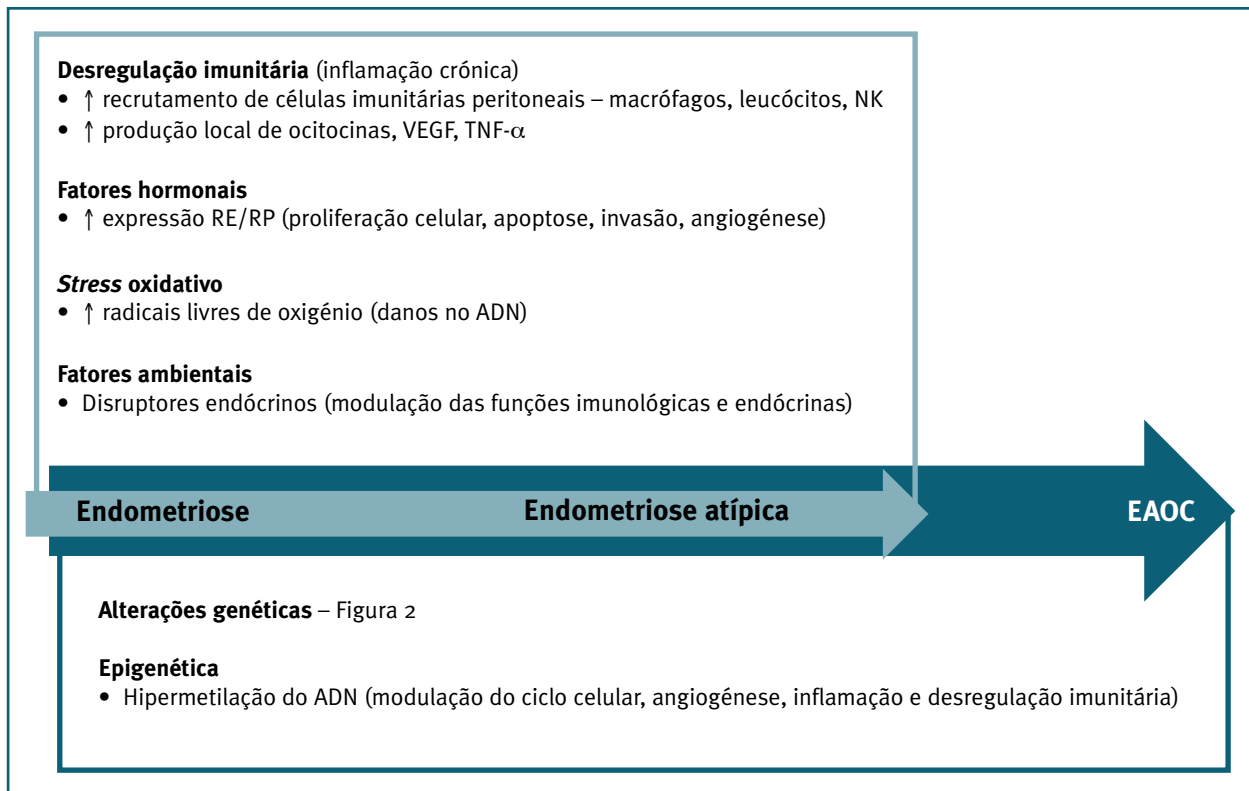
terações genéticas que contribuem para a transformação maligna da endometriose ovárica. As principais vias e mecanismos moleculares com alterações partilhadas entre endometriose e EAO surgem representadas na Figura 2.

Apesar de a primeira evidência que suporta a teoria de que a endometriose é um precursor clonal dos EAO ter sido apresentada por Jiang *et al* em 1998, evidências mais conclusivas surgiram em 2010 com a descoberta da mutação ARID1A nos CCC e endometrióides<sup>48,56</sup>. Em 2015, Lu *et al* identificaram alterações genéticas partilhadas entre a endometriose e todos os subtipos histológicos de cancro do ovário (exceto o subtipo mucinoso), sendo o CCC aquele que apresenta maior correlação genética com a endometriose ( $r_g$  0.51; IC 95% 0.18-0.84) seguida do subtipo endometrióide ( $r_g$  0.48; IC 95% 0.07-0.89)<sup>57</sup>. No entanto, o CCC e o carcinoma endometrióide parecem desenvolver-se através de diferentes mecanismos genéticos e epigenéticos, o que lhes confere diferentes perfis moleculares e achados imunohistoquímicos – Quadro III.

Com base na evidência genética crescente, admite-se que as células de endometriose possam acumular mutações somáticas, levando à atipia histológica e à transformação em cancro do ovário. Permanecem, no entanto, por identificar todos os genes e vias implicados nesta transição.

## 3. Fatores de risco para EAO

O risco de EAO aumenta de forma consistente com a **idade**, estando as mulheres peri e pós-menopáusicas em maior risco<sup>60-62</sup>. A prevalência da endometriose na



**FIGURA 1.** Principais fatores envolvidos nas etapas de desenvolvimento dos EAO.

Legenda: ↑ – aumento, ADN – ácido desoxirribonucleico, NK – células *natural killers*, RE/RP: recetores de estrogénio/recetores de progesterona, TNF- $\alpha$  – fator de necrose tumoral alfa, VEGF – fator de crescimento endotelial vascular.

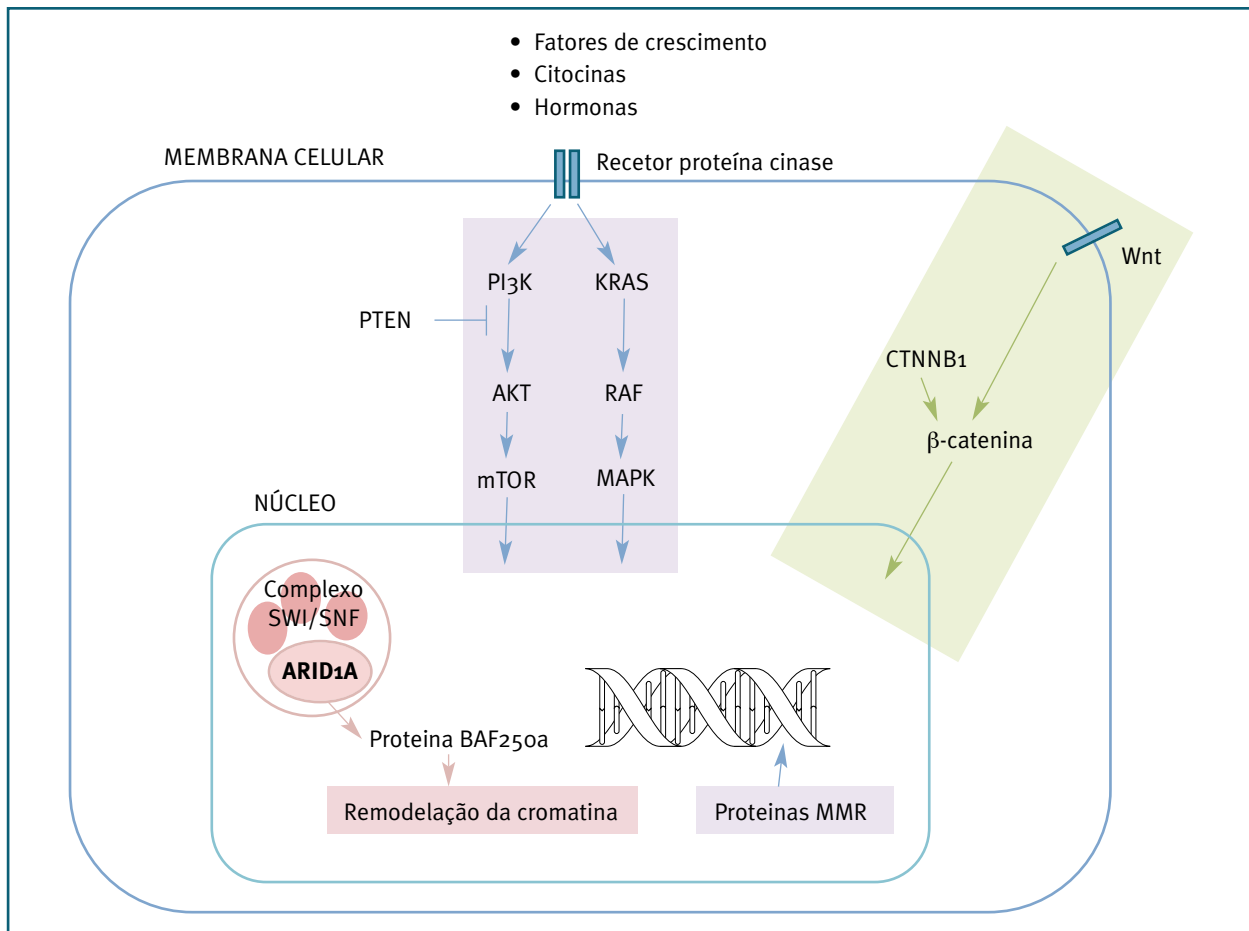
menopausa ronda os 2-4%<sup>63</sup>. Gianella *et al*, numa revisão sistemática sobre a transformação maligna da endometriose pós-menopausa, identificaram algumas condições clínicas recorrentes: história pessoal de endometriose/adenomiose, cirurgia ginecológica pré-menopausa por endometriose e terapia de reposição hormonal com estrogénio isolado<sup>63</sup>.

Apesar da existência de dados contraditórios, a maioria dos estudos sugere que o risco de EAO é maior em mulheres com histórico de **endometriose de longa data**<sup>8</sup>. Numa análise conjunta de estudos caso-controlo, Pearce *et al* verificaram que a endometriose se associava a um risco acrescido de cancro epitelial do ovário, mesmo quando o intervalo de tempo que mediava o diagnóstico de endometriose e o diagnóstico de cancro era de cinco e dez anos<sup>33</sup>.

O **tamanho** dos endometriomas foi considerado por Kobayashi *et al* um preditor independente do desenvolvimento de EAO, nomeadamente aqueles com

diâmetro superior a nove centímetros [HR 1.00 (IC 95% 2.09-9.22.), valor p:0.031]<sup>61</sup>. Para Taniguchi *et al*, mais do que o tamanho, o crescimento rápido de um endometrioma (duplicação do tamanho nos seis meses que antecedem o diagnóstico de malignidade) deve ser usado como um indicador de transformação maligna<sup>64</sup>. Admite-se que mutações somáticas sejam adquiridas durante o crescimento destas lesões, uma vez que para que tal aconteça é necessário que as células originais que formam o quisto passem por várias divisões celulares, aumentando o risco de alterações genéticas<sup>65</sup>.

A maioria dos fatores de risco partilhados entre a endometriose e o cancro epitelial do ovário está associada à **longa exposição ao estrogénio**, seja ele endógeno (por ex., menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade ou ovulação incessante) ou exógeno<sup>66</sup>. A terapia hormonal da menopausa, nomeadamente o uso prolongado de estrogénios isolados, é um fator de



**FIGURA 2.** Alterações genéticas na endometriose e EAO.

Legenda: **Via de remodelação da cromatina:** As mutações somáticas do gene ARID1A condicionam perda de expressão da proteína BAF250a (e perda consequente da sua função de supressor tumoral), são um evento molecular precoce e são consideradas a alteração genética mais importante e eventual biomarcador da transformação maligna da endometriose.<sup>40,48,49</sup> Mutações em ARID1A contribuem para a instabilidade de microsatélites.<sup>50</sup> **Instabilidade de microsatélites:** É um tipo de instabilidade genómica causada por um défice de reparação de erros de emparelhamento (MMR), de causa genética ou epigenética. Esse défice promove a acumulação de mutações que podem levar a transformações malignas e formação de tumores com um fenótipo hipermutado.<sup>40</sup> A perda de expressão de proteínas MMR foi identificada no componente estromal dos focos de endometriose assim como nos EAO.<sup>51</sup> **Vias de sinalização PI3K-AKT-mTOR e KRAS/RAF/MAPK:** participam na proliferação e sobrevivência celulares em resposta a fatores de crescimento, hormonas e citocinas. Mutações supressoras da ARID1A e ativadoras no PIK3CA cooperam promovendo crescimento tumoral através da produção aumentada de interleucina 6 (IL-6).<sup>52</sup> O gene PTEN codifica um regulador negativo da via de sinalização PI3K-AKT-mTOR.<sup>53</sup> Mutações do oncogene KRAS foram identificadas em cerca de 30% dos carcinomas endometrioides do ovário associados a endometriose e em apenas 3% dos tumores sem endometriose associada.<sup>54</sup> **Via de sinalização Wnt/β-catenina:** O gene CTNNB1 codifica a proteína β-catenina 1 que desempenha um papel importante na proliferação e diferenciação celular.<sup>55</sup>

risco reconhecido para a transformação maligna da endometriose, pelo que as orientações atuais recomendam formulações combinadas (estroprogestativos) de uso contínuo ou tibolona nas mulheres com antecedente de endometriose<sup>63,67</sup>.

#### 4. Características clínicas e prognóstico

Em comparação com o cancro epitelial do ovário não

associado à endometriose, os EAO têm maior probabilidade de serem diagnosticados em mulheres mais jovens e nulíparas, na pré-menopausa. Apresentam-se também mais frequentemente em estádios iniciais<sup>68-73</sup>. Além disso, são geralmente doenças de baixo grau, o que é particularmente verdade para o carcinoma endometrióide, uma vez que o CCC é considerado um carcinoma de alto grau<sup>69,70</sup>. Os resultados da

**QUADRO III. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES MOLECULARES E ACHADOS IMUNOHISTOQUÍMICOS DOS EAOC.**

	Alterações moleculares	Imunohistoquímica
CCC	ARID1A (40-50%) KRAS (10%) PIK3CA (30-40%) IMS/proteínas MMR (0-10%)	Geralmente RE/RP negativo Perda de expressão ARID1A/BAF250a
Carcinoma endometrióide	CTNNB1 (38-53%) PIK3CA (30-40%) ARID1A (30%) KRAS (20-33%) PTEN (17-20%) IMS/proteínas MMR (12-20%)	RE/RP positivos Coloração núcleo-citoplasmática de $\beta$ -catenina Perda de expressão ARID1A/BAF250a e proteínas MMR

Legenda: IMS – Instabilidade de microssatélites, MMR – *mismatch repair* (reparação de erros de emparelhamento), RE – recetores de estrogénio, RP – recetores de progesterona. Adaptado de Matias-Guiu *et al* (2017)<sup>38</sup> e OMS (2020)<sup>39</sup>.

meta-análise de Kim *et al* confirmaram o anteriormente enunciado: os EAOC foram diagnosticados mais frequentemente em nulíparas (RR 1.327; IC 95% 1.245-1.415), nos estádios I-II (RR 1.959; IC 95% 1.367-2.807) e na forma de doença de baixo grau (grau 1 – RR 1.319; IC 95% 1.149-1.514)<sup>34</sup>.

Os dados sugerem que o comportamento biológico dos EAOC pode ser mais favorável, traduzindo-se em melhores desfechos<sup>33,73</sup>. Porém, estes resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que a maioria dos casos é diagnosticada em estádios iniciais. De facto, Garrett *et al* confirmaram que uma melhoria da sobrevivência estava associada ao estádio, ao grau e à histologia endometrióide<sup>70</sup>.

Doentes com CCC diagnosticado no estádio IA têm uma sobrevivência aos 5 anos de 80-90%<sup>74-76</sup>. Já quando diagnosticados em estádios avançados, o prognóstico é pior que aquele dos carcinomas serosos de alto grau em estádios semelhantes<sup>77-79</sup>. O mesmo parece ser verdade relativamente ao estádio IC, com o estudo de Sugiyama *et al* a apresentar uma taxa de recidiva de 37% e taxas de sobrevivência inferiores comparativamente aos carcinomas serosos de alto grau<sup>74</sup>. Estes dados reforçam a importância da cirurgia primária, nomeadamente a não rotura intraoperatória da cápsula tumoral.

Os CCC têm sido apontados como sendo intrinsecamente resistentes à quimioterapia, o que poderá explicar, em parte, o pior desfecho quando diagnosticados em estádios avançados<sup>78</sup>. A resposta dos carcino-

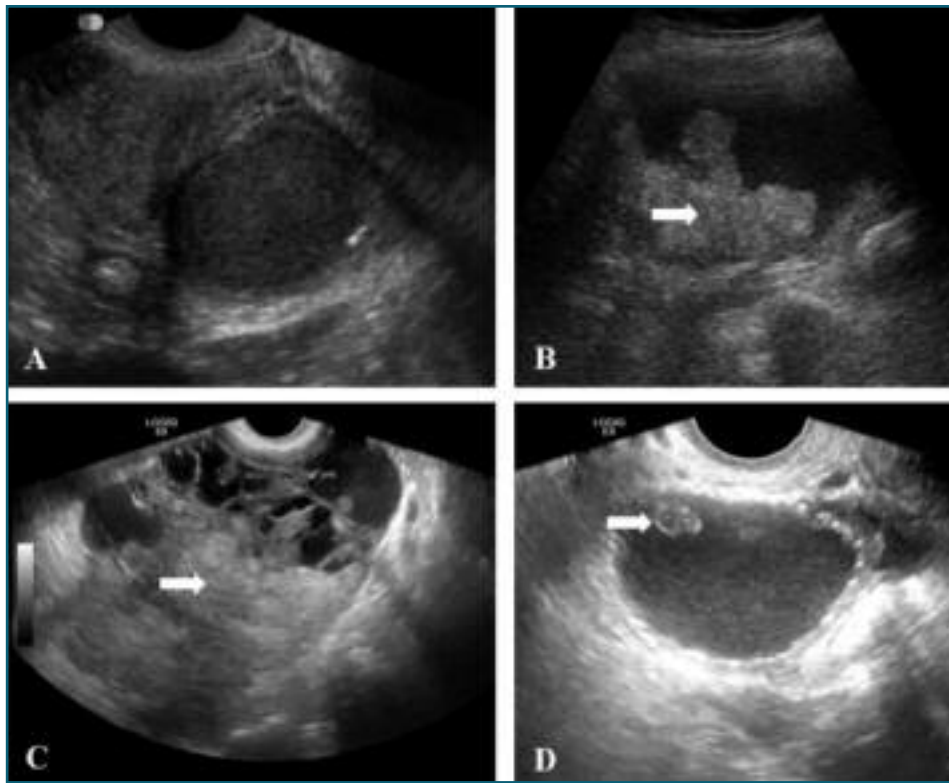
mas endometrióides do ovário à quimioterapia é menos clara e tem sido menos estudada, no entanto, no estudo retrospectivo de Ren *et al* que visava analisar as características clínicas e fatores relacionados com a resistência à quimioterapia baseada em platina das doentes com CCC e carcinoma endometrióide, o subtipo histológico não foi um fator de risco independente, sugerindo que a quimiorresistência pode ter semelhanças nos dois tipos de tumores<sup>80</sup>.

## 5. Implicações clínicas e perspectivas futuras

### 5.1. Rastreio e diagnóstico precoce

Atualmente, não há nenhum método de rastreio validado para a endometriose nem para o cancro do ovário, mas algumas particularidades do EAOC podem ser tidas em consideração.

Ao contrário do carcinoma seroso de alto grau, com origem em lesões serosas intraepiteliais nas fímbrias da trompa de Falópio, que não são detetáveis ecograficamente, os EAOC surgem no contexto de endometriomas já conhecidos. Esta característica pode ser explorada com intuito de uma deteção precoce<sup>78,81</sup>. Comparando as características ecográficas do EAOC com o endometrioma típico, o EAOC é, geralmente, de maiores dimensões, unilateral, multilocular e apresenta componentes sólidos, sendo este último o achado mais sugestivo de malignidade – Figura 3. Adicionalmente, o endometrioma raramente cursa com a presença de ascite<sup>62,82</sup>. Deve ser prestada especial atenção a mulheres



**FIGURA 3.** Imagens ecográficas de A) endometrioma, B) carcinoma de células claras, C) carcinoma endometrióide e D) tumor seromucinoso *borderline*, do ovário.

Legenda: componentes sólidos identificados pela seta.

nulíparas, na peri-menopausa, com endometriose de longa duração, por serem estas as que apresentam maior risco de transformação maligna.

A clínica dos EAOc é inespecífica. Zapardiel *et al* consideram que a exacerbação aguda ou subaguda de sintomas sugestivos de endometriose pode sugerir a presença de um EAOc, mas que tal deve ser complementado com exames radiológicos e doseamento sérico de CA125 e HE4<sup>83</sup>. No entanto, as diferenças entre os valores séricos de CA 125 das doentes com endometriomas e com EAOc não foram estatisticamente significativas e nem se correlacionaram com o processo de transformação maligna<sup>62,64</sup>. Já o doseamento sérico de HE4 mostrou ser um biomarcador útil no diagnóstico diferencial entre endometriose e malignidade<sup>83</sup>.

## 5.2. Prevenção

No futuro, as diferentes variáveis conhecidas poderão ser combinadas num modelo preditivo de risco de

EAOc que possa ser usado para orientar medidas preventivas.

Em 2017, Anglesio e Yong apresentaram uma proposta para cálculo de risco e decisão quanto a eventuais medidas preventivas dos EAOc<sup>14</sup>. Os autores consideram que mulheres com múltiplos fatores de risco para EAOc que lhe confirmem um risco final acima de um determinado limiar (ainda por definir), poderiam ser propostas para intervenções preventivas que podem ir desde uma vigilância ecográfica mais apertada até cirurgias redutoras de risco – Quadro IV.

É amplamente aceite que a salpingectomia reduz o risco de cancro do ovário, particularmente do carcinoma seroso de alto grau, mas o benefício da **ooforectomia profilática** (incluindo em mulheres com alto risco de EAOc) está por definir<sup>84</sup>. No entanto, admite-se que, numa base de avaliação caso a caso, em mulheres na peri ou pós-menopausa, com endometriose de longa duração, com lesões ováricas unilaterais, de maiores



**QUADRO IV. PROPOSTA DE ANGESIO E YONG PARA PREVENÇÃO DOS EAOC.**

Basal	Potenciais fatores de risco		Potenciais intervenções (?)
	Cirurgia Index	Estudos na peça cirúrgica	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Características clínico-demográficas</li> <li>• Idade (+)</li> <li>• Nuliparidade (+)</li> <li>• Infertilidade (+)</li> <li>• Contraceção hormonal (-)</li> <li>• História familiar de cancro do ovário (+)</li> <li>• Antecedentes cirúrgicos</li> <li>• Laqueação tubária ou salpingectomia prévia (uni ou bilateral) (-)</li> <li>• Histerectomia prévia (-)</li> <li>• Ooforectomia prévia (uni ou bilateral) (-)</li> <li>• Características biológicas</li> <li>• Risco genético (+)</li> <li>• Endometrioma atual ecográfico (tamanho) (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometrioma confirmado histologicamente (+)</li> <li>• Excisão completa de todas as lesões visíveis (-?)</li> <li>• Histerectomia, salpingectomia e/ou ooforectomia concomitante (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologia de endometriose atípica (+?)</li> <li>• Biomarcadores de alterações do microambiente (+?)</li> <li>• Presença de mutações somáticas oncogénicas (+?)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contraceção hormonal</li> <li>• Completar cirurgia com procedimentos definitivos (histerectomia e/ou salpingo-ooforectomia bilateral)</li> <li>• Vigilância ecográfica seriada</li> </ul>

Legenda: (+) risco aumentado, (-) risco reduzido, (-? Ou +?) risco provável, mas mais pesquisas são necessárias para estabelecer a relação.

dimensões, multiloculares e/ou que apresentaram crescimento rápido, a (salpingo)ooforectomia eletiva ou oportunista durante uma histerectomia por outra indicação, pode ser uma melhor opção do que esperar pela teórica regressão espontânea do endometrioma. A título de exemplo, no Japão (com maior prevalência de CCC), as recomendações nacionais enfatizam o risco de transformação maligna da endometriose e referem que, em mulheres com mais de 40 anos, a ooforectomia deve ser ponderada no tratamento da endometriose ovárica<sup>85</sup>.

Existe um racional teórico para acreditar que o **controle cirúrgico e hormonal da endometriose** diminua o risco de EAOC. A utilização de contraceptivos orais por mais de 10 anos diminuiu o risco de cancro do ovário em mulheres com e sem endometriose<sup>37</sup>. Mas foram identificados EAOC no contexto de endometriomas recorrentes, isto é, após quistectomia, com uma prevalência estimada de 0.8%<sup>86,87</sup>.

Múltiplos estudos mostraram que vários tipos de **antioxidantes**, como a glutatona ou as vitaminas C e E, podem impedir a produção de radicais livres de oxigênio ou removê-los antes que causem danos no ADN, atuando assim como agentes preventivos do cancro; no entanto, a sua utilização no contexto específico da transformação maligna da endometriose permanece pouco explorada<sup>88,89</sup>.

### 5.3. Medicina de precisão

O tratamento primário padrão do cancro do ovário é cirúrgico, seguido de quimioterapia adjuvante na maioria dos casos<sup>90</sup>. No entanto, o mau prognóstico com diminuição da eficácia terapêutica da quimioterapia está omnipresente nos estádios avançados ou na recidiva. Assim, nos últimos anos, os esforços têm-se concentrado na otimização da terapêutica de primeira linha, quer através da melhoria da qualidade cirúrgica para obtenção de uma citorredução ótima, quer através da



utilização de novos esquemas de terapia sistêmica, com adição de terapias dirigidas e/ou imunoterapia<sup>91</sup>. Estas últimas ganham particular relevância nos subtipos histológicos menos quimiossensíveis, como os EAOC, que apresentam um nível moderado de carga mutacional, utilizada como biomarcador da suscetibilidade à imunoterapia<sup>92</sup>.

A identificação dos mecanismos genéticos subjacentes e de biomarcadores imunes tem permitido explorar novas terapêuticas dirigidas às vias afectadas, como por exemplo: anticorpo anti-PD-(L)1, inibidores da via PIK3K/AKT/mTOR, inibidores da PARP (poli-ADP-ribose polimerase), anticorpo anti-IL6 ou inibidores da histona deacetilase 6 (HDAC6) associada a mutações ARID1A<sup>86</sup>.

Até à data, nenhum fármaco foi aprovado para utilização neste subgrupo de tumores mas a investigação prossegue para se estabelecer qual a combinação terapêutica mais eficaz e as candidatas a esta terapêutica. A aprovação pela *Food and Drug Administration* da utilização do inibidor de *checkpoint* imunitário PD-L1 – pembrolizumab – no tratamento de tumores sólidos com instabilidade de microssatélites criou uma nova oportunidade terapêutica para os EAOC (especialmente os CCC) que apresentem défice das proteínas de *mismatch repair* (MMR)<sup>50</sup>.

#### 5.4. Centros/unidades especializados

Está comprovado que o prognóstico de doentes oncológicos é melhor quando estes são avaliados por uma equipa multidisciplinar em unidades/centros especializados<sup>93</sup>. A endometriose e o cancro do ovário compartilham alguns desafios diagnósticos e terapêuticos, incluindo o atraso e a dificuldade no diagnóstico, a distorção grave da anatomia pélvica e infiltração nos espaços retroperitoneais e a possibilidade de “metástases” para estruturas não ginecológicas, como intestino, ureter, bexiga, diafragma ou mesmo gânglios linfáticos e pulmões<sup>94</sup>. É por isso que organizações como a Sociedade Mundial de Endometriose recomendam que mulheres com sinais e os sintomas sugestivos de endometriose devem ser concentradas em centros especializados, com equipas multidisciplinares de profissionais de saúde dedicados e especializados, a fim de melhorar os resultados, incluindo a melhoria da qualidade de vida<sup>95</sup>.

As mulheres com endometriose sintomática e refratária à terapêutica farmacológica ou com endometriose atípica devem ter a sua doença completamente removida cirurgicamente e aquelas com suspeita de EAOC devem ser encaminhadas a um centro com ginecologia oncológica para avaliação e tratamento<sup>37</sup>.

## CONCLUSÕES

A associação entre endometriose e cancro do ovário (principalmente o CCC e o carcinoma endometrióide) tem sido provada de modo consistente por diversos estudos e validada por sucessivas revisões sistemáticas da literatura e meta-análises.

A transformação maligna da endometriose é um fenómeno em várias etapas onde participam fatores genéticos, epigenéticos, imunitários, hormonais, ambientais e microambientais do ovário. Os principais fatores de risco para EAOC são a idade, a endometriose de longa duração, o tamanho dos endometriomas e a exposição prolongada a estrogénios.

Não existe nenhum método de rastreio para o EAOC nem estão validadas medidas preventivas, pelo que o diagnóstico precoce é essencial. Deve suspeitar-se da presença de um EAOC perante uma lesão ovárica unilateral, multiloculada, de crescimento rápido (principalmente na peri e pós-menopausa), que apresenta componentes sólidos e que curse com elevação do HE4.

Casos de endometriose devem ser acompanhados em Unidades/Centros especializados, com equipas multidisciplinares, e qualquer mulher com suspeita de EAOC deve ser encaminhada a um centro com profissionais diferenciados em ginecologia oncológica.

Os EAOC são mais frequentemente diagnosticados em mulheres mais jovens e em estádios iniciais. No entanto, quando diagnosticados em estádios avançados, a quimiorresistência que os caracteriza confere-lhes um pior prognóstico. O conhecimento crescente do seu microambiente imunitário e a sua caracterização genética têm permitido explorar novos alvos terapêuticos, com destaque para a imunoterapia.

## AGRADECIMENTOS

À Dra. Teresa Margarida Cunha, autora das imagens ecográficas apresentadas na Figura 3.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cullen TS. Adenoma-myoma uteri diffusum benignum. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1896;6:133-7
2. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med* 2014;2014:179515
3. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:261-75
4. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:177-200
5. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:1-15
6. Olson JE, Cerhan JR, Janney CA, Anderson KE, Vachon CM, Sellers TA. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2002;94:1612-8
7. Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME, Frederiksen K, Kjaer SK, Graubard BI, Olsen JH, Mellekjær L. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2929-35
8. Melin A, Sparén P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006;21:1237-42
9. Baldi A, Campioni M, Signorile PG. Endometriosis: pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (review). *Oncol Rep* 2008;19:843-6
10. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and gynecological cancers and breast cancer: a review of epidemiological data. *Gynecol Oncol* 2011;123:157-63
11. Burghaus S, Häberle L, Schrauder MG, Heusinger K, Thiel FC, Hein A, Wachter D, Strehl J, Hartmann A, Ekici AB, Renner SP, Beckmann MW, Fasching PA. Endometriosis as a risk factor for ovarian or endometrial cancer – results of a hospital based case-control study. *BMC Cancer* 2015;15:751-9
12. Kok VC, Tsai HJ, Su CF, Lee CK. The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population based study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:968-76
13. Mogensen JB, Kjaer SK, Mellekjær L, Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: a nationwide cohort study. *Gynecol Oncol* 2016;143:87-92
14. Anglesio MS, Yong PJ. Endometriosis associated ovarian cancers. *Clin Obstet Gyn* 2017;4:711-27
15. Poole EM, Lin WT, Kvaskoff M, De Vivo I, Terry KL, Missmer SA. Endometriosis and risk of ovarian and endometrial cancers in a large prospective cohort of US nurses. *Cancer Causes Control* 2017;28:437-45
16. Saraswat L, Ayansina D, Cooper KG, Bhattacharya S, Horne AW, Bhattacharya S. Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: a national cohort study. *BJOG* 2018;125:64-72
17. Li J, Liu R, Tang S, Feng F, Liu C, Wang L, Zhao W, Zhang T, Yao Y, Wang X, Sun C. Impact of endometriosis on risk of ovarian, endometrial and cervical cancers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:35-46
18. Kalaitzopoulos DR, Mitsopoulou A, Iliopoulou SM, Daniilidis A, Samartzis EP, Economopoulos KP. Association between endometriosis and gynecological cancers: a critical review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301:355-67
19. Yu HC, Lin CY, Chang WC, Shen BJ, Chang WP, Chuang CM, Task Force on carcinogenesis of endometrial cancer. Increased association between endometriosis and endometrial cancer: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:447-52
20. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Arch. Surg* 1925;10:1-72
21. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953;2:283-9
22. Czernobilsky B, Morris WJ. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. *Obstet. Gynecol* 1979;53:318-23
23. Seidman JD. Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:1-9
24. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996;11:641-6
25. LaGrenade A, Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. *Hum Pathol.* 1988;19:1080-4
26. Ogawa S, Kaku T, Amada S, Kobayashi H, Hirakawa T, Ariyoshi K, Kamura T, Nakano H. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2000;77:298-304
27. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology* 1997;30:249-55
28. Dentillo DB, Meola J, Ferriani RA, Rora e Silva JC. Common dysregulated genes in endometriosis and malignancies. *Rev Bras Gynecol Obstet* 2016;38:253-62
29. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer – a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:20-31
30. Somigliana E, Viganò P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006;101:331-41
31. Leiserowitz GS, Gumbs JL, Oi R, Dalrymple JL, Smith LH, Ryu J, Scudder S, Russell AH. Endometriosis-related malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:466-71
32. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:349-71

33. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, Nagle CM, Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Chang-Claude J, Hein R, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Goodman MT, Moysich K, Kjaer SK, Hogdall E, Jensen A, Goode EL, Fridley BL, Larson MC, Schildkraut JM, Palmieri RT, Cramer DW, Terry KL, Vitonis AF, Titus LJ, Ziogas A, Brewster W, Anton-Culver D, Gentry-Maharaj A, Ramus SJ, Anderson AR, Brueggmann D, Fasching PA, Gayther SA, Huntsman DG, Menon U, Ness RB, Pike MC, Risch H, Wu AH, Berchuck A, Ovarian Cancer Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385-94
34. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:1878-90
35. Maeda D, Shih IM. Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2013;20:45-52
36. Samartzis EP, Noske A, Dedes KJ, Fink D, Imesch P. ARID1A mutations and PI3K/AKT pathway alterations in endometriosis and endometriosis-associated ovarian carcinomas. *Int J Mol Sci* 2013;14:18824-49
37. Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader NA. Cancer implications for patients with endometriosis. *Semin Reprod Med* 2017;35:110-6
38. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:572-9
39. Lee WL, Chang WH, Wang KC, Guo CY, Chou YJ, Huang N, Huang HY, Yen MS, Wang PH. The risk of epithelial ovarian cancer of women with endometriosis may be varied greatly if diagnostic criteria are different: a nationwide population based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1633
40. Herreros-Villanueva M, Chenb CC, Tsaid EM, Er TK. Endometriosis-associated ovarian cancer: What have we learned so far? *Clinica Chimica Acta* 2019;493:63-72
41. Brunty S, Mitchell B, Bou-Zgheib N, Santanam N. Endometriosis and ovarian cancer risk, an epigenetic connection. *Ann Transl Med* 2020;8:1715
42. Edwards RP, Huang X, Vlad AM. Chronic inflammation in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer: new roles for the “old” complement pathway. *Oncoimmunology* 2015;4:e1002732
43. Suryawanshi S, Huang X, Elishaev E, Budiu RA, Zhang L, Kim SH, Donnellan N, Mantia-Smaldone G, Ma T, Tseng G, Lee T, Mansuria S, Edwards RP, Vlad AM. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:6163-74
44. Sieh W, Köbel M, Longacre TA, Bowtell DD, deFazio A, Goodman MT, Hogdall E, Deen S, Wentzensen N, Moysich KB, Brenton JD, Clarke BA, Menon U, Gilks B, Kim A, Madore J, Fereday S, George J, Galletta L, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Thompson PJ, Matsuno RK, Kjaer SK, Jensen A, Hogdall C, Kalli KR, Fridley BL, Keeney GL, Vierkant RA, Cunningham JM, Brinton LA, Yang HP, Sherman ME, García-Closas M, Lissowska J, Odunsi K, Morrison C, Lele S, Bshara W, Sucheston L, Jimenez-Linan M, Driver K, Alsop J, Mack M, McGuire V, Rohstein JH, Rosen BP, Bernardini MQ, Mackay H, Oza A, Wozniak EL, Benjamin E, Gentry-Maharaj A, Gayther SA, Tinker AV, Prentice LM, Chow C, Anglesio MS, Johnatty SE, Chenevix-Trench G, Whittemore AS, Pharoah PDP, Goode EL, Huntsman DG, Ramus SJ. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an ovarian tumor tissue analysis Consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14:853-62
45. Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, Hamanishi J, Higuchi T, Takakura K, Fujii S. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin. Cancer Res* 2008;14:32-40
46. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Buggio L, Bolis G, Fedele L. The “incessante menstruation” hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention. *Hum Reprod* 2011;26:2262-7
47. del Carmen MG, Sehdev AES, Fader AN, Zahurak ML, Richardson M, Fruehauf JP, Monyz FJ, Bristow RE. Endometriosis-associated ovarian carcinoma: differential expression of vascular endothelial growth factor and estrogen/progesterone receptors. *Cancer* 2003;98:1658-63
48. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, Senz J, McConechy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, Yang W, Heravi-Moussavi A, Giuliany R, Chow C, Fee J, Zayed A, Prentice L, Melnyk N, Turashvili G, Delaney AD, Madore J, Yip S, McPherson AW, Ha G, Bell L, Fereday S, Tam A, Galletta L, Tonin PN, Provencher D, Miller D, Jones SJM, Moore RA, Morin GB, Oloumi A, Boyd N, Aparicio SA, Shih IM, Mes-Masson AM, Botwell DD, Hirst M, Gilks B, Marra MA, Huntsman DG. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363:1532-43
49. Ayhan A, Mao TL, Seckin T, Wu CH, Guan B, Ogawa H, Futagami M, Mizukami H, Yokoyama Y, Kurman RJ, Shih IM. Loss of ARID1A expression is an early molecular event in tumor progression from ovarian endometriotic cyst to clear cell and endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1310-5
50. Laga T, Vergote I, Nieuwenhuysen EV. Immunotherapy in rare ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2021;33:447-56
51. Grassi T, Calcagno A, Marzinotto S, Londero AP, Orsaria M, Canciani GN, Beltrami CA, Marchesoni D, Mariuzzi L. Mismatch repair system in endometriotic tissue and eutopic endometrium of unaffected women. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:1867-77
52. Chandler RL, Damrauer JS, Raab JR, Schisler JC, Wilkerson MD, Didion JP, Starmer J, Serber D, Yee D, Xiong J, Darr DB, de Villena FPM, Kim WY, Magnuson T. Coexistent ARID1A-PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling. *Nat Commun* 2015;6:6118
53. Smith IN, Briggs JM. Structural mutation analysis of PTEN

and its genotype-phenotype correlations in endometriosis and cancer. *Proteins* 2016;84:1625-43

54. Stewart CJR, Leung Y, Walsh MD, Walters RJ, Young JP, Buchanan DD. KRAS mutations in ovarian low-grade endometrioid adenocarcinoma: association with concurrent endometriosis. *Hum Pathol* 2012;43:1177-83

55. Matsumoto T, Yamazaki M, Takahashi H, Kajita S, Suzuki E, Tsuruta T, Saegusa M. Distinct  $\beta$ -catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2015;144:452-63

56. Jiang X, Morland SJ, Hitchcock A, Thomas EJ, Campbell IG. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res* 1998;58:1707-12

57. Lu Y, Cuellar-Partida G, Painter JN, Nyholt DR, Australian Ovarian Cancer Study; International Endogene Consortium. Shared genetics underlying epidemiological association between endometriosis and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2015;24:5955-64

58. Matias-Guiu X, Stewart CJR. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology* 2018;50:190-204

59. Cheung NA, Ellenson LH, Gilks CB, et al. Tumours of the ovary in Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th Edition. 2020:58-61 e 65-67

60. Torng PL. Clinical implications for endometriosis associated with ovarian cancer. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2017;6:152-6

61. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S, Tsuji Y, Ueda S, Terao T. Ovarian endometrioma – risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138:187-93

62. Kadan Y, Fiascone S, McCourt C, Raker C, Granai CO, Steinhoff M, Moore RG. Predictive factors for the presence of malignant transformation of pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;185:23-27

63. Gianella L, Marconi C, Di Giuseppe J, Carpinì GD, Fichera M, Grelloni C, Giuliani L, Montanari M, Insinga S, Ciavattini A. Malignant transformation of postmenopausal endometriosis: a systematic review of the literature. *Cancers* 2021;13:4026

64. Taniguchi F, Harada T, Kobayashi H, Hayashi K, Momoeda M, Terakawa N. Clinical characteristics of patients in Japan with ovarian cancer presumably arising from ovarian endometrioma. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77:104-10

65. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, Horlings HM, Lum A, Jones S, Senz J, Seckin T, Ho J, Wu RC, Lac V, Ogawa H, Tessier-Cloutier B, Alhassan R, Wang A, Wang Y, Cohen JD, Wong F, Hasanovic A, Orr N, Zhang M, Popoli M, McMahon W, Wood LD, Mattox A, Allaire C, Segars J, Williams C, Tomasetti C, Boyd N, Kinzler KW, Gilks CB, Diaz L, Wang TL, Vogelstein B, Yong PJ, Huntsman DG, Shih IM. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med* 2017;376:1835-48

66. Bhyan SB, Zhao L, Wee YK, Liu Y, Zhao M. Genetic links between endometriosis and cancers in women. *PeerJ* 2019;7:e8135

67. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C,

D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W, European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-12

68. Wang S, Qiu L, Lang JH, Shen K, Yang JX, Huang HF, Pan LY, Wu M. Clinical analysis of ovarian epithelial carcinoma with co-existing pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:413.e1-5

69. Wang S, Qiu L, Lang JH, Shen K, Huang HF, Pan LY, Wu M, Yang JX, Guo LN. Prognostic analysis of endometrioid epithelial ovarian cancer with or without endometriosis: a 12-year cohort study of Chinese patients. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:241.e1-9

70. Garrett LA, Growdon WB, Goodman A, Boruta DM, Schorge JO, del Carmen MG. Endometriosis-associated ovarian malignancy: a retrospective analysis of presentation, treatment, and outcome. *J Reprod Med* 2013;58:469-76

71. Scarfone G, Bergamini A, Noli S, Villa A, Cipriani S, Taccagni G, Viganò P, Candiani M, Parazzini F, Mangili G. Characteristics of clear cell ovarian cancer arising from endometriosis: a two-center cohort study. *Gynecol Oncol* 2014;133:480-4

72. Bas-Esteve E, Pérez-Arguedas M, Guarda-Muratori GA, Acien M, Acien P. Endometriosis and ovarian cancer: their association and relationship. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 2019;3:100053

73. Dinkelspiel HE, Matrai C, Pauk S, Pierre-Louis A, Chiu YL, Gupta D, Caputo T, Ellenson LH, Holcomb K. Does the presence of endometriosis affect prognosis of ovarian cancer? *Cancer Invest* 2016;34:148-54

74. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, Suzuki M, Sato I, Taguchi K. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000;88:2584-9

75. Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, Kuzuya K, Ueki M, Tsuda H, Suzuki M, Kigawa J, Takeuchi S, Tsuda H, Moriya T, Sugiyama T. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicenter experience of 254 patients with complete surgical staging. *Br J Cancer* 2006;94:1369-74

76. Bennett JA, Dong F, Young RH, Oliva E. Clear cell carcinoma of the ovary: evaluation of prognostic parameters based on a clinicopathological analysis of 100 cases. *Histopathology* 2015;66:808-15

77. Anglesio MS, Carey MS, Köbel M, Mackay H, Huntsman DG, Vancouver Ovarian Clear Cell Symposium Speakers. Clear cell carcinoma of the ovary: a report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24th, 2010. *Gynecol Oncol* 2011;121:407-15

78. Del Carmen MG, Birer M, Schorge JO. Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;126:481-90

79. Shu CA, Zhou Q, Jotwani AR, Iasonos A, Leitão Jr MM, Konner JA, Aghajanian CA. Ovarian clear cell carcinoma, outcomes by stage: the MSK experience. *Gynecol Oncol* 2015;139:236-41

80. Ren T, Sun TT, Wang S, Sun J, Xiang Y, Shen K, Lang JH. Cli-

nical analysis of chemo-resistance risk factors in endometriosis-associated ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2018;11:40

81. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, Niknafs N, Adleff V, Noe M, Bhattacharya R, Novak M, Jones S, Phallen J, Hruban CA, Hirsch MS, Lin DI, Schwartz L, Maire CL, Tille JC, Bowden M, Ayhan A, Wood LD, Scharpf RB, Kurman R, Wang TL, Shih IM, Karchin R, Drapkin R, Velculescu VE. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nat Commun* 2017;8:1093

82. Kuo HH, Huang CY, Ueng SH, Huang KG, Lee CL, Yen CF. Unexpected epithelial ovarian cancers arising from presumed endometrioma: a 10-year retrospective analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017;56:55-61

83. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, Allende MT, Silveira M, Abehsera D, Macuks R. Utility serum marker HE4 for the differential diagnosis between endometriosis and adnexal malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:52-5

84. Oliver Perez MR, Magriña J, Garcia AT, Jiménez Lopez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: a reappraisal. *Surg Oncol* 2015;24:335-44

85. Kawaguchi R, Matsumoto K, Akira S, Ishitani K, Iwasaku K, Ueda Y, Okagaki R, Okano H, Oki T, Koga K, Kido M, Kurabayashi T, Kuribayashi Y, Sato Y, Shiina K, Takai Y, Tanimura S, Chaki O, Terauchi M, Todo Y, Noguchi Y, Nose-Ogura S, Baba T, Hirasawa A, Fuji T, Fuji T, Maruyama T, Miyagi E, Yanagida K, Yoshino O, Iwashita M, Maeda T, Minegishi T, Kobayashi H. Guidelines for office gynecology in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2017 edition. *J Obstet Gynaecol Res*.2019;45:766-86

86. Murakami K, Kotani Y, Nakai H, Matsumura N. Endometriosis-associated ovarian cancer: the origin and targeted therapy. *Cancers (Basel)* 2020;12:1676.

87. Haraguchi H, Koga K, Takamura M, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Urata Y, Izumi G, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Oda K, Kawana K, Fujii Y, Osuga Y. Development of ovarian cancer after excision of endometrioma. *Fertil Steril* 2016;106:1432-7

88. Stebbing J, Hart CA. Antioxidants and cancer, *Lancet Oncol* 2011;12:996

89. Thyagarajan A, Sahu RP. Potential contributions of antioxidants to cancer therapy: immunomodulation and radiosensitization. *Integr Cancer Ther* 2018;17:210-6

90. Rauh-Hain AJ, Winograd D, Growdon WB, Schorge JO, Goodman AK, Boruta DM, Berkowitz RS, Horowitz NS, del Carmen MG. Prognostic determinants in patients with uterine and ovarian

clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2012;125:376-80

91. Su KM, Wang PH, Yu MS, Chang CM, Chang CC. The recent progress and therapy in endometriosis-associated ovarian cancer. *J Chin Med Assoc* 2020;83:227-32

92. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, Barron DA, Zehir A, Jordan EJ, Omuro A, Kaley TJ, Kendall SM, Motzer RJ, Hakimi AA, Voss MH, Russo P, Rosenberg J, Iyer G, Bochner BH, Bajorin DF, Al-Ahmadie HA, Chaft JE, Rudin CM, Riely GJ, Baxi S, Ho AL, Wong RJ, Pfister DG, Wolchok JD, Barker CA, Gutin PH, Brennan CW, Tabar V, Mellinger IK, DeAngelis LM, Ariyan CE, Lee N, Tap WD, GounderMM, D'Angelo SP, SaltzL, Stadler ZK, ScherHI, Baselga J, RazaviP, Klebanoff CA, Yaeger R, Segal NH, Ku GY, DeMatteo RP, Ladanyi M, Rizvi NA, Berger MF, Riaz N, Solit DB, Chan TA, Morris LGT. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 2019;51:202-6

93. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;105:801-12

94. Leonardi M, Lam A, Abrão MS, Johnson NP, Condous G. Ignored because it is benign – It is time to treat endometriosis as if it were cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2020;42:507-9

95. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:1552-68

#### CONTRIBUIÇÃO INDIVIDUAL DE CADA AUTOR PARA O ARTIGO

LC foi a responsável pela pesquisa bibliográfica e escrita do artigo. CF procedeu à revisão do mesmo.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não apresentam conflitos de interesses. O presente artigo representa uma versão parcial da monografia intitulada “Endometriose e Cancro do Endométrio e do Ovário” apresentada no Curso de Ginecologia Oncológica organizado pelo Colégio da Subespecialidade de Ginecologia Oncológica.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Lúcia Correia

E-mail: lcorreia@ipolisboa.min-saude.pt

<https://orcid.org/0000-0002-9406-4392>

**RECEBIDO EM:** 01/04/2022

**ACEITE PARA PUBLICAÇÃO:** 19/05/2022