

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Curso de Medicina

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado **Fatores que influenciam no diagnóstico tardio do câncer de ovário** realizado pelo(s) aluno(s) **Thamiris Rocha Castro e Thamires da Silva Santos** está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Thomas Gabriel Miklos

Assinatura do Orientador do Trabalho

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Curso de Medicina

Thamiris Rocha Castro

Thamires da Silva Santos

**FATORES QUE INFLUENCIAM NO DIAGNÓSTICO TARDIO DO
CÂNCER DE OVÁRIO**

São Paulo

2024

Thamiris Rocha Castro
Thamires da Silva Santos

**FATORES QUE INFLUENCIAM NO DIAGNÓSTICO TARDIO DO
CÂNCER DE OVÁRIO**

Trabalho Científico para Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito para obtenção do título Bacharel em
Medicina. Orientador(a) Dr. Thomas Gabriel
Miklos

São Paulo

2024

C35f Castro, Thamiris Rocha.
Fatores que influenciam no diagnóstico tardio do câncer de ovário / Thamiris Rocha Castro, Thamires da Silva Santos. – São Paulo, 2024.
27 p. : il., color.
Orientador: Dr. Thomas Gabriel Miklos.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.

1. Câncer de ovário. 2. Diagnóstico tardio. 3. Rastreamento. I. Miklos, Thomas Gabriel, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 616.99446

Thamires Rocha Castro
Thamires da Silva Santos

**FATORES QUE INFLUENCIAM NO DIAGNÓSTICO TARDIO DO
CÂNCER DE OVÁRIO**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.**

Orientador: Prof. Dr. Thomas Gabriel Miklos

São Paulo, 21 de junho de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Thomas Gabriel Miklos

Orientador

Prof. Dr. Debora Driemeyer Wilbert

Avaliador

Prof. Me. Felipe Favaretti Campanharo

Avaliador

Conceito Final _____

Thamiris Rocha Castro, Thamires da Silva Santos, Thomas Gabriel Miklos. *Fatores que influenciam no diagnóstico tardio do câncer de ovário.* [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O câncer de ovário (CO) é o mais letal dentre os cânceres ginecológicos, afetando mulheres principalmente após a menopausa. Ainda que não seja o tumor mais incidente, é um dos com maior mortalidade, podendo ser classificado em epitelial, de célula germinativa e estromal do cordão sexual. O CO tem início insidioso, sendo geralmente assintomático, porém em estágios mais avançados, as pacientes podem apresentar massa abdominal, distensão abdominal, sintomas gastrointestinais e relacionados a compressão ou infiltração do tumor. O biomarcador Antígeno de Câncer (CA-125) é considerado o melhor e mais utilizado marcador tumoral de CO, porém, possui baixa sensibilidade em estágios iniciais. O objetivo deste estudo é determinar os fatores que influenciam o diagnóstico tardio do câncer de ovário. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão da literatura, utilizando as bases de dados PubMed e Scielo, com artigos publicados entre 2014 e 2024, em inglês, espanhol e português. Foram usados os descritores em saúde: *Ovarian Cancer, Diagnosis* e *Ovarian Cancer*. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram selecionados 32 artigos, os quais demonstraram que, entre 2011 e 2021, a maior taxa de mortalidade por CO no Brasil foi entre 60 a 69 anos, seguido pelas mulheres de 50 a 59 anos. O tempo médio entre o surgimento do primeiro sintoma e o início do tratamento é de aproximadamente 3 anos, principalmente pela sintomatologia difusa e inespecífica. A partir disso, novos biomarcadores têm sido avaliados na tentativa de melhorar o diagnóstico precoce do CO. Até o momento, os estudos têm investigado o potencial biomarcador dos RNAs, contudo são necessárias etapas adicionais de validação antes que a aplicação em seja possível, levando-se em conta que marcador tumoral ideal deve refletir o crescimento tumoral e a metástase com relação quantitativa, assim como deve ter alta sensibilidade e alta especificidade. Além disso, o contínuo desenvolvimento de técnicas de imagem tem o potencial de melhorar significativamente a detecção de lesões menores associadas ao CO. Isso inclui avanços na precisão e sensibilidade da ultrassonografia transvaginal, bem como o desenvolvimento de outras modalidades de imagem. A detecção precoce do CO continua sendo um desafio também devido a questões pessoais de acesso e procura do sistema de saúde, raciais e étnicas, ausência ou má percepção de sintomatologia precoce e sintomas inespecíficos em estágios avançados, que erroneamente são diagnosticados como doenças gastrointestinais e questões ginecológicas. **CONCLUSÃO:** A inexistência de métodos eficientes de rastreio da doença para a população de risco contribui para a alta taxa de mortalidade, uma vez que quando rastreado, o CA-125 não impacta positivamente no prognóstico. No entanto, apesar dos avanços tecnológicos, o USG transvaginal e o CA-125, continuam sendo os métodos diagnósticos amplamente utilizados, sendo esse um fator determinante para a permanência do cenário de diagnóstico tardio do câncer de ovário.

Palavras-chave: Câncer de ovário. Diagnóstico tardio. Rastreio. Sintomatologia.

ABSTRACT

BACKGROUND: Ovarian cancer (OC) is the most lethal among gynecological cancers, affecting women mainly after menopause. Although it is not the most common tumor, it is one of the ones with the highest mortality, and can be classified as epithelial, germ cell and sex cord stromal. OC has an insidious onset and is generally asymptomatic, but in more advanced stages, patients may present with an abdominal mass, abdominal distension, gastrointestinal symptoms and symptoms related to compression or infiltration of the tumor. The Cancer Antigen biomarker (CA-125) is considered the best and most used tumor marker of OC, however, it has low sensitivity in early stages. The objective of this study is to determine the factors influencing the late diagnosis of ovarian cancer. **METHODOLOGY:** This is a literature review, using PubMed and Scielo databases, with articles published between 2014 and 2024, in English, Spanish, and Portuguese. Health descriptors used were: Ovarian, Cancer, Diagnosis, and Ovarian Cancer. **RESULTS AND DISCUSSION:** Thirty-two articles were selected, which showed that between 2011 and 2021, the highest mortality rate from OC in Brazil was among those aged 60 to 69, followed by women aged 50 to 59. The average time between the onset of the first symptom and the start of treatment is approximately 3 years, mainly due to diffuse and nonspecific symptoms. From this, new biomarkers have been evaluated in an attempt to improve early diagnosis of OC. So far, studies have investigated the potential biomarker of RNAs, however, additional validation steps are needed before application can be possible, considering that the ideal tumor marker should reflect tumor growth and metastasis with quantitative relation, as well as having high sensitivity and high specificity. Furthermore, the continuous development of imaging techniques has the potential to significantly improve the detection of smaller lesions associated with OC. This includes advances in the accuracy and sensitivity of transvaginal ultrasound, as well as the development of other imaging modalities. Early detection of OC remains a challenge also due to personal issues of access and healthcare seeking, racial and ethnic disparities, absence or poor perception of early symptoms, and nonspecific symptoms in advanced stages, which are mistakenly diagnosed as gastrointestinal diseases and gynecological issues. **CONCLUSION:** The lack of efficient screening methods for the at-risk population contributes to the high mortality rate, as when screened, CA-125 does not positively impact prognosis. However, despite technological advances, transvaginal ultrasound and CA-125 remain widely used diagnostic methods, which is a determining factor for the persistence of the late diagnosis scenario of ovarian cancer.

Keywords: Ovarian cancer. Delayed diagnosis. Screening. Symptomatology.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	9
2.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
3.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	14
4.	CONCLUSÃO.....	24
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

FATORES QUE INFLUENCIAM NO DIAGNÓSTICO TARDIO DO CÂNCER DE OVÁRIO

FACTORS THAT INFLUENCE THE DELAYED DIAGNOSIS OF OVARIAN CANCER

CASTRO, Thamiris Rocha¹

SANTOS, Thamires da Silva²

MIKLOS, Thomas Gabriel³

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer de ovário (CO) é o mais letal dentre os cânceres ginecológicos, afetando mulheres principalmente após a menopausa. Ainda que não seja o tumor mais incidente, é um dos com maior mortalidade, podendo ser classificado em epitelial, de célula germinativa e estromal do cordão sexual. O CO tem início insidioso, sendo geralmente assintomático, porém em estágios mais avançados, as pacientes podem apresentar massa abdominal, distensão abdominal, sintomas gastrointestinais e relacionados a compressão ou infiltração do tumor. O biomarcador Antígeno de Câncer (CA-125) é considerado o melhor e mais utilizado marcador tumoral de CO, porém, possui baixa sensibilidade em estágios iniciais. O objetivo deste estudo é determinar os fatores que influenciam o diagnóstico tardio do câncer de ovário. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão da literatura, utilizando as bases de dados PubMed e Scielo, com artigos publicados entre 2014 e 2024, em inglês, espanhol e português. Foram usados os descritores em saúde: *Ovarian Cancer*, *Diagnosis* e *Ovarian Cancer*. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram selecionados 32 artigos, os quais demonstraram que, entre 2011 e 2021, a maior taxa de mortalidade por CO no Brasil foi entre 60 a 69 anos, seguido pelas mulheres de 50 a 59 anos. O tempo médio entre o surgimento do primeiro sintoma e o início do tratamento é de aproximadamente 3 anos, principalmente pela sintomatologia difusa e inespecífica. A partir disso, novos biomarcadores têm sido avaliados na tentativa de melhorar o diagnóstico precoce do CO. Até o momento, os estudos têm investigado o potencial biomarcador dos RNAs, contudo são necessárias etapas adicionais de validação antes que a aplicação em seja possível, levando-se em conta que marcador tumoral ideal deve refletir o crescimento tumoral e a metástase com relação quantitativa, assim como deve ter alta sensibilidade e alta especificidade. Além disso, o contínuo desenvolvimento de técnicas de imagem tem o potencial de melhorar significativamente a detecção de lesões menores associadas ao CO. Isso inclui avanços na precisão e sensibilidade da ultrassonografia (USG) transvaginal, bem como o desenvolvimen¹to de outras modalidades de imagem. A detecção precoce do CO continua sendo um desafio

¹Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. e-thamiris@estudante.unisa.br

²Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. zcsn@estudante.unisa.br

³Professor Orientador. Doutorado em Tocoginecologia, Universidade Santo Amaro -SP – thomasgmiklos@gmail.com

também devido a questões pessoais de acesso e procura do sistema de saúde, raciais e étnicas, ausência ou má percepção de sintomatologia precoce e sintomas inespecíficos em estágios avançados, que erroneamente são diagnosticados como doenças gastrointestinais e questões ginecológicas. **CONCLUSÃO:** A inexistência de métodos eficientes de rastreio da doença para a população de risco contribui para a alta taxa de mortalidade, uma vez que quando rastreado, o CA-125 não impacta positivamente no prognóstico. No entanto, apesar dos avanços tecnológicos, o USG transvaginal e o CA-125, continuam sendo os métodos diagnósticos amplamente utilizados, sendo esse um fator determinante para a permanência do cenário de diagnóstico tardio do CO.

Palavras-chave: Câncer de Ovário. Diagnóstico Tardio. Rastreio. Sintomatologia.

ABSTRACT

BACKGROUND: Ovarian cancer (OC) is the most lethal among gynecological cancers, affecting women mainly after menopause. Although it is not the most common tumor, it is one of the ones with the highest mortality, and can be classified as epithelial, germ cell and sex cord stromal. OC has an insidious onset and is generally asymptomatic, but in more advanced stages, patients may present with an abdominal mass, abdominal distension, gastrointestinal symptoms and symptoms related to compression or infiltration of the tumor. The Cancer Antigen biomarker (CA-125) is considered the best and most used tumor marker of OC, however, it has low sensitivity in early stages. The objective of this study is to determine the factors influencing the late diagnosis of ovarian cancer. **METHODOLOGY:** This is a literature review, using PubMed and Scielo databases, with articles published between 2014 and 2024, in English, Spanish, and Portuguese. Health descriptors used were: Ovarian, Cancer, Diagnosis, and Ovarian Cancer. **RESULTS AND DISCUSSION:** Thirty-two articles were selected, which showed that between 2011 and 2021, the highest mortality rate from OC in Brazil was among those aged 60 to 69, followed by women aged 50 to 59. The average time between the onset of the first symptom and the start of treatment is approximately 3 years, mainly due to diffuse and nonspecific symptoms. From this, new biomarkers have been evaluated in an attempt to improve early diagnosis of OC. So far, studies have investigated the potential biomarker of RNAs, however, additional validation steps are needed before application can be possible, considering that the ideal tumor marker should reflect tumor growth and metastasis with quantitative relation, as well as having high sensitivity and high specificity. Furthermore, the continuous development of imaging techniques has the potential to significantly improve the detection of smaller lesions associated with OC. This includes advances in the accuracy and sensitivity of transvaginal ultrasound, as well as the development of other imaging modalities. Early detection of OC remains a challenge also due to personal issues of access and healthcare seeking, racial and ethnic disparities, absence or poor perception of early symptoms, and nonspecific symptoms in advanced stages, which are mistakenly diagnosed as gastrointestinal diseases and gynecological issues. **CONCLUSION:** The lack of efficient screening methods for the at-risk population contributes to the high mortality rate, as when screened, CA-125 does not positively impact prognosis. However, despite technological advances, transvaginal ultrasound and CA-125 remain widely used diagnostic methods, which is a determining factor for the persistence of the late diagnosis scenario of ovarian cancer.

Keywords: Ovarian cancer. Late diagnosis. Screening. Symptomatology.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de ovário (CO) é o mais letal dentre os cânceres ginecológicos, afetando mulheres principalmente após a menopausa¹. O prognóstico é intimamente relacionado ao estágio de diagnóstico, uma vez que, 5 anos após o diagnóstico, a taxa de sobrevivência no estágio I ou II é maior do que 70%, e que nos estágios III ou IV, essa taxa varia entre 20 e 40%². Além disso, cerca de 58% dos cânceres de ovário são metastáticos no momento do diagnóstico³. Ainda que não seja o tumor mais incidente em mulheres, o câncer de ovário é um dos com maior mortalidade dentre os cânceres ginecológicos – Tabela 1 e 2⁴.

Tabela 1 - Incidência estimada conforme a localização primária do tumor em mulheres no Brasil, em 2023

Localização Primária	Casos Novos	%
Mama Feminina	73.610	30,1
Cólon e Reto	23.660	9,7
Colo do útero	17.010	7,0
Traqueia, Brônquio e Pulmão	14.540	6,0
Glândula Tireóide	14.160	5,4
Estômago	8.140	3,3
Corpo do útero	7.840	3,2
Ovário	7.310	3,0
Pâncreas	5.690	2,3
Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	244.160	100,0
Todas as Neoplasias	362.730	

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023

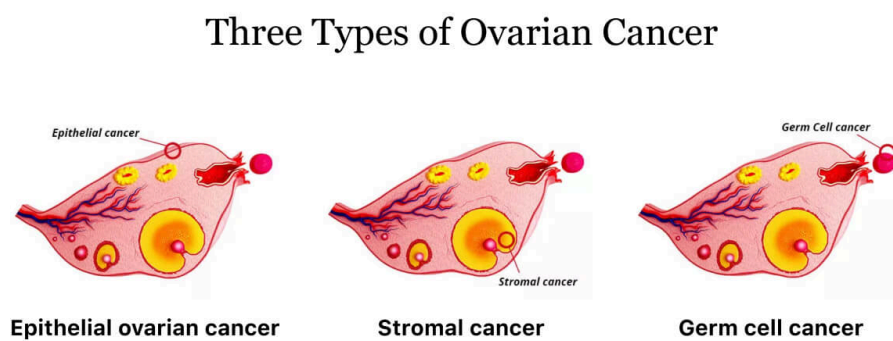
Tabela 2 - Mortalidade estimada conforme a localização primária do tumor em mulheres no Brasil, em 2021.

Localização Primária	Óbitos	%
Mama Feminina	18.139	16,4
Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.977	11,7
Cólon e Reto	10.598	9,6
Colo do útero	6.606	6,0
Pâncreas	6.022	5,4
Estômago	5.252	4,7
Sistema Nervoso Central	4.567	4,1
Fígado e Vias biliares intra-hepáticas	4.535	4,1
Ovário	4.037	3,6
Leucemias	3.123	2,8
Todas as neoplasias	110.910	100,00

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023

Os cânceres ovarianos podem ser classificados em três categorias predominantes: epiteliais, de células germinativas e estromais do cordão sexual⁵ - Figura 1⁶.

Figura 1 - Categorias de câncer de ovário e sua localização



Fonte: Ovarian Cancer Health Guide, 2024

O estadiamento do câncer de ovário é feito baseando-se na área de confinamento ou não do tumor, sendo estágio I quando confinado nos ovários, estágio II quando confinado na pélvis e estágios III e IV caso vá além da pelve⁷.

Esse câncer tem início incidioso, sendo geralmente assintomático, porém em estágios mais avançados, as pacientes podem apresentar massa abdominal, distensão abdominal, sintomas gastrointestinais e relacionados a compressão ou infiltração do tumor⁸. Os fatores de risco mais influentes nesses casos são o envelhecimento e histórico familiar de câncer de ovário e mamas, sendo que as pacientes que tiverem os sintomas citados, devem ser submetidas a ultrassonografia transvaginal, exame físico e cálculo dos biomarcadores da doença¹.

Enquanto a maior incidência do CO foi registrada no norte da Europa e Estados Unidos, a menor foi registrada no Japão, em 2012. Já em 2018, a incidência global foi de 6,6 para 100.000 e a mortalidade de 3,9⁹. Aproximadamente 80% das pacientes irão ter recorrência da doença após 3 anos, sendo que um estudo analisou que a sobrevivência destas é em média 21,4 meses¹⁰. O CO é mais prevalente em mulheres caucasianas (12 para 100.000) e menos prevalente em mulheres asiáticas (9,2 para 100.00), porém a maior mortalidade ocorre em populações afrodescendentes⁹.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica os carcinomas ovarianos epiteliais em diversas categorias morfológicas, de acordo com o tipo de célula: carcinoma seroso (CS), que é dividido em baixo e alto grau, carcinoma mucinoso (CM), carcinoma endometriode (CE), carcinoma de células claras (CCC), tumor de Brenner, misto e indiferenciado¹¹. A ocorrência de um câncer é relacionada a uma expressão genética anormal sendo que no caso do câncer de ovário, predominam os genes BRCA1 e BRCA2, PTEN, MLH1 e MLH2¹². Acredita-se que cerca de 90% dos cânceres de ovário originam-se do epitélio do ovário, enquanto o resto origina-se das tubas uterinas¹³. Além disso, os fatores de risco para o câncer de ovário variam de acordo com os aspectos histológicos, com heterogeneidade nas associações com a quantidade de gestações, laqueadura tubária, tabagismo e uso de hormônios da menopausa¹⁴.

O biomarcador Antígeno de Câncer (CA-125), descoberto há aproximadamente 40 anos atrás, é considerado o melhor e mais utilizado marcador tumoral de CO, sendo elevado em pacientes com câncer de ovário avançado^{8,15,16}. Porém, essa glicoproteína, que é geralmente utilizada em diagnóstico de lesões

ovarianas, possui baixa sensibilidade em estágios iniciais do câncer de ovário, sendo elevado em apenas cerca de 23% a 50% dos cânceres de ovário em estágio I¹⁵. A ultrassonografia transvaginal também pode ser utilizada para observar a morfologia do ovário, até certo ponto podendo indicar a malignidade do CO⁸. A Proteína Epididimal Humana 4 (HE4), que é demasiadamente expressa na doença, foi desenvolvida para melhorar a especificidade para carcinomas ovarianos, principalmente o endometrióide¹⁵.

No que tange o tratamento desse tumor, a principal via é a cirúrgica. Em casos de estadiamento I há a possibilidade de cura, porém, na maior parte dos casos, a cirurgia é utilizada para a citorredução e estadiamento do tumor. Além disso, também há a chance de preservação do útero e do ovário contralateral em casos de salpingo-ovariectomia¹.

Apesar de os tratamentos cirúrgicos, quimioterapias, radioterapias, terapia alvo e outras tecnologias terem avançado, a taxa de sobrevivência ainda é muito baixa⁷. A maioria das pacientes desenvolve resistência à quimioterapia após algumas sessões, além de que com o decorrer da evolução da doença há mutações somáticas, alterações de expressões genéticas e mudanças epigenéticas, dificultando o estudo dessa evolução¹⁷.

Dessa maneira, os objetivo desse estudo foi determinar os fatores que influenciam o diagnóstico tardio do câncer de ovário, apontando métodos diagnósticos capazes de diagnosticar precocemente mulheres assintomáticas com câncer de ovário.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

a. Delineamento

Trata-se de uma revisão da literatura.

b. Estratégia PICO

Pessoas e/ou problema - Mulheres de todas as faixas etárias com diagnóstico de câncer de ovário.

Interesse - Diagnóstico tardio.

Contexto – indiferente.

c. Descritores em saúde

Foram usados os descritores em saúde: *Ovarian, Cancer, Diagnosis e Ovarian Cancer*.

d. Estratégia de busca

((*Ovarian AND (Cancer)*) OR (*Ovarian Cancer*) AND (*Diagnosis*)).

e. Critérios de inclusão

● Tipos de estudos

Foram incluídos estudos (ensaios clínicos, ensaios pictóricos, revisões de literatura, relatos de casos, entre outros), que abordavam o tema, que continham imagens de métodos diagnósticos, que estavam de acordo com o objetivo da pesquisa e que estavam disponíveis online em texto completo.

● Bases de dados

As bases de dados foram *MEDLINE* via *PubMed* e *LILACS* via *BIREME, Scielo*.

● Período de publicação

Foram selecionados estudos publicados de 2014 a 2024.

● Idiomas

Inglês, espanhol e português.

f. Coleta de Dados

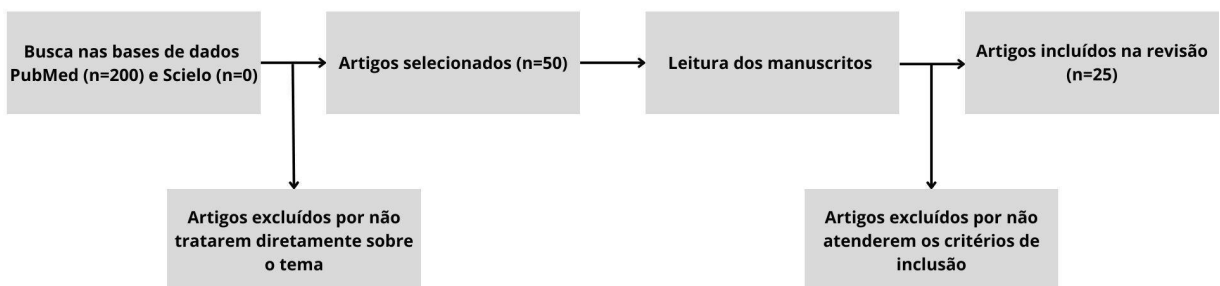
A coleta de dados seguiu a seguinte premissa:

- a) Leitura exploratória de todo o material selecionado (leitura rápida que objetiva verificar se a obra consultada é de interesse para a pesquisa);
- b) Leitura seletiva (leitura mais aprofundada das partes que realmente interessam do artigo científico);
- c) Análise, compreensão dos resultados e registro das informações extraídas das fontes em instrumento específico (autores e ano), bem como cópia das imagens, das legendas e dados relevantes relacionados aos casos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca de artigos resultou em 200 artigos identificados na base de dados Pubmed. Após uma análise inicial, 150 foram excluídos por não tratarem diretamente sobre o tema em questão e após a leitura dos manuscritos, outros 25 foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão, restando 25 artigos a analisar e serem compreendidos na revisão - Figura 1.

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos artigos



Dentre os cânceres ovarianos, classificados como epiteliais, de células germinativas e estromais do cordão sexual, o subtipo epitelial é o mais comum (90%), que se inicia nas células de revestimento da parte externa dos ovários⁵. Esse tipo de câncer se divide de acordo com subtipos histológicos em serosos de alto grau, os mais prevalentes (80%) e de pior prognóstico, seroso de baixo grau, endometriode, de células claras e mucinosos⁴.

Os tumores de células germinativas são raros, representando apenas 3% de todos os casos de câncer de ovário. É derivado de células germinativas primordiais, que são as células que dão origem aos óvulos. Geralmente são diagnosticados em uma idade jovem, com a idade média entre 10 e 30 anos. Apresentam crescimento rápido e respondem muito bem à quimioterapia, o que os caracteriza como tumores de bom prognóstico⁵.

Os tumores do estroma de cordão sexual são tumores raros do ovário, abrangendo menos de 2% de todos os cânceres ovarianos primários que se originam no estroma ou nos cordões sexuais⁴. Raramente são malignos, sendo mais prevalentes em mulheres afro-americanas em comparação com mulheres brancas, e a idade média de diagnóstico é em torno dos 50 anos⁵.

Um modelo dualístico foi proposto para classificar os tumores epiteliais de ovário em 2 grupos, tipo I e tipo II, que progridem ao longo de 2 vias tumorigênicas diferentes. Juntamente com os dados moleculares, características clinicopatológicas foram integradas. Os tumores epiteliais de ovário do tipo I, que incluem os carcinomas serosos de baixo grau (LGSC), os carcinomas endometrioides, os carcinomas mucinosos e os carcinomas de células claras, são geralmente considerados tumores de baixo grau e altamente diferenciados¹¹. São considerados causados por ciclos contínuos de ovulação, inflamação e endometriose e geralmente têm um desfecho favorável⁵.

Por outro lado, os carcinomas epiteliais ovarianos do tipo II, como os carcinomas serosos de alto grau (HGSC), exibem mutações em oncogenes supressores de tumores como o BRCA e o p53. Eles tendem a ser diagnosticados em estágios avançados da doença, exibem um comportamento mais agressivo e têm uma tendência a se disseminar rapidamente¹¹. É fundamental destacar que esta é a apresentação mais frequente da doença, comumente respondendo de forma desfavorável às abordagens terapêuticas convencionais. Isso resulta em até 80% de todas as mortes atribuídas ao câncer de ovário¹⁸. Os tipos de câncer de ovário, ressaltando sua origem, grau de malignidade e faixa etária são diversos^{5,19} – Tabela 3. Além disso, entre 2011 e 2021, a maior taxa de mortalidade por câncer de ovário no Brasil foi entre mulheres de 60 a 69 anos, seguido pelas mulheres de 50 a 59 anos – Tabela 4⁴.

Tabela 3 - Classificação histopatológica, origem, de malignidade e faixa etária média dos cânceres de ovário.

Tipo de câncer	Origem	Malignidade	Faixa Etária
HGSC	Possivelmente tuba uterina	70-80%	> 40 anos
LGSC	Ovário	10-15%	50 anos
Endometrióide	Endométrio	10%	40-60 anos

Mucinoso	Possivelmente endométrio	10%	40-70 anos
Células claras	Superfície Ovariana	5%-10%	40-50 anos
Células germinativas	Células germinativas no ovário	30%	10-30 anos
Estromal de cordão sexual	Células do cordão sexual	8%	20-40

Tabela 4 - Taxa de mortalidade por câncer de ovário em mulheres no Brasil, entre 2011 e 2021.

Faixa etária	Número de óbito	% Óbito
00 a 09	0	0
10 a 14	66	0,16
15 a 19	170	0,42
20 a 29	667	1,66
30 a 39	1655	4,13
40 a 49	4705	11,75
50 a 59	8841	22,09
60 a 69	10300	25,74
70 a 79	8236	20,58
80 ou mais	5365	13,40
Idade ignorada	5	0,01
Total	40.010	100%

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023

O tempo médio entre o surgimento do primeiro sintoma e o início do tratamento é de aproximadamente 3 anos, sendo que os intervalos de avaliação e a busca por ajuda são os principais fatores que contribuem para o diagnóstico tardio do câncer de ovário²⁰. Isso ocorre devido a várias razões, sendo a principal delas a sintomatologia difusa e inespecífica que dificulta o reconhecimento imediato da gravidade da doença²¹. Apesar de o rastreamento dos genes BRCA1 e BRCA2 estar

disponível desde 1995, menos do que 4% de todos os casos de câncer de ovário são preveníveis atualmente²².

Um estudo de caso-controle realizou uma análise de um índice de sintomas composto por seis elementos e constatou que a presença de qualquer um dos sintomas, como dor pélvica, dor abdominal, aumento do tamanho abdominal, distensão abdominal, dificuldade para comer ou saciedade precoce, durante pelo menos 12 dias por mês nos últimos 12 meses teve uma sensibilidade baixa, atingindo 56,7% na detecção da doença em seus estágios iniciais. Por outro lado, esse índice apresentou uma sensibilidade mais elevada, chegando a 79,5%, na identificação da doença em estágios avançados. A especificidade chegou a 90% para mulheres com 50 anos ou mais¹. Sintomas como dor abdominal, dor pélvica e inchaço abdominal são considerados de maior relevância do que os sintomas gastrointestinais e, além disso, fadiga, insônia e disfunção sexual não são reportados pelas pacientes a seus médicos ou muitas vezes não são documentadas no prontuário²³. Esses sintomas são inespecíficos e podem se sobrepor aos de outras condições gastrointestinais, urológicas ou não relacionadas⁹. Na maior parte dos casos, observa-se sintomas como a dor pélvica e abdominal, 80% a 90%, porém a perda de peso, por exemplo, assim como a fadiga e a dispareunia, aparecem em cerca de 20-30% - Tabela 5¹.

Tabela 5 - Principais sintomas do câncer de ovário.

Sintoma	Prevalência
Dor abdominal/pélvica	80%-90%
Distensão abdominal	70%-80%
Mudanças no hábito intestinal	40%-60%
Saciedade Precoce	30%-40%
Fadiga	20%-30%
Urgência miccional e polaciúria	20%-30%
Dispareunia	20%-30%
Perda de peso	20-30%

Outros fatores que postergam a busca por ajuda médica são: percepções sobre a saúde e o envelhecimento, uma vez que as pacientes podem minimizar a seriedade dos sintomas, atribuindo-os ao envelhecimento natural ou a outras questões de saúde; estratégias de evasão para lidar com o problema, há um caráter evitativo ao encarar a possibilidade de uma doença grave; desconforto em relação aos sintomas e preocupações acerca do julgamento dos profissionais de saúde. É possível enfatizar também o acesso aos cuidados, incluindo o acesso financeiro, como fundamental para um diagnóstico oportuno²². Um estudo demonstrou que o tempo para diagnóstico se diferenciou significativamente de acordo com a raça e etnicidade da paciente, refletindo as disparidades étnicas e a barreira racial do câncer de ovário nos Estados Unidos²⁴. Além disso, uma vez que apenas 10% a 12% dos casos têm influência genética, a maioria das mulheres não têm história familiar relevante¹.

Certos atrasos no diagnóstico são frequentes, não importando a especialidade do profissional de saúde inicialmente consultado. Como ilustração, uma pesquisa que utilizou dados do Medicare para investigar os fatores que afetam o período até o diagnóstico do câncer de ovário estimou que cerca de 30% das pessoas no estudo consultaram mais de quatro especialistas antes de receberem o diagnóstico²². Um estudo norte americano retrospectivo populacional observou que ver mais médicos é diretamente associado ao diagnóstico tardio do CO²⁴.

Ademais, não existe uma triagem eficaz para o diagnóstico precoce do câncer de ovário. A ultrassonografia transvaginal (TVS) e o marcador proteico CA-125 são as ferramentas mais utilizadas para rastreamento do câncer de ovário, mas não são suficientes para rastreio geral. O estudo *PLCO Screening Trial* envolveu mais de 70.000 mulheres pós-menopáusicas e não mostrou benefícios significativos do rastreio com CA-125 e TVS, resultando em cirurgias desnecessárias e complicações⁷.

O grupo Internacional de análise de tumor ovariano (IOTA), desenvolveu um modelo de descrição e classificação para averiguar o risco de malignidade de tumores de ovário, tendo uma sensibilidade e especificidade de 90,2% e 92,9%, respectivamente²⁵. Recentemente, uma de suas variáveis, o modelo de avaliação de

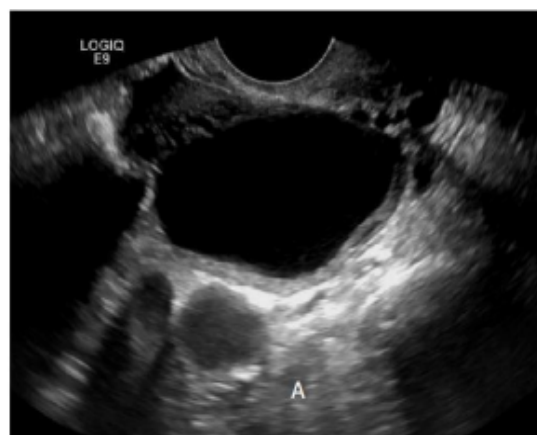
diferentes neoplasias de anexos (ADNEX), o qual produz uma caracterização mais detalhada de massas anexiais, mostrou-se útil na diferenciação entre tumor maligno e benigno baseados em achados de ultrassom numa série de 93 mulheres pós-menopausa com tumor de ovário²⁵. Neste caso, são levados em consideração idade da paciente, nível do CA-125, tipo de centro para tratamento, histórico de câncer ovariano, diâmetro máximo da lesão, proporção do tecido sólido, mais de 10 lóculos de cisto, número de projeções papilares, sombras acústicas e ascite²⁵⁻²⁷. Além disso, com tais dados, é possível diferenciar entre os 4 tipos do tumor: Limítrofe, Invasivo de estágio I, Invasivo de Estágio II-IV e Tumor Metastático Secundário.²⁵⁻²⁸ – Tabela 6.

Tabela 6 – Ultrassonografia transvaginal, tumores de ovário, padrões morfológicos e malignidade

Tumores Ovarianos	Padrões morfológicos	Porcentagem de Malignidade (%)	Classificação
Cisto Unilocular	Compartimento único, com septo incompleto ou elemento sólido <3mm	0,3-1,1	0,6% Limítrofe
Cisto Unilocular com elemento sólido	Componente sólido > 3mm em altura, incluindo projeções papilares	2-35	20,6% Limítrofe 14,7% Invasivo de Estágio I
Cisto Multilocular	Tumor com ao menos um septo completo	8-10,3	22,1% Limítrofe
Cisto Multilocular com componente sólido	Tumor com ao menos um septo completo com um componente sólido >3mm em altura	36-43	59,3% Limítrofe 61,1% Invasivo de Estágio I 37,5% Invasivo de Estágio II-IV 28,6% Metastático Secundário
Tumor ovariano sólido	80% do tumor composto por elementos sólidos em dois planos	39	27,8% Invasivo de Estágio I 55,4% Invasivo de Estágio II-IV 64,3% Metastático Secundário

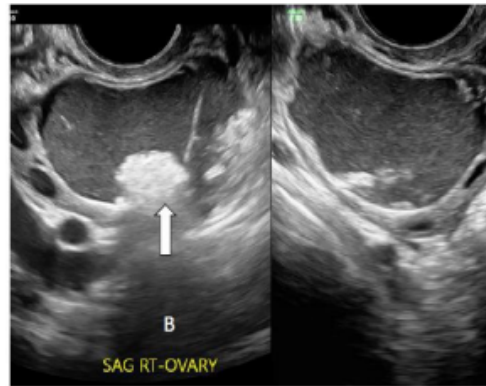
O padrão de reconhecimento para a abordagem baseado nas imagens de ultrassonografia, sendo que para uma melhor visualização o transdutor deve ser introduzido na vagina, sendo o ultrassom transvaginal, e Doppler da vascularidade é o padrão ouro da estratégia de averiguação do risco de malignidade do tumor de ovário^{13,25}. Ele é classificado em cinco grupos: cisto unilocular, cisto sólido unilocular, cisto multilocular, cisto multilocular sólido e tumor ovariano sólido - Figuras 3 a 7²⁵. Tal procedimento, quando praticado por ultrassonografistas experientes têm sensibilidade de 96% na avaliação do tumor ovariano²⁵. Além disso, em 2020, foi publicado pelo Colégio Americano de Radiologia o sistema de relatório de dados de anexos ovarianos (O-RADS), que unificou as terminologias ultrassonográficas e estratifica o risco de malignidade de massas anexas do câncer de ovário^{27,29}. Tal modelo é dividido em 6 categorias: O-RADS 0, que classifica como exame incompleto; O-RADS 1, para exame normal; O-RADS 2 para achados provavelmente benignos, com menos de 1% de chance de malignidade; O-RADS 3, para achados com risco de malignidade entre 1 e 10%; O-RADS 4, para achados com risco intermediário de malignidade, entre 10 e 50%; e O-RADS 5, com alto risco de malignidade, acima de 50%²⁷. Entretanto, a maioria destes ultrassons são classificados entre O-RADS III-IV, por conta das complexas manifestações das lesões anexas, sendo que o alcance de malignidade entre os intervalos desse método é extenso, resultando em baixa acurácia e muitos diagnósticos falso positivos²⁹.

Figura 3 – Ultrassonografia de cisto unilocular



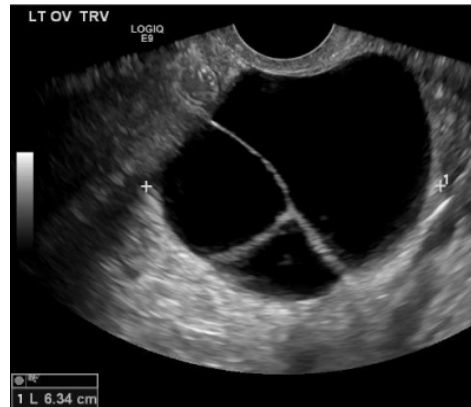
Fonte: SHETTY, 2019

Figura 4 – Ultrassonografia de cisto unilocular com massa sólida



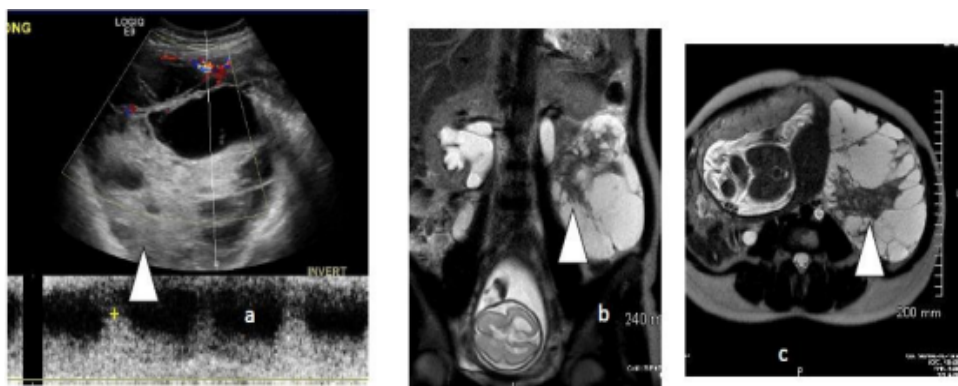
Fonte: SHETTY, 2019

Figura 5 – Ultrassonografia de Cisto Multilocular sem componente sólido, tumor cístico com septações completas



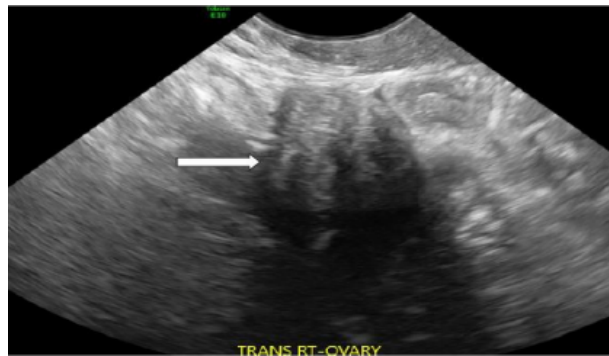
Fonte: SHETTY, 2019

Figura 6 – Ultrassonografia e ressonância magnética coronal em T2 e axial de massa cística com componente sólido



Fonte: SHETTY, 2019

Figura 7 – Ultrassonografia de tumor sólido com áreas de sombra acústica, fibroma



Fonte: SHETTY, 2019

O CA 125, uma glicoproteína associada à membrana celular, produzida pelo gene MUC16, é tradicionalmente utilizado como biomarcador de lesões ovarianas¹⁸. No entanto, a eficácia desse biomarcador depende do estágio da doença e do risco do paciente. Ele tende a estar elevado em cerca de 80% dos casos de câncer de ovário, mas apenas em 50% dos casos em estágio inicial¹. Além disso, aproximadamente 20% dos cânceres de ovários não expressam o CA-125 e não há redução significativa na mortalidade quando há uso dele como método diagnóstico^{17,22}. Pode haver resultados elevados em condições benignas, como endometriose, miomas, doenças pélvicas inflamatórias e cânceres não ovarianos com disseminação peritoneal¹.

A partir disso, devido a baixa especificidade do CA-125 e aos níveis aumentados observados em diferentes situações fisiológicas, ele não é considerado um biomarcador diferenciador muito bom para tumores ovarianos. Por essa razão, novos biomarcadores têm sido avaliados na tentativa de melhorar o diagnóstico precoce do câncer de ovário¹⁸. Nesse contexto, os microRNAs (miRNAs) surgem como candidatos promissores devido à sua capacidade de regular a expressão gênica e sua presença em fluidos corporais, como sangue e urina. Os miRNAs apresentam várias vantagens em relação às proteínas como biomarcadores, incluindo estabilidade em diferentes condições e a capacidade de refletir diretamente os processos biológicos subjacentes³⁰.

Até o momento, os estudos que investigam o potencial biomarcador dos RNAs circulantes para a detecção precoce do câncer de ovário são de natureza exploratória e identificam níveis alterados de RNAs circulantes em pacientes com

câncer de ovário versus um grupo de controle. Setenta e cinco marcadores de RNA foram relatados em biofluidos humanos como potenciais biomarcadores para o diagnóstico precoce do câncer de ovário. Os biomarcadores de RNA candidatos que foram mais elevados em biofluidos de pacientes com câncer de ovário em comparação com amostras de controle em pelo menos dois estudos independentes incluem miR-21, a família miR-200, miR-205, miR-10a e miR-346³¹.

Contudo, são necessárias etapas adicionais de validação para todos os marcadores antes que a aplicação em ambiente clínico seja possível. Esses testes não demonstraram validade analítica, validade clínica e utilidade clínica. A validação analítica descreve a precisão e a confiabilidade com que o teste mede o(s) marcador(es) de interesse na amostra do paciente. A validação clínica avalia se o biomarcador pode distinguir pacientes com câncer de ovário de todos os outros indivíduos sem câncer de ovário. A utilidade clínica descreve a probabilidade de um teste de biomarcador permitir que os médicos tomem decisões que, em última análise, reduzam a morbidade e a mortalidade^{30,18}.

O marcador tumoral ideal deve refletir o crescimento tumoral e a metástase com relação quantitativa. Deve ter alta sensibilidade e alta especificidade. Deve ser não invasivo, reprodutível, de baixo custo e de fácil aceitação. Portanto, o diagnóstico precoce do câncer de ovário ainda precisa ser mais explorado⁸. Além disso, o contínuo desenvolvimento de técnicas de imagem tem o potencial de melhorar significativamente a detecção de lesões menores associadas ao câncer de ovário. Isso inclui avanços na precisão e sensibilidade da ultrassonografia transvaginal, bem como o desenvolvimento de outras modalidades de imagem, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada. Os progressos na identificação de biomarcadores moleculares oferecem novas oportunidades para diagnóstico e tratamento mais personalizado, fornecendo informações específicas sobre a biologia do tumor e sua resposta ao tratamento^{7,32}.

A identificação de 75 biomarcadores de RNA em fluidos humanos representa um avanço significativo na busca por métodos de diagnóstico precoce do câncer de ovário. Esses biomarcadores têm o potencial de fornecer informações valiosas sobre a presença e a progressão da doença, oferecendo novas perspectivas para o

manejo clínico do câncer de ovário. Em suma, esses avanços destacam a importância da pesquisa contínua e do desenvolvimento de novas abordagens diagnósticas e terapêuticas para melhorar o manejo do câncer de ovário, visando melhores resultados clínicos e qualidade de vida para as pacientes³⁰.

A detecção precoce do câncer de ovário continua sendo um desafio significativo devido a questões pessoais de acesso e procura do sistema de saúde, raciais e étnicas, ausência ou má percepção de sintomatologia precoce e sintomas inespecíficos em estágios avançados, que erroneamente são diagnosticados como doenças gastrointestinais e questões ginecológicas.

4. CONCLUSÃO

A inexistência de métodos eficientes de rastreio da doença para a população de risco contribui para a alta taxa de mortalidade, uma vez que quando rastreado, o CA-125 não impacta positivamente no prognóstico. Por isso, há uma grande busca por novos biomarcadores e avanços em técnicas de imagem, na tentativa de oferecer um melhor prognóstico ao aumentar a eficácia do rastreamento. No entanto, apesar dos avanços, o USG transvaginal e o CA-125, independentes um do outro, continuam sendo os métodos diagnósticos amplamente utilizados, sendo esse um fator determinante para a permanência do cenário de diagnóstico tardio do câncer de ovário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and management of ovarian cancer. *American family physician*. 2016 jun; 93(11): 937-944. PMID: 27281838.
2. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *Journal of ovarian research*. 2019 mar; 12(1):28. DOI: 10.1186/s13048-019-0503-7
3. Hurwitz LM, Pinsky PF, Trabert B. General population screening for ovarian cancer. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2128-2130. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01061-8. Epub 2021 May 12. PMID: 33991478.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA [internet]. São Paulo; 2023. [acesso em 2024 mar 13]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>
5. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs*. 2019 Abr;35(2):151-156. doi: 10.1016/j.soncn.2019.02.001.
6. Ovarian Cancer Health Guide. Symptoms, Types & Treatment [Internet]. 2024. [acesso em 2024 abr 02]. Disponível: <https://www.drugwatch.com/health/cancer/ovarian-cancer/>
7. Elias KM, Guo J, Bast RC Jr. Early Detection of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 dez; 32(6):903-914. doi: 10.1016/j.hoc.2018.07.003.
8. Dong X, Men X, Zhang W, Lei P. Advances in tumor markers of ovarian cancer for early diagnosis. *Indian J Cancer*. 2014 Mar; 51. doi: 10.4103/0019-509X.154049.
9. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020 Aug;9(4):47. doi: 10.21037/cco-20-34. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32648448.
10. Bookman MA. Can we predict who lives long with ovarian cancer? *Cancer*. 2019 Dec 15;125 Suppl 24:4578-4581. doi: 10.1002/cncr.32474. PMID: 31967684.
11. Kossaï M, Leary A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):41-49. doi: 10.1159/000479006. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29020678.
12. Dong K, Zhang W, Cheng S, Shu W, Zhao R, Wang H. The Progress of the Specific and Rapid Genetic Detection Methods for Ovarian Cancer Diagnosis and Treatment. *Technol Cancer Res Treat*. 2022 Jan-Dec;21:15330338221114497. doi: 10.1177/15330338221114497. PMID: 36062718; PMCID: PMC9446467.
13. Acharya UR, Molinari F, Sree SV, Swapna G, Saba L, Guerriero S, et al. Ovarian tissue characterization in ultrasound: a review. *Technology in cancer research & treatment*. 2015;14(3):251-261. doi: 10.1177/1533034614547445.
14. Gaitskell K, Hermon C, Barnes I, Pirie K, Floud S, Green J, Beral V, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer survival by stage, histotype, and pre-diagnostic lifestyle factors, in the prospective UK Million Women Study. *Cancer*

Epidemiol. 2022 Feb;76:102074. doi: 10.1016/j.canep.2021.102074. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34942490; PMCID: PMC8785125.

15. Zhang M, Cheng S, Jin Y, Zhao Y, Wang Y. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021 Apr;1875(2):188503. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188503. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33421585.

16. Gloss BS, Samimi G. Epigenetic biomarkers in epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett*. 2014 Jan 28;342(2):257-63. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.036. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22245949.

17. Erol A, Niemira M, Krętowski AJ. Novel Approaches in Ovarian Cancer Research against Heterogeneity, Late Diagnosis, Drug Resistance, and Transcoelomic Metastases. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 29;20(11):2649. doi: 10.3390/ijms20112649. PMID: 31146417; PMCID: PMC6600293.

18. Davies M, Davey MG, Miller N. The Potential of MicroRNAs as Clinical Biomarkers to Aid Ovarian Cancer Diagnosis and Treatment. *Genes (Basel)*. 2022 Nov 7;13(11):2054. doi: 10.3390/genes13112054. PMID: 36360295; PMCID: PMC9690044.

19. Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C. Pathobiology of ovarian carcinomas. *Chin J Cancer*. 2015 Jan;34(1):50-5. doi: 10.5732/cjc.014.10273. PMID: 25556618; PMCID: PMC4302089.

20. Lawson-Michod KA, Watt MH, Grieshober L, Green SE, Karabegovic L, Derzon S, et al. Pathways to ovarian cancer diagnosis: a qualitative study. *BMC Womens Health*. 2022 Nov;22(1):430. doi: 10.1186/s12905-022-02016-1.

21. Walker M, Sobel M. Diagnosing ovarian cancer. *CMAJ*. 2018 Oct 22;190(42):E1259. doi: 10.1503/cmaj.180499.

22. Sopik V, Rosen B, Giannakeas V, Narod SA. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part III. Prospects for the future. *Gynecol Oncol*. 2015 Sep;138(3):757-61. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.06.019. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26086565.

23. Mahoney DE, Pierce JD. Ovarian Cancer Symptom Clusters: Use of the NIH Symptom Science Model for Precision in Symptom Recognition and Management. *Clin J Oncol Nurs*. 2022 set;26(5):533-542. doi: 10.1188/22.CJON.533-542. PMID: 36108208; PMCID: PMC9951395.

24. Huepenbecker SP, Sun CC, Fu S, Zhao H, Primm K, Giordano SH, et al. Factors impacting the time to ovarian cancer diagnosis based on classic symptom presentation in the United States. *Cancer*. 2021 Nov 15;127(22):4151-4160. doi: 10.1002/cncr.33829. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34347287; PMCID: PMC8556293.

25. Shetty M. (2019, August). Imaging and differential diagnosis of ovarian cancer. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2019 ago;40(4):302-318. doi: 10.1053/j.sult.2019.04.002.

26. Barreñada L, Ledger A, Dhiman P, Collins G, Wynants L, Verbakel JY, et al. ADNEX risk prediction model for diagnosis of ovarian cancer: systematic review and

meta-analysis of external validation studies. *BMJ Med.* 2024 Feb;3(1):e000817. doi: 10.1136/bmjmed-2023-000817.

27. Filiz AA, Kahyaoglu S, Atalay CR. Comparison of International Ovarian Tumor Analysis ADNEX model and Ovarian-Adnexal Reporting and Data System with final histological diagnosis in adnexal masses: a retrospective study. *Obstet Gynecol Sci.* 2024 Jan;67(1):86-93. doi: 10.5468/ogs.23061.

28. Van Calster B, Van Hoorde K, Froyman W, Kaijser J, Wynants L, Landolfo C, et al. Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal tumors. *Facts Views Vis Obgyn.* 2015;7(1):32-41.

29. Wu Y, Miao K, Wang T, Xu C, Yao J, Dong X. Prediction model of adnexal masses with complex ultrasound morphology. *Front Med (Lausanne).* 2023 Dez;10:1284495. doi: 10.3389/fmed.2023.1284495.

30. Berner K, Hirschfeld M, Weiß D, Rücker G, Asberger J, Ritter A, et al. Evaluation of circulating microRNAs as non-invasive biomarkers in the diagnosis of ovarian cancer: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Jul;306(1):151-163. doi: 10.1007/s00404-021-06287-1. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34889994; PMCID: PMC9300512.

31. Hulstaert E, Morlion A, Levanon K, Vandesompele J, Mestdagh P. Candidate RNA biomarkers in biofluids for early diagnosis of ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2021 Feb;160(2):633-642. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.11.018. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33257015.

32. Engelberth SA, Hempel N, Bergkvist M. Development of nanoscale approaches for ovarian cancer therapeutics and diagnostics. *Crit Rev Oncog.* 2014;19(3-4):281-315. doi: 10.1615/critrevoncog.2014011455. PMID: 25271436; PMCID: PMC4183979.