

**MARIANA CAMARGO GUIMARÃES FORGHIERI**

**Análise dos níveis séricos da proteína de choque térmico  
27 quilodáltons (HSP27) em mulheres com massas anexiais  
benignas e malignas**

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências

Programa de Obstetrícia e  
Ginecologia  
Orientadora: Prof. Dra. Iara Moreno  
Linhares

**São Paulo**

**2023**

**MARIANA CAMARGO GUIMARÃES FORGHIERI**

**Análise dos níveis séricos da proteína de choque térmico  
27 quilodáltons (HSP27) em mulheres com massas anexiais  
benignas e malignas**

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências

Programa de Obstetrícia e  
Ginecologia  
Orientadora: Prof. Dra. Iara Moreno  
Linhares

**São Paulo**

**2023**

### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Forghieri, Mariana Camargo Guimarães

Análise dos Níveis Séricos da proteína de choque térmico 27 quilodáltons (HSP27) em mulheres com massas anexiais benignas e malignas / Mariana Camargo Guimarães Forghieri. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Iara Moreno Linhares.

Descritores: 1. Proteínas de choque térmico 2. Carcinogênese  
3. Neoplasias de ovário 4. Antígeno CA-125 5. Proteínas de choque térmico  
HSP27

USP/FM/DBD-448/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## ***Dedicatória***

---

**À minha família. Meus pais, Cláudia e Roméro**, por todo o amor e dedicação. **À madrinha Sandra e tias Maria Luiza e Rita (in memorian)**, por trazerem leveza à minha vida. Ao **Diogo**, meu marido, por ser meu companheiro em todos os momentos e meus filhos **Davi e Maitê**, que me inspiram a evoluir.

À Profa. Dra. Iara Moreno Linhares, sempre disponível, que me fez mudar a visão da Ginecologia. Serei eternamente grata pela oportunidade de acompanhá-la e desenvolver este estudo.

# ***Agradecimentos***

---

Meus sinceros agradecimentos ao **Prof. Dr. Steven S. Witkin**, por dividir seus conhecimentos e pela magnífica oportunidade de participar deste estudo.

Ao **Prof. Dr. Edmund Chada Baracat**, Professor Titular da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade concedida.

Ao **Prof. Dr. Ronaldo Lúcio Rangel Costa**, por ter acreditado em meu trabalho e pela honra de fazer parte de sua renomada equipe.

Aos **Residentes, Preceptores e amigos do Departamento de Ginecologia do IBCC Oncologia**, pelo incentivo e ajuda para que este estudo se concretizasse e, sobretudo, pela alegria e estímulo que agregam à minha vida.

À **Dra. Alayne Domingues Yamada, Dra. Adriana do Nascimento Martins, Dra. Rossana Verónica Mendoza López, Dra. Lilian Arruda** e todos do Núcleo de Pesquisa Clínica do IBCC Oncologia, pelo trabalho impecável e disponibilidade.

À **Profa. Dra. Tania Regina Tozeto Mendoza e equipe do Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da FMUSP** pelo auxílio nas amostras.

Aos **Prof. Dr. Jesus Paula Carvalho, Prof. Dr. Sérgio Mancini Nicolau e Prof. Dr. José Maria Soares Junior**, pela valiosa apreciação desta pesquisa quando apresentada para Exame de Qualificação.

A todos os colaboradores e Equipe de Enfermagem do **Setor de Imunologia, Genética e Infecções do Trato Reprodutivo da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas da FMUSP** e do **IBCC Oncologia** pela ajuda e companheirismo todos estes anos.

Às secretárias da Pós-Graduação, **Sra. Lucinda Cristina Pereira e Sra. Cláudia Vieira**, pela disponibilidade e assessoria prestimosa.

Às **pacientes**, razão deste estudo, minha eterna gratidão.

*"Só se pode alcançar um grande  
êxito quando nos mantemos fiéis a  
nós mesmos."*

*Nietzsche*

## ***Normatização Adotada***

---

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Fredd, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aração, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviação dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	<b>12</b>
<b>ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	<b>13</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
1.1 Epidemiologia do Câncer de Ovário .....	17
1.2 Origem das Massas Anexiais.....	19
1.2 Diagnóstico das Massas Anexiais.....	22
1.3 Abordagem Cirúrgica das Massas Anexiais .....	26
1.4 Proteínas de Choque Térmico .....	28
1.5 Proteínas de Choque Térmico e Carcinogênese .....	30
1.5.1 Proteína de Choque Térmico HSP27 e Carcinogênese .....	33
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>38</b>
2.1 Objetivo Geral .....	38
2.2 Objetivos Específicos .....	38
2.2.1 Nos tumores benignos relacionar a HSP27 com: .....	38
2.2.2. Nos tumores malignos, relacionar a HSP27 com: .....	38
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>40</b>
3.1 Desenho do Estudo.....	40
3.2 Pacientes .....	40
3.2.1 Critérios de Inclusão .....	40
3.2.2 Critérios de Exclusão .....	40
3.3 Locais de Realização do Estudo.....	41
3.4 Procedimentos do Estudo .....	41
3.4.1 Triagem e Elegibilidade das Pacientes .....	41
3.4.2 Processo de Obtenção do Termo de Consentimento Informado.....	42
3.4.3 Visita Inicial .....	42
3.4.4 Procedimento Cirúrgico.....	42
3.4.5 Exame Anatomopatológico .....	43
3.4.6 Visita Pós-Cirúrgica.....	43



3.4.7 Fluxograma do Estudo .....	43
3.5 Ensaio Laboratoriais.....	44
3.5.1 Transporte do Material e Testagem das HSP27.....	44
3.6 Análise Estatística .....	45
3.6.1 Cálculo Amostral .....	45
3.6.2 Tratamento e Análise dos Dados.....	45
<b>4 ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>47</b>
4.1 Riscos e Benefícios.....	47
<b>5 INFRAESTRUTURA BÁSICA E DE APOIO.....</b>	<b>49</b>
5.1 Recursos Financeiros .....	49
<b>7 RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
<b>8 DISCUSSÃO .....</b>	<b>68</b>
<b>9 CONCLUSÕES .....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>80</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>82</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>91</b>

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação gráfica da estimativa de incidência e mortalidade por câncer em mulheres para 2018, segundo a Organização Mundial de Saúde .. 17
- Figura 2.** Incidência do câncer de ovário por país, todas as idades ..... 18
- Figura 3.** Mortalidade por câncer de ovário por país, todas as idades..... 18
- Figura 4.** Papel das HSPs 70 (A), hsp60 (B) e HSP27 (C) na carcinogênese. 32
- Figura 5.** Fluxograma do estudo.....43

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Características clínicas e hábitos nas pacientes com massas anexiais benignas e malignas: .....	53
<b>Tabela 2.</b> Antecedentes menstruais e obstétricos das pacientes com massas anexiais benignas e malignas: .....	54
<b>Tabela 3.</b> Antecedentes familiares de câncer em mulheres com massas anexiais benignas e malignas .....	55
<b>Tabela 4.</b> Sintomas relatados pelas pacientes nos grupos de massas anexiais benignas e malignas .....	56
<b>Tabela 5.</b> Características relacionadas com o tumor, marcadores tumorais, cirurgia e pós-operatório .....	58
<b>Tabela 6.</b> Anatomopatológico de massas anexiais benignas e malignas e presença ou não de endometriose associada.....	60
<b>Tabela 7.</b> Grupo de massas anexiais benignas com resultado anatomopatológico, valor da HSP27 e CA125.....	61
<b>Tabela 8.</b> Grupo de massas anexiais malignas com resultado anatomopatológico, valor da HSP27 e CA125.....	61
<b>Tabela 9.</b> Proteína de choque térmico 27kDa (HSP27) sérica nos grupos benigno (mulheres sem câncer de ovário) e maligno (mulheres com câncer de ovário). .....	62
<b>Tabela 10.</b> Valores da HSP27 de acordo com o resultado anatomopatológico. ....	63
<b>Tabela 11.</b> Correlação entre CA125 e HSP27.....	64
<b>Tabela 12.</b> HSP27 e presença de endometriose em tumores benignos e malignos. ....	65
<b>Tabela 13.</b> HSP 27 e presença de ascite em tumores malignos. ....	65
<b>Tabela 14.</b> HSP 27 e presença de carcinomatose em tumores malignos. ....	66

**LISTA DE GRÁFICOS**

<b>Gráfico 1.</b> Porcentagem de pacientes com massas anexiais benignas e malignas.....	51
<b>Gráfico 2.</b> Dosagens séricas pré-operatórias de CA125 e HSP27 para o resultado da congelação. ....	64

## ABREVIATURAS E SIGLAS

FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
p53	Proteína citoplasmática 53
BRCA 1	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene 1</i>
BRCA 2	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene 2</i>
SGO	<i>Society of Gynecologic Oncology</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PET-CT	<i>Positron Emission Tomography</i>
CA125	<i>Cancer antigen 125</i>
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
CA 19-9	Antígeno Carcinogênico 19-9
BETA-HCG	Fração Beta do Hormônio Gonadotrópico Coriônico
DHL	Desidrogenase Láctica
ROCA	<i>Risk of Ovarian Cancer Algorithm</i>
HSP	<i>Heat Shock Proteins</i>
HSR	<i>Heat Shock Response</i>
HSC	<i>Heat Shock Cognates</i>
SARA	Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
anti-HSP	<i>Anti-Heat Shock Protein</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TNF- $\beta$ 25	Fatores de Necrose Tumoral Beta
anti-HSP20	<i>Anti-Heat Shock Protein 20</i>
anti HSP60	<i>Anti-Heat Shock Protein 60</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## RESUMO

Forghieri MCG. *Análise dos níveis séricos da proteína de choque térmico 27 quilodáltons (HSP27) em mulheres com massas anexiais benignas e malignas* [dissertação]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

**INTRODUÇÃO:** O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum. O diagnóstico precoce, ao possibilitar citorredução completa, favorece a maior sobrevida das pacientes. Assim, tem-se procurado métodos de diagnóstico como marcadores tumorais, exames de imagem e algoritmos. Para que não ocorra a carcinogênese, a homeostase celular deve estar adequada e as vias de sinalização e em harmonia com as vias de sinalização e apoptose. Diversas proteínas são responsáveis por estes processos fisiológicos, dentre as quais as proteínas de choque térmico (HSPs), que estão presentes em todas as células. Estudos evidenciaram a expressão aumentada da HSP27 durante diferentes estágios de diferenciação e desenvolvimento celular, sugerindo um papel na carcinogênese e resistência tumoral à quimioterápicos no câncer de ovário. **OBJETIVOS:** Avaliar o nível sérico da HSP27 em mulheres com massas anexiais benignas e malignas e correlacioná-los com tipo histológico, CA125, concomitância com endometriose e, nos tumores malignos, presença de ascite e presença de carcinomatose. **MÉTODOS:** Estudo transversal analítico, caso controle, realizado na Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP em parceria com IBCC Oncologia – Instituto Brasileiro de Controle do Câncer. No período de abril de 2020 a fevereiro de 2023 foram incluídas 40 mulheres, sendo 22 com massas anexiais benignas (grupo controle) e 18 com massas anexiais malignas. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram coletados 10ml de sangue de cada participante, refrigerados a  $-80^{\circ}\text{C}$  e posteriormente testados para as concentrações de HSP27 por meio de testes comerciais ELISA, de acordo com as instruções do fabricante. Os dados clínicos foram obtidos por meio de consulta aos prontuários eletrônicos. **RESULTADOS:** Nossos resultados sugerem que as dosagens séricas da HSP27, quando avaliadas por grupo, benigno e maligno, apresentaram tendência à elevação no grupo de massas anexiais malignas, embora sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (média 0,449ng/ml versus 0,484ng/ml,  $p=0,068$ ). Quanto à histologia tumoral, a média das dosagens séricas de HSP27 em pacientes com adenocarcinoma mucinoso (0,447) foi menor do que a média do grupo maligno em geral (0,484 ng/ml). Entretanto, nas pacientes com carcinoma seroso de alto grau e nos tumores epiteliais mistos (endometriose e de células claras), as médias da HSP27 foram mais elevadas (0,471 e 1,01, respectivamente), embora sem significância estatística. Com relação ao marcador CA125, para os tumores malignos foi demonstrada correlação positiva entre os valores do mesmo e a HSP27 ( $p=0,049$ ). A média dos valores da HSP27 nos tumores benignos com endometriose concomitante foi mais elevada do que nos sem endometriose (0,469 e 0,440, respectivamente,  $p=0,190$ ). A mesma tendência ocorreu nos tumores malignos, com média 0,728 na presença de endometriose e 0,451 sem endometriose ( $p=0,365$ ). Finalmente, para os tumores malignos não foram encontradas correlações entre os níveis de HSP27 e presença de ascite, assim como a presença de carcinomatose. **CONCLUSÕES:** Nossos resultados sugerem que, em tumores de alto grau ou histologia desfavorável, a HSP27 poderia ser um marcador tumoral da neoplasia maligna ovariana. No entanto, para adenocarcinoma mucinoso, a HSP27 apresenta níveis séricos semelhantes aos de pacientes com massas anexiais benignas, como já descrito por outros autores. A presença de endometriose concomitante ao tumor mostra tendência a valores da HSP27 mais elevados, comparativamente aos sem essa associação. Interessante ressaltar a correlação positiva demonstrada entre o CA125 e a HSP27, sugerindo comportamento semelhante do marcador e da proteína nos casos de câncer de ovário. Assim, sugere-se que o estudo da combinação desses biomarcadores possa contribuir para o diagnóstico da neoplasia maligna ovariana. Não foram encontradas correlações entre HSP27, presença de ascite ou presença de carcinomatose. Novos estudos de larga escala são necessários para consolidar estes achados e melhor compreender a relação da HSP27 com a diferenciação celular, carcinogênese e papel como marcador no câncer de ovário.

**Descritores:** 1. Proteínas de choque térmico 2. Carcinogênese 3. Neoplasias de ovário 4. Antígeno CA-125 5. Proteínas de choque térmico HSP27

## ABSTRACT

Forghieri MCG. *Analysis of serum levels of the 27 kilodalton heat shock protein (HSP27) in women with a benign or malignant adnexal mass [dissertation]*. São Paulo: "Faculty of Medicine, University of São Paulo"; 2023.

**INTRODUCTION:** Ovarian cancer is the second most common gynecological neoplasm. Early diagnosis, by enabling complete cytoreduction, favors longer patient survival. Thus, diagnostic methods such as tumor markers, imaging tests, and algorithms have been sought. In order for carcinogenesis not to occur, cellular homeostasis must be adequate and the signaling pathways in harmony with the signaling and apoptosis pathways. Several proteins are responsible for these physiological processes, including heat shock proteins (HSPs). Studies have shown increased expression of HSP27 during different stages of cell differentiation and development, suggesting a role in carcinogenesis and tumor resistance to chemotherapeutic agents in ovarian cancer. **OBJECTIVES:** To determine if the serum HSP27 level can differentiate between women with a benign or malignant adnexal mass and correlate the concentration with histological type, CA125, concomitance with endometriosis and in malignant tumors, the presence of ascites and the presence of carcinomatosis. **METHODS:** Prospective, cross-sectional analytical study, conducted in collaboration with IBCC Oncology and FMUSP. From April 2020 to February 2023, 40 patients were included, 22 subsequently identified as having a benign adnexal mass and 18 whose adnexal mass was malignant. After signing the Free and Informed Consent Form, 10ml of blood was collected from each participant, refrigerated to  $-80^{\circ}\text{C}$  and subsequently serum was tested for HSP27 concentration by ELISA, according to the manufacturer's instructions. Epidemiologic and clinical data were obtained through electronic medical records. **RESULTS:** Serum HSP27 levels were increased in the group with a malignant adnexal mass compared to the benign group, but this did not reach statistical significance (mean 0.449ng/ml versus 0.484ng/ml,  $p=0.068$ ). Regarding tumor histology, mean HSP27 levels were lowest in patients with mucinous adenocarcinoma (0.447ng/ml) as compared to the malignant group in general (0.484 ng/ml) and highest in those with high-grade serous carcinoma and mixed epithelial tumors (endometrioid and clear cell, 0.471 and 1.01, respectively), although without statistical significance. CA125 and HSP27 levels were correlated in women with malignant tumors ( $p=0.049$ ). In women with benign masses mean HSP27 levels were higher if concomitant endometriosis was also present. (0.469 and 0.440, respectively,  $p=0.190$ ). The same trend occurred in malignant tumors, with a mean of 0.728 in the presence of endometriosis and 0.451 without endometriosis ( $p=0.365$ ). These differences were not statistically significant. In women with malignant tumors there were no correlations between HSP27 levels and the presence of ascites or carcinomatosis. **CONCLUSIONS:** Our data suggest that, in high-grade malignant adnexal masses with unfavorable histology, but not in women with mucinous adenocarcinoma, HSP27 may be a marker for malignant ovarian neoplasms, as described by other authors. The concomitant presence of endometriosis is associated with the highest HSP27 levels. The correlation between CA125 and HSP27 indicates that further exploration of a combination of these biomarkers could further aid in the differential diagnosis of an adnexal mass. No correlations were found between HSP27, the presence of ascites or the presence of carcinomatosis. Further large-scale studies are needed to consolidate these findings and better understand the relationship between HSP27 and cell differentiation, carcinogenesis and its role as a marker in ovarian cancer.

**Keywords:** 1.Heat shock proteins 2.Carcinogenesis 3.Ovarian neoplasms 4. CA-125 antigen 5. HSP27 heat shock proteins.

## ***1 Introdução***

---

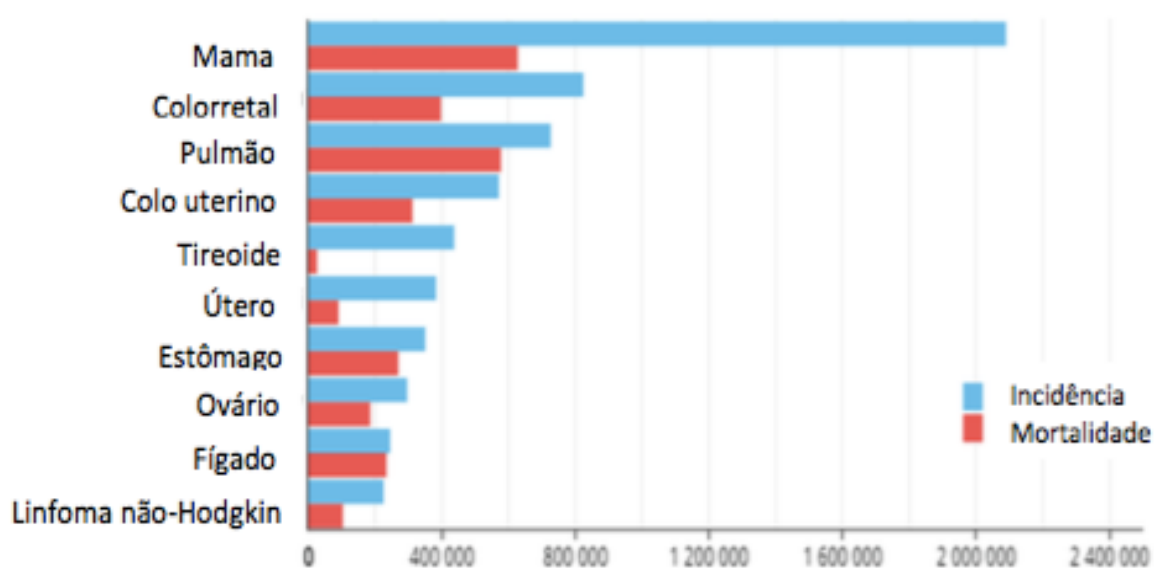


# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Epidemiologia do Câncer de Ovário

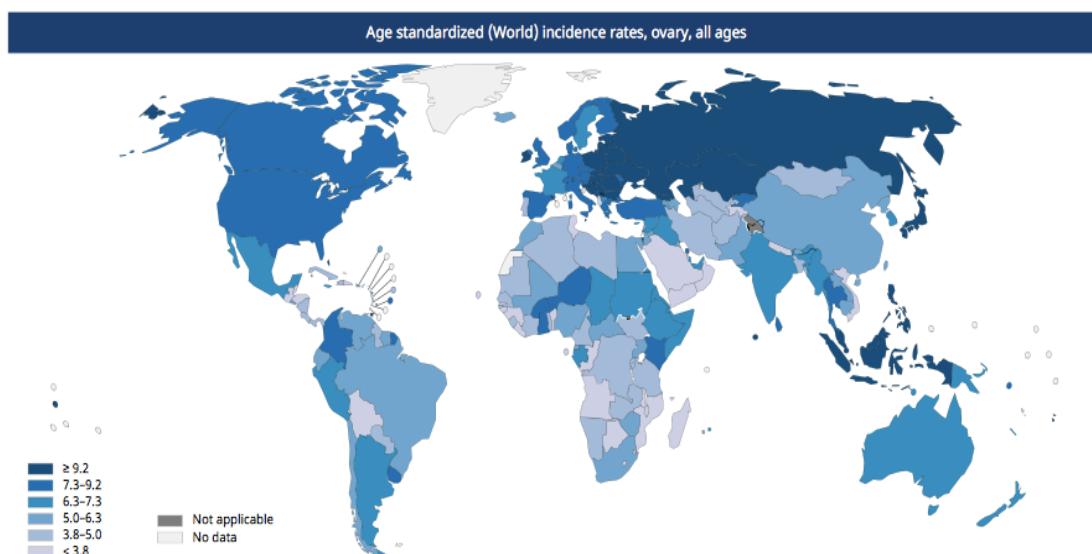
O câncer de ovário é o mais letal dos cânceres ginecológicos. Apesar da tecnologia e de todo esforço da medicina preventiva, ainda é diagnosticado em estágio avançado em 70% dos casos, com taxas de sobrevivência menores que 30% em 5 anos. Estima-se que, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, ocorram 7.310 novos casos de câncer de ovário no Brasil, correspondendo a um risco estimado de 6,62 casos novos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2023).

Nas mulheres brasileiras, excetuando-se tumores de pele não melanoma, o câncer de ovário é o oitavo câncer mais incidente. Nas Regiões Sudeste (7,37 por 100 mil), Nordeste (6,54 por 100 mil) e Norte (3,61 por 100 mil), sobe para a sétima posição. Na Região Centro-oeste (5,72 por 100 mil), a oitava posição; e, na Região Sul (6,90 por 100 mil), a décima posição.



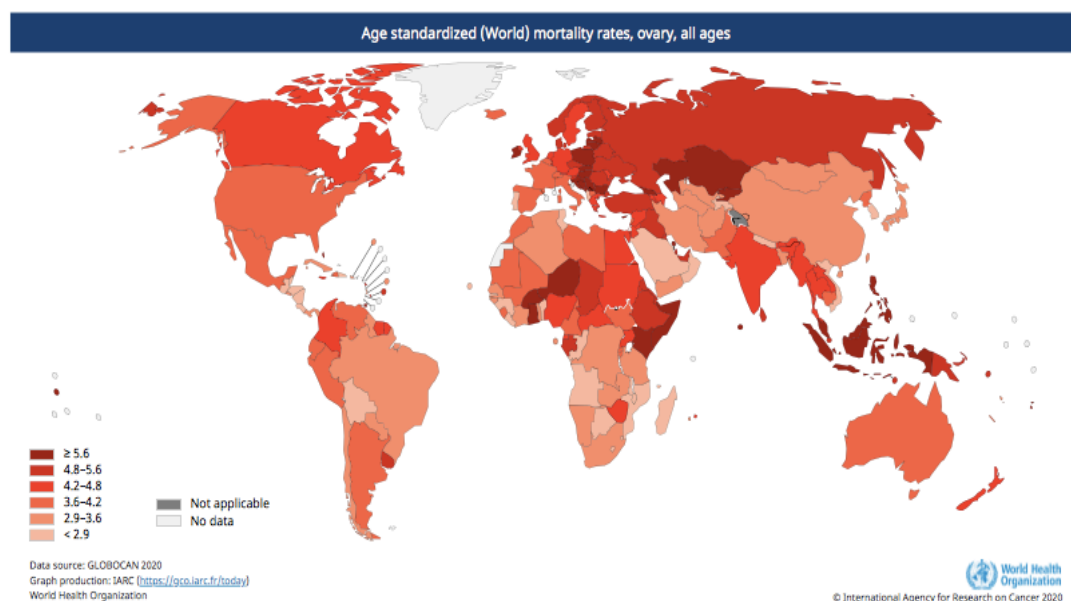
**Figura 1.** Representação gráfica da estimativa de incidência e mortalidade por câncer em mulheres para 2018, segundo a Organização Mundial de Saúde

**Fonte:** Globocan, (2020)



**Figura 2.** Incidência do câncer de ovário por país, todas as idades

Fonte: Globocan, (2020)



**Figura 3.** Mortalidade por câncer de ovário por país, todas as idades

Fonte: Globocan, (2020)

A incidência geral de tumores epiteliais varia de 9 a 17 por 100.000 e é mais alta em países desenvolvidos - com exceção do Japão. O maior número de pacientes com câncer epitelial de ovário tem entre 60 a 64 anos, e a incidência aumenta proporcionalmente com a idade. A média etária é cerca de dez anos antes em países em desenvolvimento (Berek, 2021).

Nos Estados Unidos, o risco de uma mulher contrair câncer de ovário durante sua vida é de cerca de 1 em 78. A taxa de incidência diminuiu de 1% a

2% ao ano de 1990 a meados de 2010 e quase 3% ao ano de 2015 a 2019, o que provavelmente se deve ao aumento do uso de anticoncepcionais orais e diminuição do uso de terapia hormonal na menopausa durante os anos 2000.

## **1.2 Origem das Massas Anexiais**

Os anexos uterinos compreendem os ovários, tubas uterinas e ligamentos uterinos. As dimensões normais do ovário adulto variam individualmente, com média de três a cinco centímetros em comprimento, dois a três centímetros de largura e um a dois centímetros em diâmetro, com peso de três a oito gramas (Rock, 2012).

Uma massa identificada na região pélvica pode ser de origem ginecológica (uterina, tubárea, ovariana) ou não ginecológica. Massas abdominais, quando já volumosas, têm como sintomas principais: dor, sensação de pressão intra-abdominal aumentada, dismenorréia, sangramento uterino anormal, bem como alterações dos hábitos urinários ou intestinais. No entanto, ausência de qualquer sintoma é comum, sendo a massa um achado de exame clínico ou imagem rotineira (Crispi, 2012).

Antes da menarca, os cistos funcionais e os tumores de células germinativas são a principal causa de massa pélvica. Cistos uni ou multiloculares costumam regredir em alguns meses e não necessitar de intervenção. Já cistos com componente sólido requerem tratamento cirúrgico por possibilidade de tumor de células germinativas (Coelho et al, 2014). O cisto dermóide (teratoma cístico maduro) é a neoplasia benigna mais comum, requerendo tratamento cirúrgico. As chances de um tumor maligno ocorrer nessa faixa etária são raras, variando de 0,17 a 2% dos casos (O'Neill, 2011).

Na menacme, os cistos foliculares são os mais frequentes cistos ovarianos. Outras causas de massa pélvica são: gravidez ectópica, abscesso tubo-ovariano, mioma e endometrioma. O endometrioma, de etiologia multifatorial, figura como a principal apresentação clínica da endometriose. Dismenorreia, dispárea de profundidade, dor pélvica crônica e infertilidade sugerem o diagnóstico.

Os tumores benignos mais frequentes no ovário são os cistoadenomas serosos (que representam dois terços dos tumores epiteliais ovarianos

benignos) e cistoadenomas mucinosos (representam 80% dos tumores mucinosos ovarianos), seguidos pelo teratoma maduro cístico (20% de todos os tumores ovarianos em adultos) (Ahmed & Lotfollahzadeh, 2023; (Limaiem, 2023). Cerca de 95% das massas anexiais benignas são unilaterais e a cistectomia videolaparoscópica com preservação ovariana sem rotura da capsula é o tratamento mais indicado, objetivando preservação da fertilidade e função ovariana sempre que possível (Baggish & Karram, 2020).

Estima-se que cerca de 90% de todas as massas ovarianas detectadas em mulheres na pré-menopausa e até 60% das massas encontradas em mulheres na pós-menopausa sejam benignas, sendo a cirurgia determinante para tal confirmação (Enapkene, 2009).

Já foi demonstrado que aumentam o risco para carcinoma de ovário: menarca precoce e menopausa tardia, idade maior que 60 anos, história familiar de câncer de mama, ovário ou colorretal, portar mutações nos genes *breast cancer 1 e 2 (BRCA1 e 2)*, síndrome de Lynch II, histórico de endometriose, infertilidade e uso de terapia de reposição hormonal apenas com estrogênio após a menopausa.

Como fatores protetores para câncer de ovário têm-se o uso de contraceptivo hormonal oral por três anos ou mais, amamentação e multiparidade (pela redução do número de fenômenos ovulatórios), bem como laqueadura tubária (Grupo EVA, 2023).

A doença anteriormente chamada de câncer de ovário, a partir de 2014 passou a ser classificada pela OMS como tumores de ovário, tubas e peritônio. Quanto à classificação histológica, a maioria dos casos de câncer de ovário tem origem no epitélio germinativo que recobre o ovário (pavimentoso ou cúbico simples) (Junqueira & Carneiro, 2017). No entanto, evidências histológicas, moleculares e genéticas demonstram que até 80% dos tumores classificados como carcinomas serosos de alto grau do ovário ou peritônio podem ter se originado na extremidade fimbrial da tuba uterina (Berek, 2021).

A FIGO endossa a classificação histológica da OMS recomendando que todos os tumores epiteliais ovarianos sejam subdivididos como abaixo:

- Tumores serosos;
- Tumores mucinosos;

- Tumores endometrióides.
- Tumores de células claras;
- Tumores de Brenner;
- Carcinomas indiferenciados (esse grupo de tumores malignos é de estrutura epitelial, mas eles são muito pouco diferenciados para serem colocados em qualquer outro grupo);
- Tumores epiteliais mistos (compostos por dois ou mais dos cinco principais tipos de células de tumores epiteliais comuns. Os tipos geralmente são especificados).

Casos de carcinoma seroso de alto grau em que os ovários e as tubas uterinas parecem estar incidentalmente comprometidos, sem serem a origem primária do tumor, podem ser denominados como carcinoma peritoneal ou carcinoma seroso de localização não designada, à critério do patologista.

Carcinomas endometrioides de baixo grau, células claras, carcinomas serosos borderlines e de baixo grau e carcinomas mucinosos podem ter origem de um foco de endometriose ou de inclusões corticais do epitélio mülleriano (endossalpingiose), evoluindo progressivamente a partir de condições precursoras de baixo grau (cistos endometrióticos, cistoadenomas, entre outros). Por tal motivo são classificados como tumores do tipo I.

Já os carcinomas endometrioides de alto grau e carcinosarcomas, por demonstrarem mais rápida, são classificados como tipo II. Todos esses carcinomas de alto grau estão quase sempre associados a mutações no gene que codifica a proteína p53 (Crum, 2007; Kurman, 2008).

Além do epitélio germinativo, as neoplasias benignas ou malignas provenientes do ovário podem originar-se também nas células germinativas e nos cordões sexuais e estroma ovariano, a saber, (Neto, 2014):

### **Tumores de Células Germinativas**

#### **Benignos:**

- Cisto ovariano folicular;
- Cisto de corpo lúteo;
- Cisto teca-luteínico;
- Teratoma maduro;

- Struma ovarii.

**Malignos:**

- Teratoma imaturo;
- Disgerminoma;
- Tumor do seio endodérmico;
- Carcinoma embrionário;
- Poliembrioma;
- Coriocarcinoma de ovário;
- Tumor misto.

**Tumores dos Cordões Sexuais e Estroma**

- Tumor das células da granulosa;
- Tumor das células da teca (Tecoma);
- Tumor das células de Sertoly-Leydig;
- Tumor dos cordões sexuais com formação tubular;
- Fibroma;
- Ginandroblastoma.

**Tumores Metastáticos para o Ovário**

- Tumor de endométrio;
- Tumor de mama;
- Tumor de Krukenberg;
- Tumor intestinal.

**1.2 Diagnóstico das Massas Anexiais**

Quando uma massa pélvica é identificada, comumente em exame físico ou imagem durante consulta ginecológica, prossegue-se investigação diagnóstica. Antecedente familiar e/ou pessoal de câncer de mama, ovário e intestino deve ser considerado, sabendo que mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 aumentam significativamente a ocorrência da neoplasia.

Dessa forma, a SGO - *Society of Gynecologic Oncology* e NCCN-*National Comprehensive Cancer Network* recomendam que todas as mulheres diagnosticadas com câncer de ovário, tubas ou peritônio, independentemente

da idade ou histórico familiar, recebam aconselhamento genético, bem como portadoras de síndrome de Lynch tipo II (SGO 2014; NCCN Guidelines, 2023).

Após anamnese cuidadosa, procede-se o exame físico completo, incluindo mamas, abdome, região pélvica e retal, se necessário. A massa anexial é adequadamente descrita especificando-se local, tamanho em centímetros, consistência, forma, mobilidade, sensibilidade, uni ou bilateralidade, e achados associados como febre ou ascite. A presença de massa pélvica bilateral chama atenção, uma vez que o carcinoma do ovário se apresenta dessa forma em quase metade dos casos, além da possibilidade de ser metastático, por exemplo, das mamas (Lima, 2003).

Na propedêutica inicial, a ultrassonografia transvaginal é o exame de imagem mais utilizado, preferencialmente com dopplervelocimetria, e, se possível, em 3 ou mais dimensões. A interpretação dos achados ultrassonográficos é variável, devido à inconsistência na terminologia dos descritores entre os médicos que laudam. Para orientar tal caracterização nas lesões não fisiológicas, várias sistematizações foram propostas, sendo as mais famosas a proposta em 2013 pela *International Ovarian Tumor Analysis (IOTA)* e o sistema ORADS, publicado pela primeira vez em 2018, apresentando graduação de 0 à 5. Em 2020, esse sistema foi estendido para incluir a avaliação por ressonância magnética, sendo o O-RADS MRI uma evolução do *AdnexMR Scoring System*, publicado em 2012 (Kaijser, 2013).

Autores sugerem que uma lesão O-RADS 3 seja acompanhada por ultrassonografia ou ressonância com intervalo não maior que seis meses e lesões O-RADS 4 ou 5 sejam melhor caracterizadas por ressonância magnética complementar (Kaijser, 2013; Rochelle, 2018).

Tomografia computadorizada com contraste é útil em caso de não disponibilidade de ressonância magnética e para avaliação pulmonar. O PET-CT (tomografia computadorizada com emissão de pósitrons) é de grande valia em caso de suspeita de metástases linfonodais e à distância, mas pode mascarar implantes miliares.

Mamografia é recomendada para mulheres com mais de 40 anos, bem como colonoscopia em pacientes com sintomas digestivos e/ou elevação e marcadores intestinais.

Além da imagem, os marcadores tumorais – ou marcadores biológicos – são úteis para o diagnóstico e seguimento da doença, uma vez que a elevação destes se relaciona com a gênese e evolução de células neoplásicas. São macromoléculas, na maioria das vezes constituídas por conteúdo proteico, que são identificadas no tumor ou, em quantidades maiores do que os valores de referência considerados normais no sangue, urina, outros fluidos biológicos ou tecidos de pacientes com neoplasias malignas específicas. São produzidos pelo próprio tumor ou pelo organismo, em resposta à presença do mesmo.

Entretanto, a maioria dos marcadores tumorais não é específica para um determinado tipo de tumor, podendo haver elevação de um mesmo marcador em diferentes tumores originários de um mesmo sítio primário ou de outros sítios. Cada marcador tumoral tem um valor de referência determinado dentro do padrão considerado normal para determinado do grupo populacional; concentrações acima do valor de referência devem ser investigadas (Almeida, 2007).

Um marcador ideal seria aquele que reunisse as características de diagnóstico precoce e origem da neoplasia, que acompanhasse a extensão da doença, monitorizasse a resposta terapêutica e possibilitasse a detecção precoce de possível recidiva (Reis, 2005).

O marcador mais utilizado em massas anexiais é o *Cancer antigen 125* (CA125). Trata-se de uma glicoproteína de alto peso molecular (>200 kilodáltons), normalmente expressa em tecidos derivados do epitélio celômico (pericárdio, pleura, peritônio, rins, tubas, ovários, estômago e cólon). Seu valor de referência é até 35U/mL, podendo também ser utilizado para monitorar a resposta às terapias e como sinal de alerta a um possível cenário de recidiva. A elevação do CA125 pode ocorrer de dois a 12 meses antes de qualquer evidência clínica de recorrência (Almeida, 2004).

O CA125 pode ter seus níveis elevados em apenas 50% dos casos de tumores epiteliais de ovário no estágio I, e em 90% no estágio II ou mais avançado. Dessa forma, a literatura descreve sensibilidade desse marcador nos casos de câncer de ovário no tipo epitelial de cerca de 80 a 85%, sendo as elevações de concentração sérica mais expressiva em estádios II, III e IV da doença. Uma elevação de CA125 sugere neoplasia epitelial de ovário, tuba ou



peritônio (Berek, 2021). Uma proporção de mais de 25:1 (CA125 e CEA) favorecem etiologia primária ovariana, embora não exclua origem primária no trato gastrointestinal (Sorensen, 2011).

Adicionalmente, o CA125 é inespecífico para doença ovariana podendo estar aumentado em outras neoplasias malignas como pulmonares, intestinais, hepáticas, vias biliares, pâncreas, uterinas e em situações benignas, sendo a mais comum a endometriose, ou até mesmo em um ciclo menstrual normal (Goff, 2007).

Outros marcadores tumorais utilizados no diagnóstico das massas anexiais são:

- Antígeno Carcinoembrionário (CEA): presente na neoplasia de cólon, mas também pode estar elevado nas neoplasias ovarianas;
- CA 19-9: pode estar elevado também em neoplasias do trato gastrointestinal, sendo útil como diagnóstico diferencial;
- Fração Beta do Hormônio Gonadotrófico Coriônico (BETA-HCG): positivo em gravidez tópica, ectópica e determinadas neoplasias germinativas;
- Enzima Desidrogenase Láctica (DHL) e Alfafetoproteína: podem estar aumentadas em determinadas neoplasias germinativas.
- Proteína 4 do epidídimo humano (HE4): glicoproteína descoberta no epitélio do epidídimo, que inibe a protease envolvida na maturação do esperma. A HE4 não é expressa no epitélio ovariano normal, mas pode ser expressa significativamente em tumores epiteliais ovarianos serosos e endometrióides (maior expressão) e células claras (menor expressão). Ainda com acesso limitado na rede pública de saúde.
- Inibina B: pode apresentar elevação em alguns casos de tumores de células da granulosa.

No entanto, até o presente momento não existem métodos de rastreamento eficazes documentados que, antecipando o diagnóstico, possibilitem agilizar o tratamento e, conseqüentemente, reduzir a mortalidade dos cânceres de ovário, tubas ou peritônio. Diversos algoritmos já foram estudados, como o ROMA, proposto por Moore em 2009, que, considerando os níveis de CA125 e HE4 juntamente com o estado da pré e pós-menopausa,

pode ser utilizado para avaliar massas ovarianas, com sensibilidade de 88,7% e especificidade de 74,7% (Moore, 2009). Também o algoritmo ROCA - *Risk of Ovarian Cancer Algorithm*, que associados a medidas seriadas de CA125 parecem diagnosticar o câncer de ovário em estadios mais iniciais e, dessa forma, a cirurgia citorrredutora ser mais efetiva (Rosenthal, 2017). Adicionalmente, pesquisadores brasileiros demonstraram que os marcadores tumorais CA125 e HE4, bem como os valores calculados do algoritmo ROMA e RMI (*risk malignancy index*), considerados em conjunto, são úteis para diferenciar as massas ovarianas entre benignas e malignas, o que otimiza o encaminhamento das pacientes portadoras de massas anexiais malignas para centros de referência em oncologia (Anton, 2012).

### **1.3 Abordagem Cirúrgica das Massas Anexiais**

Considerando a baixa prevalência e a falta de testes com alto valor preditivo para diagnóstico do câncer de ovário, na maioria das vezes a intervenção cirúrgica é necessária para determinar a natureza e consumir o tratamento de uma massa anexial. Geralmente indica-se exploração cirúrgica em massa pélvica de aspecto cístico maior do que 6 cm de diâmetro com ou sem presença de área sólida ou de aspecto irregular de qualquer tamanho, especialmente em mulheres na pós-menopausa.

Sempre que possível, tenta-se abordagem inicial por via minimamente invasiva – laparoscópica ou robótica – procurando individualizar a massa pélvica, avaliar os órgãos intracavitários e superfícies peritoneais, com coleta de amostra de fluido ascítico quando presente ou, na ausência do mesmo, lavado peritoneal. Lise de aderências prévias e omentectomia infracólica facilitam a inspeção da cavidade - principalmente em pacientes obesas. Além disso, a exérese do omento parece ter papel na redução da chance de micrometástases. Na maioria das situações, a tumoração é visível, com o ovário apresentando volume aumentado, associado ou não à irregularidade de sua superfície.

A remoção da massa deve ser executada, preferencialmente, sem o rompimento de sua cápsula ou extravasamento de seu conteúdo, enviando-se a seguir para análise anatomopatológica, por congelação, para diferenciação

entre doença benigna ou maligna. Com resultado de congelação intra-operatória benigna, a remoção da massa anexial ou ovário e tuba ipsilateral costuma ser suficiente como tratamento. Congelação inconclusiva é comum nos casos de tumores mucinosos e *borderlines*, e a conduta conservadora é preferida, especialmente nos casos em que a paciente deseja de preservar fertilidade (Lima, 2010).

No entanto, se há confirmação histológica de malignidade, procede-se o estadiamento cirúrgico de acordo com a FIGO (conforme Anexo 1). Sempre que possível a cirurgia citorrredutora deve ser realizada, com equipe cirúrgica habilitada em Ginecologia Oncológica, o que comprovadamente aumenta a sobrevida da paciente (FIGO, 2021, NCCN, 2023).

Várias estratégias foram propostas a fim de predizer a possibilidade de citorredução, em caso de malignidade. O escore de Sugarbaker, de 1996, que contabiliza os implantes intra-abdominais, pode ser utilizado para quantificar a extensão e ressecabilidade da doença, assim como a via laparoscópica também foi validada por Anna Fagotti em 2008. Frente à possibilidade de ressecção total das lesões malignas procede-se à cirurgia, convertida na maioria das vezes para laparotomia mediana com o objetivo de realizar a citorredução completa. Na ausência de implantes tumorais, recomenda-se biópsias aleatórias de região infra-diafragmática bilateral, goteiras parieto-cólicas direita e esquerda, peritônio vesical e região de fundo de saco, com inspeção cuidadosa de toda superfície peritoneal parietal e visceral. Histerectomia total e salpingooforectomia bilateral são realizadas na maioria dos casos e procede-se à apendicectomia em tumores mucinosos se apêndice considerado anormal (Sugarbaker, 1996; Fagotti, 2008).

Nos casos de impossibilidade de citorredução efetiva, não se procede à laparotomia, sendo realizadas somente biópsias para confirmação histológica da doença. Implantes peritoneais são encontrados quando o diagnóstico da neoplasia maligna de ovário é realizado em fases avançadas, geralmente estadio III em diante, frequentemente associado à ascite. Nesse cenário, a cirurgia é então finalizada e, posteriormente, a paciente é encaminhada a três ou seis ciclos de quimioterapia, e após, reavaliada, por meio de exame físico, exames de imagem ou videolaparoscopia diagnóstica, quanto à possibilidade

de citorredução. Tal panorama, quando encontrado, é a principal situação relacionada à falha no tratamento cirúrgico. No estágio III, a sobrevida das pacientes está em torno de 30% em 5 anos (Coelho, 2014).

A disseminação espontânea das células cancerígenas na superfície peritoneal dependerá do sítio, histologia, tamanho e conformação tumoral, bem como, da manipulação durante a cirurgia, o que independe do padrão ou presença de disseminação hematogênica ou linfática da doença. A injúria peritoneal durante o procedimento pode provocar resposta inflamatória local e área fértil para a implantação do tumor, culminando em novo implante. O sucesso no tratamento cirúrgico dos tumores de ovário em fases avançadas dependerá, essencialmente, das condições clínicas da paciente, do padrão de disseminação tumoral e da habilidade da equipe em completar a citorredução completa para ação efetiva do tratamento quimioterápico subsequente, se indicado (Chi, 2006).

Considerando as dificuldades apresentadas para o diagnóstico inicial do carcinoma ovariano e as dificuldades técnicas quando há disseminação peritoneal da doença, tem-se buscado identificar marcadores que possam sinalizar para a presença de malignidade. A abordagem cirúrgica em estágio I ou II, com citorredução completa, pode representar aumento de aproximadamente 60% na sobrevida em 5 anos (Vergote, 2001).

#### **1.4 Proteínas de Choque Térmico**

As proteínas de choque térmico (HSPs - *Heat Shock Proteins*) são moléculas presentes em seres vivos eucariontes e procariontes, em diversos compartimentos das células, contabilizando de 5 a 10% do conteúdo proteico intracelular. São produzidas por diversos genes e exercem papel fundamental nas células em situações de estresse (Lindquist, 1998).

Nos últimos dez anos numerosos trabalhos foram publicados a respeito das proteínas de choque térmico e da resposta das células ao choque térmico (HSR - *Heat Shock Response*). Os primeiros estudos a respeito do tema datam de 1962, quando Ferruccio Ritosa e colaboradores, observaram que células das glândulas salivares das larvas de *Drosophila melanogaster* respondiam a certas alterações, como calor, salicilatos e dinitrofenol, culminando em uma

modificação cromossômica nos sítios específicos de transcrição para a síntese de proteínas (Ritossa, 1962).

Entretanto, apenas em 1974 foram identificados os primeiros produtos destes genes, e o termo “proteínas de choque térmico” passou a ser utilizado para as proteínas que eram resultantes da expressão dos genes ativados pelo calor (Tissieres, 1974).

Pesquisadores descobriram então que o estresse – seja térmico ou químico – era capaz de induzir a expressão de genes quiescentes por HSR, e, ainda mais, que esse era um processo frequente em vários seres vivos. Há componentes desta classe protéica, conhecidas como HSC (*Heat Shock Cognates*), que são expressos na condição normal dos organismos, sem ser necessária uma condição de estresse (Craig, 1983).

O principal mecanismo de ação de uma HSP é evitar interações incorretas entre proteínas, atuando em sua síntese, dobramento, montagem e degradação das mesmas, garantindo assim a estabilidade celular (Wynn, 1994; Minowada, 1995).

Dessa forma:

- Auxiliam no redobramento tridimensional das proteínas afetadas pelo estresse metabólico;
- Associam-se a proteínas anormalmente dobradas, defeituosas para que sejam marcadas e eliminadas por proteólise;
- Auxiliam na síntese e maturação de novas proteínas, as quais substituirão as destruídas no estresse metabólico (Craig, 1993; Harti 1996).

Sendo assim, a expressão das HSPs tem de serem adequadas à dinâmica celular, não podendo ser exacerbada ou reduzida, a fim de manter a homeostase, integridade e funções intracelulares, bem como apoptose (Takayama, 2003).

As *Heat Shock Cognates* podem ser divididas em seis famílias, de acordo com suas seqüências de aminoácidos e seus pesos moleculares - determinados por eletroforese - variando de 8 a 150kDa (quilodaltons) (Kampiga, 1993). São chamadas HSPs “grandes” HSP 110 (pois pesa 110kDa), HSP 90, HSP 70, HSP 60 e HSP 40. Já as HSPs 27 e 20 são

consideradas pequenas em relação às outras, devido ao seu baixo peso molecular.

Além da divisão acima descrita, as HSPs podem também ser divididas de outra forma, de acordo com o importante processo geral de dobramento de proteínas intracelulares. Dentro da célula, as proteínas funcionais geralmente estão completamente dobradas. Quando algum processo envolvido na biogênese protéica acontece, como sua síntese ou translocação para os compartimentos intracelulares, é necessário que a proteína esteja temporariamente em conformação parcial ou completamente desdobrada, para que não haja agregação indesejada com outro peptídeo naquele momento e o processo ocorra tranquilamente. As famílias HSPs 40, 70 e 90 auxiliam no dobramento, e as HSPs 27, 60 e 110 estão envolvidas no desdobramento proteico (Roma, 1996; Benjamin, 1998; Calderwood, 2006).

Já foi demonstrado também o papel das HSPs nos mecanismos de resposta ao estresse cirúrgico e pós-cirúrgico, febre, infecção, doença de Alzheimer, doenças auto-imunes, síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA), isquemias miocárdica e cerebral e também no aparecimento das neoplasias. Diversos tipos de estresse induzem a expressão dos genes das proteínas de choque térmico, determinando sua ação, por isso são também chamadas de “proteínas de estresse e apoptose” (Samali, 1998).

### **1.5 Proteínas de Choque Térmico e Carcinogênese**

Sabe-se que o comprometimento da apoptose é situação necessária à carcinogênese e que a maioria das neoplasias se origina a partir de uma única célula transformada, com progressivas mutações no DNA culminando em alteração das funções celulares normais. A transformação de uma célula normal em tumoral é gradual e cumulativa, e as mutações podem ocorrer em qualquer uma das etapas de crescimento e diferenciação celular. As trocas genéticas iniciais desencadeiam a instabilidade de todo genoma levando à expressão descontrolada de genes ligados à regulação e à proliferação celular, com diferenciação de um tecido sadio em maligno (Abbas, 2010).

A carcinogênese pode ser dividida conceitualmente em quatro etapas: iniciação, promoção, conversão e progressão. Na iniciação tumoral, ocorre a

exposição das células normais a agentes químicos, físicos ou virais que causam danos genéticos irreversíveis. Na etapa de conversão maligna, ocorre a mutação das células pré-neoplásicas em células que expressam o fenótipo maligno, por erros na síntese do DNA ou pela ativação do oncogenes, e/ou a inativação de genes supressores de tumor. A terceira etapa, de promoção, compreende a expansão clonal das células iniciadas até formar tumores visíveis ou focos de células pré-neoplásicas. A última etapa, de progressão tumoral, é marcada por grande instabilidade genômica; há invasão local e possibilidade de disseminação metastática.

Para que não ocorram as quatro etapas culminando em carcinogênese, a homeostase celular deve estar adequada e as vias de sinalização e apoptose, correlacionando-se em perfeita harmonia. Diversas proteínas são responsáveis por estes processos, dentre estas as HSPs, que desempenham um papel importante citoprotetor. Já foi demonstrado que sua superexpressão parece inibir a apoptose, garantindo a sobrevivência celular (Musial, 2011). No entanto, paradoxalmente, e também tão importante, é o complexo papel dessas proteínas na morte celular programada. As HSPs promovem a apoptose e tornam-se chaperonas da morte celular, auxiliando na maturação de proteínas envolvidas na via apoptótica. Dessa forma, as HSPs auxiliam na prevenção da carcinogênese (Whitley, 1999; Samali, 1999; Xanthoudakis, 1999).

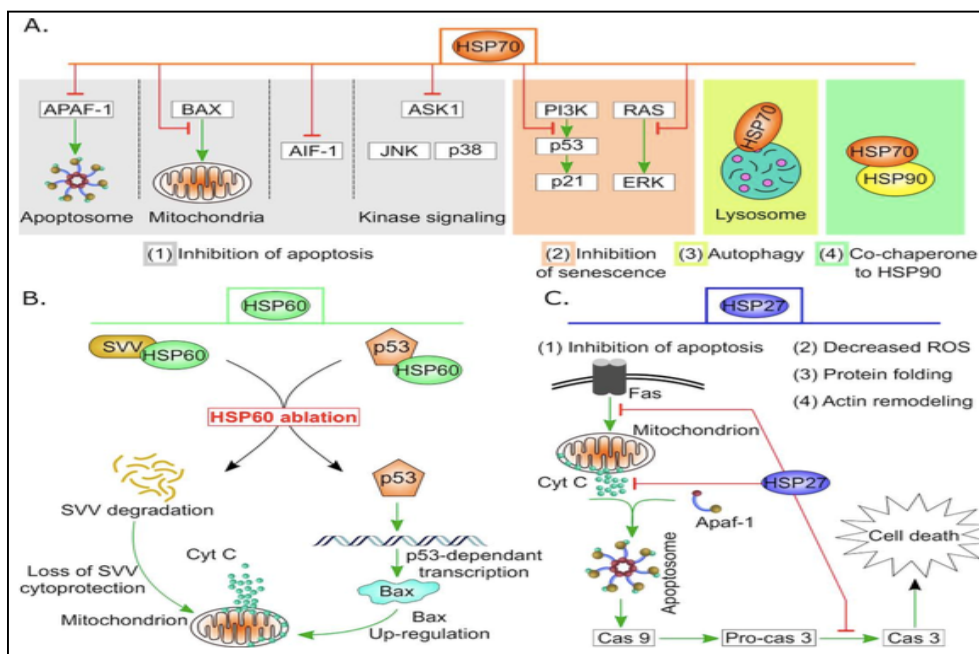
Mesmo com diversos pesquisadores estudando as HSPs, ainda não está claro de que forma se tornam superexpressas em cânceres. Acredita-se que um microambiente tumoral hostil (hipoglicemia, hipóxia, pH alterado, privação de nutrientes) seja responsável por induzir sua expressão. No entanto, células malignas cultivadas *in vitro* continuam a superexpressar essas proteínas, deixando dúvida sobre seu tempo e função de expressão (Cohen, 2010).

Estudos evidenciaram também que o aumento dos níveis de HSPs relacionam-se a alterações genéticas associadas com a progressão tumoral, no processo de estabilização do mRNA de proto-oncogenes (Tang, 2005).

Sabe-se que o gene p53, supressor tumoral, codifica uma fosfoproteína, conhecida como “guardiã do genoma”. A proteína p53 auxilia no mecanismo de reparo do DNA lesado, revertendo-o para a carga genética de origem e bloqueando a divisão de uma célula alterada. Ou seja, quando p53 sofre

mutações, as células com DNA danificado escapam do reparo destes danos e da apoptose, iniciando um clone alterado. O gene supressor tumoral codificador dessa proteína é um dos mais estudados, pois a mutação genética neste é a mais comum na raça humana. Estima-se que 50% dos tumores estejam relacionados a essa mutação, sendo este um dos principais mecanismos de carcinogênese (Culotta,1994; Weinert, 1998).

Adicionalmente, as HSPs parecem estar relacionadas com a via de sinalização das caspases (enzimas pertencentes à família das cisteínas proteases que reconhecem e clivam substratos que possuam resíduos de aspartato), mantendo a homeostase por meio da morte celular programada. Na carcinogênese, as células tumorais parecem tornar-se resistentes à sinalização dessa via de apoptose, escapando desse processo mediado por caspase, superexpressando proteínas antiapoptóticas ou inativando fatores proapoptóticos. Foi demonstrado que as HSPs podem interagir com a p53 e que mutações nessa via estimulam a expressão da HSP70, aumentando as concentrações dessa proteína e promovendo carcinogênese (Tsutsumi-Ishii,1995; Madden, 1997).



**Figura 4.** Papel das HSPs 70 (A), hsp60 (B) e HSP27 (C) na carcinogênese.

**NOTA:** Em A, a HSP70 inibindo a apoptose e atuando nas vias do p53, autofagia e como co-chaperona da HSP90. Em B, a HSP60 e sua relação com a via p53, permitindo a permanência do clone celular alterado. Em C, a HSP27 inibindo a via das caspases e, consequentemente, da apoptose.

Fonte: Hoter, 2019



Devido à expressão aumentada e papel nas células tumorais, as HSPs tem sido ativamente estudadas nos últimos anos como alvo terapêutico e como marcadores diagnósticos e/ou prognósticos em muitos tipos de câncer. Está bem documentado que a superexpressão de HSPs está associada à menor resposta aos tratamentos ou redução de sobrevida em diversos tumores, como mama, endométrio, cervical, oral, cabeça e pescoço, esofágico, gástrico, pancreático, colorretal, hepático, próstata, rins, bexiga, leucemia, melanoma, osteossarcoma e, também câncer de ovário (Ciocca, 2005).

Até o presente momento, a literatura demonstra a relação das seguintes HSPs envolvidas com a neoplasia maligna ovariana, HSP10, HSP60, HSP20, HSP27, HSP70, HSP90 e autoanticorpos contra HSP (Cohen, 2010).

### **1.5.1 Proteína de Choque Térmico HSP27 e Carcinogênese**

A HSP27 está presente principalmente no citoplasma celular, apresentando expressão aumentada durante diferentes estágios de diferenciação e desenvolvimento da célula, sugerindo um papel essencial na diferenciação tecidual. Além disso, também está envolvida na via apoptótica dependente de caspases. Quando as caspases são ativadas, adquire a capacidade de degradar outras proteínas, o que fragmenta o DNA celular e promove sua morte. Por tais motivos, a HSP27 tem sido associada à carcinogênese ovariana e resistência tumoral à quimioterápicos (Arts, 1999; Hoter, 2019).

O primeiro autor a relatar a expressão da HSP27 no câncer de ovário foi Langdon, em 1995. Juntamente com colaboradores estudou concentrações de HSP27 por método de ELISA em 72 tumores primários de ovário (54 malignos, 5 borderlines e 13 benignos) e demonstraram que tumores malignos expressaram maiores concentrações de HSP27 do que os tumores benignos (0,56 versus 0,25 ng/micrograma de proteína citosólica;  $p=0,032$ ). Além disso, tumores de pacientes em estadios mais avançados do câncer de ovário, II, III ou IV, expressaram concentrações de HSP27 significativamente mais elevadas do que as em estágio I, ( $p=0,018$ ), sendo a HSP27 > 2,0 ng/microgramas de proteína citosólica possivelmente associada a sobrevida reduzida ( $p=0,03$ ). No

mesmo estudo, considerando que HSP27 já havia sido demonstrada em tumores estrogênio dependente, como câncer de mama (King, 1987; Cano, 1996) e endométrio (Mcguire, 1986; Ciocca, 1989), analisaram as concentrações dessa proteína em linhagens celulares *in vitro* e *in vivo* nos tumores de ovário estrogênio dependentes, obtendo concentrações de HSP27 correlacionadas também com o receptor de estrogênio (todos os tumores,  $p = 0,0014$ ; apenas tumores malignos,  $p = 0,047$ ). Adicionalmente, Langdon e colaboradores relataram que HSP27 expressava concentrações significativamente maiores nos grupos com progressão de doença após quimioterapia, comparativamente às pacientes que mantiveram doença estável ou responderam à adjuvância ( $p=0,022$ ), sugerindo-a como marcador inicial de resposta ao tratamento do câncer de ovário (Langdon, 1995).

Com relação ao período de sobrevida, a literatura demonstra resultados contraditórios quanto ao papel da HSP27. Em 1998, Geisler e colaboradores avaliaram por imunohistoquímica 99 lâminas com tecido ovariano de pacientes com carcinoma de ovário, sendo 70 destas pacientes tendo sido submetidas à citorredução ótima. Quanto à histologia, 77 eram carcinomas serosos, 4 mucinosos, 4 endometrióides, 10 células claras, 2 carcinomas de células transicionais e 2 indiferenciados. Com relação ao estadio, 18 pacientes eram I, 4 eram II, 57 III e 20 IV. Os resultados do estudo não demonstraram diferença significativamente estatística nas concentrações de HSP27 em histologia serosa e não serosa ( $p=0.58$ ). No entanto, foi observado que as concentrações histológicas de HSP27 diminuíram significativamente à medida que o estadio da doença aumentava ( $p=0,013$ ), sugerindo uma correlação inversa entre os valores de HSP27 e tumores mais avançados (Geisler, 1998).

Por outro lado, em 1999, Arts e colaboradores avaliaram, por imunohistoquímica, a expressão da HSP27 em tecidos de 77 pacientes com câncer de ovário estadio IC a IV. Todas as pacientes foram submetidas à citorredução cirúrgica e quimioterapia com platina e doxorubicina subsequentes, sendo acompanhadas por no mínimo 10 anos. Os resultados sugeriram que as pacientes que apresentaram valores mais elevados de HSP27 tecidual tiveram menor sobrevida livre de doença. Segundo os autores,

tais achados são opostos aos obtidos por Geisler em 1998 - provavelmente por menor tempo de seguimento das pacientes neste ultimo estudo (Arts, 1999).

No mesmo ano, Schneider e colaboradores não encontraram relação da HSP27 com a sobrevida, colocando em dúvida os dados obtidos pelos autores anteriores (Schneider, 1998).

Korneeva e colaboradores, em 2000, mensuraram a presença de anticorpos anti-HSP27 em 96 pacientes com câncer, dentre esses ovário, endométrio, colo de útero, vulva e vagina. Os autores compararam os valores obtidos em pacientes tumores benignos e malignos. Anticorpos anti-HSP27 foram encontrados em apenas um dos controles (1/29, 3,4%), em um dos casos de neoplasia benigna (1/23, 4,3%) e em 39 pacientes com câncer ginecológico (39/96, 40,6%) sendo a diferença entre os três grupos de estatisticamente significativa (Korneeva, 2000).

Estudos sugerem que auto-anticorpos e antígenos tumorais associados a HSP27 encontram-se aumentados em estádios iniciais de carcinoma ovariano. Elpek e colaboradores, em 2003, avaliaram a sobrevida global de pacientes com câncer de ovário que expressavam HSP27, e observaram que era menor do que as das mulheres que não expressavam essa proteína, sugerindo que a HSP27 pode ser usada como um indicador prognóstico do câncer de ovário – o que não pôde ser concluído para HSP70 e HSP90 nesse estudo. No entanto, todos os autores confirmaram a necessidade de estudos em larga escala com maior tempo de seguimento para estabelecer a utilidade clínica de HSP27 como marcador de câncer de ovário. (Elpek, 2003).

Elstrand e colaboradores, em 2009, mostraram uma associação entre o aumento da expressão de HSP27 e tumores ovarianos de alto grau (Elstrand, 2009). Também no mesmo ano, Piura e colaboradores demonstraram níveis sérios de HSP27 aumentados em estádios iniciais de carcinoma ovariano. (Piura, 2009).

Em 2014, Zhao e colaboradores analisaram amostras séricas de 48 pacientes com câncer epitelial de ovário, 35 com massa anexial benigna e 24 amostras de mulheres saudáveis, por ELISA. Não houve diferença nos níveis séricos de HSP27 nas mulheres saudáveis ou com massas anexiais benignas; no entanto, os níveis séricos de HSP foram significativamente aumentados nas

pacientes com neoplasia maligna. Adicionalmente, as concentrações séricas de HSP27 após a quimioterapia apresentaram valores reduzidos ( $p=0.001$ ), o que sugere que essa proteína pode ser utilizada como potencial indicador de metástase peritoneal e resposta ao tratamento (Zhao, 2014).

Adicionalmente, no ano de 2021, Piotr Bodzek e colaboradores publicaram estudo realizado na Polônia que incluiu 52 mulheres com câncer de ovário e 25 mulheres saudáveis. Os níveis de HSP27 nos soros das pacientes estudadas foram determinados por método imunoenzimático (ELISA), demonstrando que a concentração média de HSP27 no grupo de pacientes com câncer de ovário foi significativamente maior do que no grupo controle de mulheres saudáveis. Além disso, os níveis séricos de HSP27 em pacientes com essa neoplasia aumentaram com a progressão do tumor e estadios mais avançados da doença. No entanto, tanto para os pacientes não tratados quanto para os pacientes após a quimioterapia, os níveis médios de HSP27 foram significativamente maiores do que no grupo controle, correlacionando HSP27 com a gravidade da doença (Bodzek, 2021).

Assim, estudos na literatura mostram evidências sugestivas, mas não definitivas, de que a análise da expressão das HSPs teria valor para o diagnóstico diferencial do câncer de ovário, assim como de sua progressão.

Por causa da elevada morbimortalidade dessa neoplasia e da ausência de critérios diagnósticos que possibilitem sua detecção precoce, propusemo-nos a avaliar o potencial papel das HSP27 como marcador sensível para o diagnóstico precoce do câncer de ovário.

Acreditamos que, se essa associação for confirmada, a pesquisa da HSP27 representará um avanço na propedêutica inicial das massas anexiais, o que auxiliará no diagnóstico e tratamento precoce das neoplasias malignas ovarianas.

## ***2 Objetivos***

---

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar o nível sérico das proteínas de choque térmico 27kDa (HSP27) em mulheres com massas anexiais benignas e malignas.

### **2.2 Objetivos Específicos**

#### **2.2.1 Nos tumores benignos relacionar a HSP27 com:**

- Histologia tumoral;
- Marcador CA 125;
- Presença ou ausência de endometriose associada.

#### **2.2.2. Nos tumores malignos, relacionar a HSP27 com:**

- Histologia tumoral
- Marcador CA 125;
- Presença ou ausência de endometriose associada;
- Presença de ascite;
- Presença de carcinomatose.

## ***3 Métodos***

---

## **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **3.1 Desenho do Estudo**

Estudo transversal analítico com o propósito de avaliar os níveis séricos das HSP27, em mulheres com massas anexiais benignas e malignas. Pacientes com tumores com histologia *borderline* foram incluídas no grupo de massas anexiais malignas devido ao seu potencial de malignidade.

### **3.2 Pacientes**

Foram avaliadas mulheres com massas anexiais, as quais foram submetidas a procedimento cirúrgico, por via laparoscópica ou por laparotomia, no Hospital IBCC Oncologia – Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, em São Paulo, capital.

#### **3.2.1 Critérios de Inclusão**

- Mulheres de 18 a 70 anos;
- Mulheres com presença de massa anexial com indicação para cirurgia a ser realizada no IBCC Oncologia;
- Mulheres que concordassem em participar do estudo, e assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A).

#### **3.2.2 Critérios de Exclusão**

- Outra neoplasia maligna concomitante;
- Nefropatia;
- Hepatopatia;
- Cardiopatia;
- Hematopatia;
- Doenças reumáticas;
- Imunossupressão;
- Sinais e/ou sintomas de doenças imunológicas.



### **3.3 Locais de Realização do Estudo**

O presente estudo foi realizado na Disciplina de Ginecologia da FMUSP e no Departamento de Ginecologia Oncológica do IBCC Oncologia. – Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, situado à avenida Alcântara Machado, Nº 2.576, no Bairro da Mooca, na cidade de São Paulo.

As coletas de material biológico das pacientes selecionadas no IBCC Oncologia foram realizadas no Núcleo de Pesquisa Clínica São Camilo, situado à Avenida Conselheiro Rodrigues Alves, 820, Vila Mariana, na cidade de São Paulo.

Os materiais biológicos foram armazenados no Laboratório de Investigação Estrutural e Molecular em Ginecologia da Divisão de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – LIM 58.

O transporte do material biológico foi realizado por empresa especializada e conveniada com o Núcleo de Pesquisa Clínica São Camilo.

Os ensaios laboratoriais para dosagem da HSP27 foram realizados no Laboratório LEAC, situado à Av. Gal. Ataliba Leonel, 93, 10º andar, Conj.101/102, em Santana, na cidade de São Paulo.

### **3.4 Procedimentos do Estudo**

#### **3.4.1 Triagem e Elegibilidade das Pacientes**

Na cidade de São Paulo e regiões, as pacientes provenientes de unidades primária, secundária e terciária do Sistema Único de Saúde com massa anexial suspeitam para neoplasia maligna são, via Agenda Regulada da Secretaria Estadual de Saúde, direcionadas eletivamente para centros de referência em oncologia, dentre eles, o IBCC Oncologia.

Em consulta de triagem no referido hospital, as pacientes encaminhadas são distribuídas entre as cinco equipes do Departamento de Ginecologia Oncológica de forma sequencial e registrada em livro ata.

Na primeira consulta com a equipe de ginecologia oncológica que atendeu a paciente, foram coletados dados sociodemográficos e clínicos, realizados exame físico geral e ginecológico, solicitados exames laboratoriais e de imagem e avaliada indicação cirúrgica, de acordo com o padrão de

atendimento da referida instituição. Ainda na primeira consulta ou em consulta subsequente, as pacientes que apresentavam massa anexial com indicação de cirurgia e preenchiam os critérios de elegibilidade foram, pela pesquisadora executante e equipe, informadas sobre o estudo, tiveram suas dúvidas esclarecidas e então convidadas a participar do mesmo de forma voluntária.

### **3.4.2 Processo de Consentimento Informado**

Após esclarecimentos em consulta no IBCC Oncologia em que ocorreu a indicação e solicitação de agendamento de cirurgia, as pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo e Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, elaborado de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Apêndice).

### **3.4.3 Visita Inicial e Armazenamento do Material**

Dentro de 30 dias após a consulta realizada no IBCC Oncologia, no bairro da Mooca, em São Paulo, ainda antes da realização do procedimento cirúrgico, as pacientes acima foram convocadas via telefonema realizado pela equipe de Núcleo de Pesquisa Clínica para comparecerem à visita inicial no referido Núcleo, na Vila Mariana, também em São Paulo.

Na visita inicial ao Núcleo, foram coletados 10 ml de sangue, que foram centrifugados, e o soro, em duas diluições foi congelado temperatura de cerca - 80°C. Posteriormente, esse material foi encaminhado via empresa de transporte de material biológico para o Laboratório de Ginecologia Estrutural e Molecular da Divisão de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – LIM 58, onde foi devidamente armazenado.

### **3.4.4 Procedimento Cirúrgico**

As pacientes selecionadas, após a consulta com equipe de Ginecologia oncológica no IBCC Oncologia e visita inicial no Núcleo de Pesquisa, foram então operadas pela mesma equipe que realizou a consulta, no IBCC Oncologia. Os procedimentos pré-operatórios de rotina, de acordo com o protocolo Institucional, incluem exames laboratoriais, eletrocardiograma,

imagens de tomografia de tórax, tomografia ou ressonância de abdome e pelve e orientação a paciente fornecida por equipe multidisciplinar.

### 3.4.5 Exame Anatomopatológico

Durante o procedimento cirúrgico no IBCC Oncologia, o material coletado no procedimento foi encaminhado para o exame anatomopatológico. Após a liberação do laudo foi registrado o tipo histológico do tumor e demais órgãos ou implantes retirados e a presença ou não de endometriose.

### 3.4.6 Visita Pós-Cirúrgica

As participantes da pesquisa retornaram em consulta ginecológica no IBCC Oncologia, para avaliação do desfecho cirúrgico 30 dias após o procedimento, com variação de mais ou menos uma semana, quando receberam os cuidados pós-operatórios, de acordo com os protocolos da instituição.

### 3.4.7 Fluxograma do Estudo

O fluxograma do estudo encontra-se representado na Figura 5.

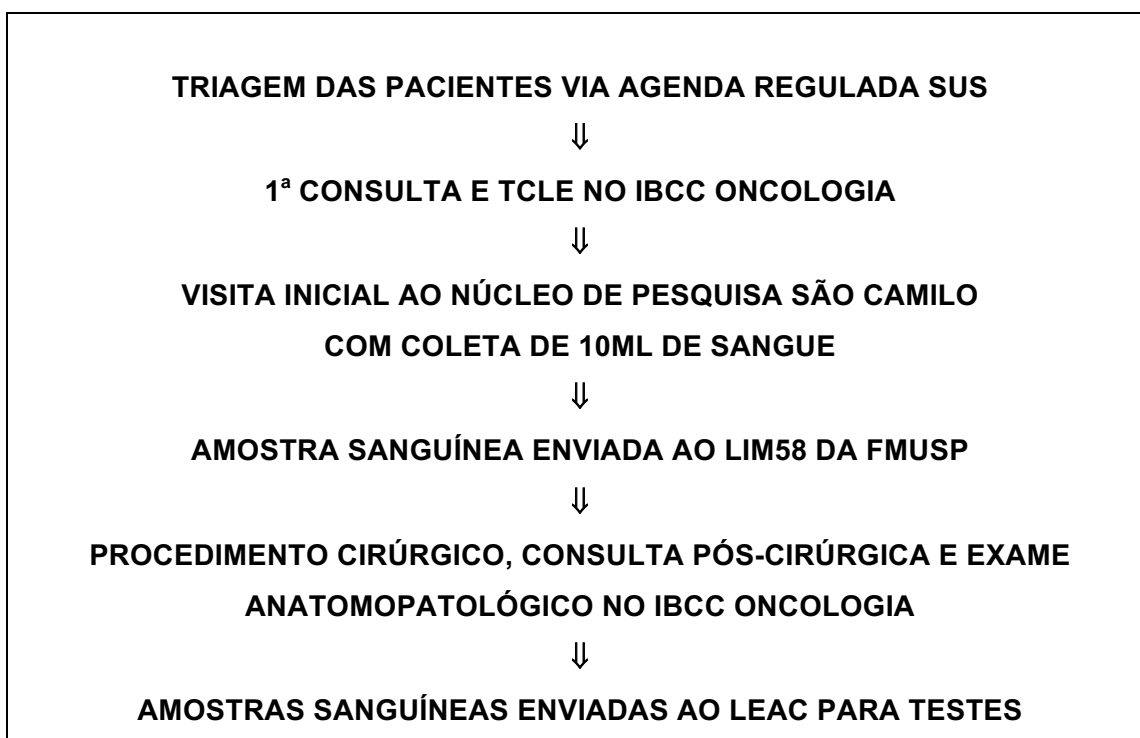


Figura 5. Fluxograma do estudo

### 3.5 Ensaio Laboratoriais

#### 3.5.1 Transporte do Material e Testagem das HSP27

Os kits ELISA Elabscience®, foram importados com a ajuda da equipe do laboratório LEAC, situado à Av. Gal. Ataliba Leonel, 93, 10º andar Conj.101/102, no bairro de Santana, em São Paulo.

Quando os kits encontraram-se disponíveis, as 40 amostras séricas foram enviadas ao referido laboratório para realização dos ensaios laboratoriais. O transporte das amostras seguiu as normas exigidas para condução e deslocamento de material biológico; assim, ficou a cargo de empresa especializada neste tipo de transporte e que presta serviço para o IBCC Oncologia. O material biológico foi então enviado para o LEAC para seguir com a devida testagem das concentrações da proteína de choque térmico HSP27, por meio de testes comerciais ELISA *Elabscience*®. Tal kit preconiza a utilização do método “Sandwich-ELISA”. Neste, a microplaca fornecida é pré-revestida com um anticorpo específico para HSP27/HSPB1 humanas. Na testagem, amostras do grupo controle e de estudo foram adicionadas à poços da placa e combinados com o anticorpo específico. Foi então realizada a adição sucessiva de anticorpos biotinizados de detecção específicos para HSP-27/HSPB1 humanas e conjugado Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP), sucessivamente em cada poço da microplaca, seguida por incubação. Após a incubação, os componentes livres foram lavados. Na sequência, foi adicionado o Substrato Reagente em cada poço. Apenas aqueles que contenham HPS-27/HSB1 humanas, anticorpo biotinizados de detecção e conjugado Avidin-HRP manifestaram a cor azul. A reação enzima-substrato foi interrompida com a adição de Solução-Stop tornando a cor amarela. A densidade óptica (DO) pôde ser mensurada por espectrofotometria em um comprimento de onda de  $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$ . O valor da DO é proporcional à concentração de HSP-27, que pôde ser calculada ao se comparar a DO das amostras com a curva padrão.

## **3.6 Análise Estatística**

### **3.6.1 Cálculo Amostral**

Na literatura avaliada foram encontradas informações sobre a expressão da proteína HSP27. Em mulheres portadoras de massas anexiais com diagnóstico anatomopatológico de neoplasia benigna a proteína HSP27 esteve presente em 4,0% dos casos. Entretanto, em mulheres portadoras de massas anexiais, cujo diagnóstico foi de neoplasia maligna, a referida proteína esteve presente em 42,0% dos casos (Bodzek, 2021). Visando encontrar pelo menos a diferença demonstrada nessa referência, com poder de 80% e confiança de 95%, a amostra necessária para a realização do estudo foi estimada em pelo menos 24 mulheres com massas anexiais benignas e 24 mulheres com massas anexiais malignas (Bodzek, 2021).

### **3.6.2 Tratamento e Análise dos Dados**

Medidas de tendência central e dispersão (média, mediana, desvio padrão, percentil 25 e percentil 75), foram calculadas para as variáveis quantitativas. Variáveis qualitativas foram apresentadas através de frequências e porcentagens.

Associação entre variáveis qualitativas foram realizadas através do teste exato de Fisher (quando os 20% ou mais dos valores esperados são menores do que 5) ou pelo teste qui-quadrado de Pearson. Na comparação das variáveis quantitativas entre os grupos optou-se pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney (assumindo não normalidade dos dados).

Gráficos de *boxplot* permitiram representar os valores das dosagens de acordo com os tipos de tumores. Gráfico de barras representou a frequência dos tipos de tumores avaliados.

As análises foram realizadas no software SPSS for Windows v.25. Considerou-se um nível de significância de 5% para todos os testes.

## ***4 Aspectos Éticos***

---

## **4 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto de pesquisa atende a todos os princípios éticos descritos na Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde. Foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa das Instituições envolvidas, Faculdade de Medicina da USP – FMUSP e ao Instituto Brasileiro de Controle do Câncer – IBCC Oncologia. O estudo foi iniciado após parecer favorável das instâncias regulatórias envolvidas (Anexos 1 e 2).

Os dados foram coletados somente após consentimento das participantes através da assinatura do TCLE (Apêndice 1). Adicionalmente, os dados foram analisados em conjunto, não havendo divulgação de nomes, garantindo assim o sigilo e confidencialidade.

### **4.1 Riscos e Benefícios**

Não houve benefícios diretos às pacientes envolvidas. Entretanto, os resultados do estudo eventualmente poderão trazer contribuição para a literatura médica científica no que se refere ao diagnóstico precoce das neoplasias malignas ovarianas.

Como risco envolvido nesta pesquisa, foi considerado a possibilidade de ocorrer hematomas e dor no local da coleta de sangue. Entretanto, todas as participantes da pesquisa foram orientadas a realizarem compressas no local, caso ocorresse. Vale salientar que, nenhuma participante apresentou tal complicação.

Com relação ao risco cirúrgico, a indicação de cirurgia foi efetivada devido à presença da massa anexial, ou seja, de maneira independente da inclusão da paciente no projeto de pesquisa.

## ***5 Infraestruttura***

---



## 5 INFRAESTRUTURA BÁSICA E DE APOIO

O Departamento de Ginecologia Oncológica do IBCC Oncologia e o Núcleo de Pesquisa e Ensino dispuseram de infra-estrutura adequada, com equipe multiprofissional para o atendimento ambulatorial e cirúrgico das pacientes, coleta de amostra de sangue, assim como análise laboratorial dos exames coletados.

A Divisão de Ginecologia do HCFMUSP, por meio de seu Laboratório de Ginecologia Estrutural e Molecular (LIM 58), colaborou com suporte necessário para armazenamento das amostras do estudo. Essa instituição também dispõe de pessoal de informática para fornecer suporte técnico necessário, além de programas para acessar as bases de levantamento bibliográfico.

### 5.1 Recursos Financeiros

Os procedimentos previstos na consulta pré-operatória, procedimento cirúrgico, análise anatomopatológica e procedimentos pós-cirúrgicos são considerados de rotina para pacientes com massas anexiais, independentemente se participassem ou não do estudo. Diante disso, para estes procedimentos não houve investimento de recursos por parte dos participantes da pesquisa, bem como das Instituições envolvidas.

Foi de responsabilidade da pesquisadora a aquisição dos Kit's ELISA *Elabscience*®, importados via laboratório LEAC, bem como, os custos relacionados às testagens no mesmo laboratório.

## ***7 Resultados***

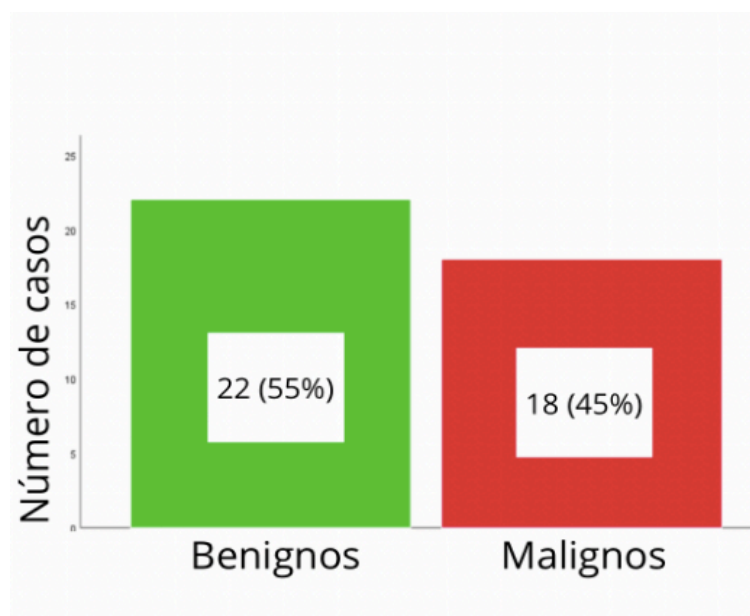
---

## 7 RESULTADOS

De acordo com o planejamento, o estudo foi elaborado em 2020. Entretanto, devido ao advento da pandemia COVID-19, foi iniciado em abril de 2021 e, até fevereiro de 2023 foram triadas 67 pacientes com massas anexiais atendidas em primeira consulta no Hospital IBCC Oncologia.

Das 67 mulheres que assinaram o TCLE, 25 foram excluídas devido a cirurgia ter sido realizada antes da visita inicial, a histologia de origem ser diferente da ovariana e, na maioria dos casos, por não comparecimento ao Núcleo de Pesquisa na Vila Mariana. Considerando que as pacientes do estudo eram provenientes do Sistema Único de Saúde, muitas com dificuldades socioeconômicas, a mudança do local do Núcleo de Pesquisa para endereço diferente do IBCC Oncologia dificultou o direcionamento das mesmas para coleta das amostras, principalmente dos casos de câncer de ovário avançado.

Assim, conforme o Gráfico 1, foram encaminhadas para dosagem da HSP27 42 amostras; entretanto, duas não foram possíveis de análise devido à degradação, finalizando um total 40 amostras. Destas, 22 (55%) de mulheres portadoras de massas anexiais benignas e 18 (45%) de massas anexiais malignas.



**Gráfico 1.** Porcentagem de pacientes com massas anexiais benignas e malignas.

A Tabela 1 ilustra as características clínicas e hábitos das pacientes nos dois grupos. A idade mínima das pacientes no grupo de massas anexiais benignas foi de 28 anos, a máxima de 67 anos, com média de 49,4 e mediana de 54 anos. A idade mínima das pacientes no grupo de massas anexiais malignas foi de 28 anos, a máxima de 70 anos, com média de 48,6 e mediana de 51 anos.

Quanto ao tempo de aparecimento dos sintomas, pelo início insidioso e localização intra-abdominal dos tumores anexiais, cerca de 6 meses figura quanto ao tempo médio nos dois grupos, com 72,2% das pacientes com câncer de ovário apresentando queixa de aumento de volume abdominal comparado com 40,9% entre aquelas com tumores benignos ( $p=0,048$ ), sendo este o sintoma mais observado nos dois grupos. Perda de peso foi mais frequente entre aquelas pacientes com tumores malignos, 7 (38,9%), em relação com as mulheres com tumores benignos, em que somente uma apresentou a queixa (4,5%) ( $p = 0,014$ ). No grupo das massas anexiais benignas, 10 (45,5%) das 22 pacientes queixavam-se de dor, e no grupo das massas anexiais malignas 11 (61,1%). Queixa de sangramento foi relatada por apenas quatro (18,2%) das pacientes com massas anexiais benignas e por duas (11,1%) das massas anexiais malignas.

Nas pacientes assintomáticas a massa abdominal foi diagnosticada apenas em exame de imagem em 12 (54,4%) pacientes com massas anexiais benignas, comparando a apenas 6 (33,3%) das pacientes com malignidade.

Quanto a comorbidades clínicas, a presença de hipertensão arterial sistêmica foi semelhante nos dois grupos, 27,3% no benigno e 33,3% no maligno. Já quanto a diabetes melito, houve diferença nos dois grupos, com 22,2% das pacientes com tumores malignos apresentando a doença de base, contra nenhuma do grupo de massas benignas ( $p = 0,033$ ). Tabagismo e ex-tabagismo não se mostraram diferentes nos dois grupos, no entanto, etilismo esteve presente em 3 (20%) pacientes com câncer de ovário, contra nenhuma do grupo controle, porém sem significância estatística ( $p=0,059$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características clínicas e hábitos nas pacientes com massas anexiais benignas e malignas:

Característica	Benigno	Maligno	Valor de p	n <sub>missing</sub>
	n = 22 n (%)	n = 18 n (%)		
Idade no diagnóstico (anos)			0,754 <sup>1</sup>	0
Média (DP)	49,4 (12,3)	48,6 (13,5)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	54 (38-60)	51 (39-59)		
Duração da queixa (meses)			0,417 <sup>1</sup>	9
Média (DP)	10,7 (14,9)	7,8 (12,4)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	6 (2-12)	6 (2-6)		
Queixa de dor			0,324 <sup>2</sup>	0
Não	12 (54,5)	7 (38,9)		
Sim	10 (45,5)	11 (61,1)		
Queixa de aumento de volume abdominal			0,048 <sup>2</sup>	0
Não	13 (59,1)	5 (27,8)		
Sim	9 (40,9)	13 (72,2)		
Queixa de sangramento			0,673 <sup>3</sup>	0
Não	18 (81,8)	16 (88,9)		
Sim	4 (18,2)	2 (11,1)		
Achado em exame de imagem			0,180 <sup>2</sup>	0
Não	10 (45,5)	12 (66,7)		
Sim	12 (54,5)	6 (33,3)		
Queixa de perda de peso			0,014 <sup>3</sup>	0
Não	21 (95,5)	11 (61,1)		
Sim	1 (4,5)	7 (38,9)		
Paciente com hipertensão			0,677 <sup>2</sup>	0
Não	16 (72,7)	12 (66,7)		
Sim	6 (27,3)	6 (33,3)		
Pacientes com diabetes mellitus			0,033 <sup>3</sup>	0
Não	22 (100)	14 (77,8)		
Sim	0	4 (22,2)		
Outras comorbidades			0,257 <sup>2</sup>	0
Não	16 (72,7)	10 (55,6)		
Sim	6 (27,3)	8 (44,4)		
Pacientes tabagista ou ex-tabagista			0,729 <sup>3</sup>	2
Não	15 (68,2)	12 (75,0)		
Sim	7 (31,8)	4 (25,0)		
Paciente etilista ou ex-etilista			0,059 <sup>3</sup>	3
Não	22 (100)	12 (80,0)		
Sim	0	3 (20,0)		

DP: desvio padrão; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75. <sup>1</sup> Teste de Mann-Whitney; <sup>2</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>3</sup> Teste exato de Fisher.

Características relacionadas com a saúde sexual e reprodutiva são apresentadas na Tabela 2. Quatro (25%) das pacientes com massas anexiais benignas relatavam IST (Infecção sexualmente transmissível) prévia, comparado a nenhuma do grupo de massas anexiais malignas, quando o dado esteve disponível em prontuário. No período em que foram realizadas as coletas, 12 (60,0%) das 22 pacientes do grupo das massas anexiais benignas, contra 7 (46,7%) do grupo das massas anexiais malignas relatavam já estar na

menopausa (considerando um ano sem menstruar). Quanto a idade da primeira relação sexual, a maioria tinha iniciado aos dezoito anos, nos dois grupos, com médias 18,1 e 18,9 anos, respectivamente.

Em relação aos antecedentes obstétricos, a maioria teve em média duas gestações em ambos os grupos. Não houve diferença também entre o número de abortamentos e partos normais entre os dois grupos, no entanto observou-se maior frequência de partos cesárea no grupo de massas anexiais malignas, com média de 1,4 contra 0,4 no grupo controle ( $p=0,024$ ).

**Tabela 2.** Antecedentes menstruais e obstétricos das pacientes com massas anexiais benignas e malignas:

Característica	Benigno n = 22 n (%)	Maligno n = 18 n (%)	Valor de p	n <sub>missing</sub>
Histórico de IST			0,136 <sup>1</sup>	14
Não	12 (75,0)	10 (100)		
Sim	4 (25,0)	0		
Pacientes que ainda menstruam			0,142 <sup>2</sup>	5
Não	13 (65,0)	6 (40,0)		
Sim	7 (35,0)	9 (60,0)		
Pacientes que já entraram na menopausa			0,433 <sup>2</sup>	5
Não	8 (40,0)	8 (53,3)		
Sim	12 (60,0)	7 (46,7)		
Idade da 1ª relação sexual			0,430 <sup>3</sup>	16
Média (DP)	18,1 (2,1)	18,9 (3,2)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	18 (17-19)	19 (17-21)		
Nº de gestações			0,437 <sup>3</sup>	0
Média (DP)	2,0 (2,5)	2,1 (1,7)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	1 (0-3)	2 (0-3)		
Nº de partos normais			0,665 <sup>3</sup>	0
Média (DP)	1,4 (1,4)	1,2 (1,5)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	1 (0-2)	1 (0-2)		
Nº de partos cesárea			0,024 <sup>3</sup>	0
Média (DP)	0,4 (0,6)	1,4 (1,2)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	0 (0-1)	1 (0-2)		
Nº de abortos			0,838 <sup>3</sup>	0
Média (DP)	1,0 (2,5)	0,3 (0,6)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	0 (0-1)	0 (0-0)		

DP: desvio padrão; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75. <sup>1</sup> Teste exato de Fisher; <sup>2</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney.

História familiar de câncer foi relatada por 9 (50%) mulheres do grupo de massas anexiais malignas. Destas, duas mulheres tinham algum familiar com câncer de ovário, uma com câncer de mama, três com câncer uterino, uma

com familiar com câncer de próstata, uma com familiar com tumor gastrointestinal e uma com outros tumores. Entretanto, nenhuma dessas pacientes foi submetida à pesquisa genética de BRCA 1 ou 2. Tal fato explica-se por serem mulheres atendidas pela rede pública de saúde, na qual não há cobertura para tal testagem no Brasil (Tabela 3).

**Tabela 3.** Antecedentes familiares de câncer em mulheres com massas anexiais benignas e malignas

Característica	Benigno	Maligno	Valor de p <sup>1</sup>	n <sub>missing</sub>
	n = 22 n (%)	n = 18 n (%)		
Antecedentes familiares de câncer			0,585	4
Nega	8 (40,0)	7 (43,8)		
Ca. Mama	3 (15,0)	1 (6,3)		
Ca. Ovário	0	2 (12,5)		
Ca. Útero	2 (10,0)	3 (18,8)		
Ca. Próstata	1 (5,0)	1 (6,3)		
Ca. Gastrointestinal	4 (20,0)	1 (6,3)		
Outros (SNC, linfoma, ca. Tireoide, ca. Pulmão, ca. Pele)	1 (5,0)	0		
Ca. Mama + ca. Gastrointestinal + outros	1 (5,0)	0		
Ca. Mama + ca. Gastrointestinal + ca. Útero + outros	0	1 (6,3)		

Alterações urinárias foram relatadas por quatro pacientes (18%) no grupo controle e por duas (11%) no grupo de estudo, respectivamente. Também, a maioria das pacientes de ambos os grupos, 18 (85,7%) do grupo de massas anexiais benignas e 12 (66,7%) de massas anexiais malignas não relatavam alterações intestinais. Dentre as pacientes que relataram, constipação foi o sintoma intestinal mais frequente, em cinco das 18 pacientes com câncer de ovário (27,8%), contra duas das 22 do grupo controle (9,5%), fato provavelmente atribuído à situação de carcinomatose.

Ao exame físico, o achado de massa abdominal palpável foi semelhante nos dois grupos, descrito em 15 (68,2%) das pacientes com massas anexiais benignas e 13 (72,2%) das malignas.

Quanto aos exames adicionais, BIRADS 2 foi o resultado da maioria das mamografias, com uma paciente BIRADS 5 no grupo das massas anexiais benignas, que foi encaminhada à equipe de Mastologia para investigação. Todas as 40 pacientes apresentaram colpocitologia oncótica normal ou com alterações consideradas benignas e todas apresentavam quadro anêmico ausente ou leve, com valores de hemoglobina maior que dez ao exame laboratorial pré-operatório (Tabela 4).

**Tabela 4.** Sintomas relatados pelas pacientes nos grupos de massas anexiais benignas e malignas

Sintomas	Benigno	Maligno	Valor de p <sup>1</sup>	n <sub>missing</sub>
	n = 22 n (%)	n = 18 n (%)		
<b>Presença de sintomas urinários</b>			0,800	1
Nega	17 (81,0)	16 (88,9)		
Polaciúria	3 (14,3)	1 (5,6)		
Perda urinária	1 (4,8)	1 (5,6)		
<b>Presença de sintomas intestinais</b>			0,175	1
Nega	18 (85,7)	12 (66,7)		
Constipação	2 (9,5)	5 (27,8)		
Diarreia	0	1 (5,6)		
Sensação de plenitude gástrica	1 (4,8)	0		
<b>Presença de alterações no exame físico das mamas</b>			0,608	5
Não	16 (84,2)	15 (93,8)		
Sim	3 (15,8)	1 (6,3)		
<b>Presença de massa palpável ao exame físico do abdome</b>			0,999	0
Não	7 (31,8)	5 (27,8)		
Sim	15 (68,2)	13 (72,2)		
<b>Paciente com hemoglobina maior que 10 g/dl</b>			NA	1
Sim	21 (100)	18 (100)		
<b>Colpocitologia</b>			0,999	2
Normal	19 (90,5)	15 (88,2)		
ASCUS	2 (9,5)	2 (11,8)		
<b>BIRADS em exame de mamografia ou ultrassonografia das mamas</b>			0,242	24
BIRADS 1	0	2 (33,3)		
BIRADS 2	7 (70,0)	4 (66,7)		
BIRADS 3	2 (20,0)	0		
BIRADS 5	1 (10,0)	0		

NA: não avaliável. <sup>1</sup> Teste exato de Fisher.



Na tabela 5 encontram-se representados o maior eixo do tumor e os marcadores tumorais. Observa-se que o maior eixo do tumor na Tomografia Computadorizada ou Ressonância Nuclear Magnética de abdome e pelve foram de 15,3 cm e 17,4 cm, nos grupos controle e de estudo, respectivamente ( $p=0,44$ ), semelhante às médias constatadas no anatomopatológico, 14,9 cm e 17,0 cm.

Quanto aos marcadores tumorais, valores séricos de CA125, principal marcador de câncer de ovário, foram diferentes entre os tumores benignos (46,4 média e 22,3 mediana), comparativamente ao grupo de tumores malignos (373,4 média e 124,4 mediana), diferença esta estatisticamente significativa ( $p = 0,003$ ). Outros marcadores que foram dosados, como alfafetoproteína, DHL, betaHCG, CA19-9 e CEA não apresentaram diferenças entre os dois grupos. Os marcadores proteína do epidídimo humano HE4 e Inibina B, não foram dosados por não estarem disponíveis na rede pública de saúde na Instituição.

Quanto ao resultado de anatomopatológico, no grupo dos tumores benignos foram encontrados três (13,6%) casos de cistoadenoma seroso, seis (27,7%) de cistoadenoma mucinoso, três de cistoadenofibroma (13%), um (4,8%) de cistoadenofibroma seroso, dois (9,5%) de leiomioma, dois (9,5%) de fibroma, um (4,5%) de teratoma maduro cístico, dois (9,5%) de cisto endometriótico, um (4,8%) de cistoadenoma mucinoso com cisto endometriótico e um (4,8%) cistoadenoma seroso ovário esquerdo com fibroma ovário direito.

No grupo dos tumores malignos, foram descritos quatro (22,2%) casos de adenocarcinoma mucinoso, três (16,7%) de tumor de células da granulosa, quatro (22%) de tumores borderlines, um (4,8%) de leiomiossarcoma, 2 (9,5%) carcinoma seroso de alto grau, um (4,8%) tumor mucinoso "borderline" com carcinoma intraepitelial, um (4,8%) adenocarcinoma de células calciformes do apêndice cecal, um (4,8%) adenocarcinoma de retossigmoide e um (4,8%) de carcinoma misto (endometrióide e células claras).

Apesar de a rotina Institucional estabelecer que o início da cirurgia para investigação de massa ovariana seja realizada por via laparoscópica, observou-se que a maioria das cirurgias das pacientes do presente estudo foi iniciada por laparotomia, fato provavelmente explicado ao volume tumoral

elevado e presença de ascite na maioria dos casos. E embora o volume tumoral tenha sido semelhante nos dois grupos, pacientes com tumores malignos apresentaram maior volume de ascite comparativamente as com tumores benignos (66.7% vs. 15%, respectivamente;  $p = 0,004$ ).

Situação de carcinomatose peritoneal com cálculo de PCI (*peritoneal cancer index*) foi relatada em 6 (35,3%) pacientes com câncer de ovário, as quais encontravam-se em estadio III em diante (FIGO 2014) no intra-operatório.

Endometriose esteve presente em concomitância com o tumor de ovário em sete (33,3%) dos casos de massas anexiais benignas e dois (11,8%) casos de massas anexiais malignas ( $p=0,148$ ).

A média de hospitalização foi semelhantes em ambos os grupos, três dias no grupo controle e 3,9 dias no grupo de estudo. A necessidade de permanência foi devida ao significativo volume tumoral e complexidade técnica dos casos, requerendo cirurgia de grande porte, e, após a cirurgia, reintrodução da dieta e normalização das funções urinárias e intestinais esperados para alta hospitalar das pacientes, de acordo com protocolo Institucional. Complicações pós-operatórias foram relatadas em somente uma paciente do grupo controle e três do grupo de estudo.

Dentre as mulheres com tumores malignos, 53,3% realizou quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante.

**Tabela 5.** Características relacionadas com o tumor, marcadores tumorais, cirurgia e pós-operatório

Característica	Benigno	Maligno	Valor de p	n <sub>missing</sub>
	n = 22 n (%)	n = 18 n (%)		
Maior eixo do tumor no TC, USG ou RNM de abdome ou pelve (cm)			0,444 <sup>1</sup>	1
Média (DP)	15,3 (7,8)	17,4 (7,4)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	15,2 (7,5-22,6)	19,7 (10,9-23,8)		
CA 125			0,003 <sup>1</sup>	0
Média (DP)	46,4 (60,9)	373,4 (791,5)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	22,3 (15,1-61)	124,4 (39,8-319,7)		
CEA			0,515 <sup>1</sup>	2
Média (DP)	2,7 (4,2)	8,6 (14,6)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	1,7 (1,2-2,2)	2,5 (1,0-4,4)		
CA 19-9			0,927 <sup>1</sup>	3
Média (DP)	75,8 (225,0)	219,3 (734,7)		

Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	10 (2-31,6)	12,7 (2,3-31)		
Alfafetoproteína			0,263 <sup>1</sup>	20
Média (DP)	4,1 (2,9)	2,6 (1,2)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	3,4 (2,2-4,9)	2,1 (1,9-3,4)		
DHL			0,174 <sup>1</sup>	26
Média (DP)	206,6 (53,1)	229,1 (37,4)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	195,5 (178,5-209,9)	222,5 (206-266)		
Beta HCG			0,957 <sup>1</sup>	23
Média (DP)	0,83 (2,21)	1,58 (3,10)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	0 (0-0,10)	0 (0-2,17)		
Via de acesso da cirurgia			0,253 <sup>2</sup>	0
Laparotomia	19 (86,4)	12 (66,7)		
Videolaparoscopia	3 (13,6)	6 (33,3)		
PCI/carcinomatose			0,004 <sup>2</sup>	1
Não	22 (100)	11 (64,7)		
Sim	0	6 (35,3)		
Volume da ascite (ml)			NA	6
Média (DP)	7700	3250,0 (2572,0)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )		3200 (1000-5800)		
Presença de ascite			0,004 <sup>2</sup>	5
Não	17 (85,0)	5 (33,3)		
Sim	3 (15,0)	10 (66,7)		
Cirurgia realizada			0,446 <sup>2</sup>	1
Ooforectomia/anexectomia	12 (57,1)	7 (38,9)		
Histerectomia	7 (33,3)	9 (50,0)		
Biopsia	0	1 (5,6)		
Ooforectomia + histerectomia	2 (9,5)	1 (5,6)		
Maior eixo do tumor no AP (cm)			0,715 <sup>1</sup>	4
Média (DP)	14,9 (7,2)	17,0 (11,7)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	15 (7,5-21,8)	18 (7,6-22)		
Dias de hospitalização após a cirurgia			0,378 <sup>1</sup>	1
Média (DP)	3,0 (3,3)	3,9 (3,9)		
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	2 (1-2)	2 (1-5)		
Complicação no pós cirúrgico			0,303 <sup>2</sup>	4
Não	19 (95,0)	13 (81,3)		
Sim	1 (5,0)	3 (18,8)		
Realização de quimioterapia adjuvante			NA	5
Não	20 (100)	7 (46,7)		
Sim	0	8 (53,3)		
Desfecho pós cirurgia			<0,001 <sup>2</sup>	0
Alta do serviço	16 (72,7)	0		
Seguimento	6 (27,3)	17 (94,4)		
Óbito	0	1 (5,6)		

DP: desvio padrão; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; NA: não avaliável. <sup>1</sup> Teste de Mann-Whitney; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher.

**Tabela 6.** Anatomopatológico de massas anexiais benignas e malignas e presença ou não de endometriose associada.

Característica	Benigno	Maligno	Valor de p	n <sub>missing</sub>
	n = 22 n (%)	n = 18 n (%)		
Resultado de anatomopatológico			<0,001 <sup>2</sup>	0
Adenocarcinoma de células caliciformes do apêndice	0	1 (5,6)		
Adenocarcinoma de retossigmoide	0	1 (5,6)		
Adenocarcinoma mucinoso	0	4 (22,2)		
Carcinoma misto: endometriode + células claras	0	1 (5,6)		
Carcinoma seroso de alto grau	0	2 (11,1)		
Cisto endometriótico	2 (9,1)	0		
Cistoadenofibroma	3 (13,6)	0		
Cistoadenofibroma seroso	1 (4,5)	0		
Cistoadenoma mucinoso	6 (27,3)	0		
Cistoadenoma mucinoso + cisto endometroide	1 (4,5)	0		
Cistoadenoma seroso	3 (13,6)	0		
Cistoadenoma seroso + fibroma	1 (4,5)	0		
Fibroma	2 (9,1)	0		
Leiomioma	2 (9,1)	0		
Leiomiossarcoma	0	1 (5,6)		
Teratoma maduro cístico	1 (4,5)	0		
Tumor de células da granulosa	0	3 (16,7)		
Tumor mucinoso borderline + carcinoma intraepitelial	0	1 (5,6)		
Tumor seroso borderline	0	4 (22,2)		
Presença de endometriose			0,148 <sup>2</sup>	2
Não	14 (66,7)	15 (88,2)		
Sim	7 (33,3)	2 (11,8)		

DP: desvio padrão; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75; NA: não avaliável. <sup>1</sup> Teste de Mann-Whitney; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher.

O resultado anatomopatológico, as dosagens séricas da proteína de choque térmico 27kDa (HSP27) em ng/ml e o CA125 em U/ml coletados para as 40 amostras são descritos nas Tabelas 7 e 8, a seguir. A Tabela 7 refere-se ao grupo de massas anexiais benignas e a Tabela 8 ao grupo de massas anexiais malignas.

**Tabela 7.** Grupo de massas anexiais benignas com resultado anatomopatológico, valor da HSP27 e CA125.

<b>ANATOMOPATOLÓGICO</b>	<b>AMOSTRA</b>	<b>HSP 27</b>	<b>CA125</b>
CISTOADENOMA MUCINOSO	1	0,461	125
CISTADENOFIBROMA	3	0,436	15,1
CISTADENOMA MUCINOSO	5	0,407	61
CISTADENOMA MUCINOSO	6	0,441	18
FIBROMA	9	0,412	23
CISTO ENDOMETRIOIDE	11	0,481	14
Ovário esquerdo e ovário direito: ENDOMETRIOSE	13	0,432	277
Ovário direito: CISTOADENOMA MUCINOSO + CISTO ENDOMETRIOIDE	14	0,603	17
CISTADENOMA MUCINOSO	16	0,441	27
Ovário esquerdo: CISTADENOMA SEROSO/ Ovário direito: FIBROMA	17	0,427	7,7
CISTADENOMA MUCINOSO	19	0,432	40
CISTADENOMA SEROSO	20	0,436	4,4
CISTADENOMA SEROSO	23	0,427	17,9
CISTADENOFIBROMA SEROSO	24	0,527	27
LEIOMIOMA	27	0,441	91,2
CISTOADENOMA SEROSO	29	0,407	7,3
MIOMA DEGENERADO	31	0,456	21
TERATOMA MADURO CISTICO	32	0,412	10,4
CISTADENOFIBROMA SEROSO	35	0,476	960
FIBROMA	37	0,456	65
NEOPLASIA MUCINOSA	39	0,456	21,6
Ovário direito e esquerdo CISTADENOFIBROMA SEROSO	40	0,412	33,4

**Tabela 8.** Grupo de massas anexiais malignas com resultado anatomopatológico, valor da HSP27 e CA125.

<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>	<b>AMOSTRA</b>	<b>HSP27</b>	<b>CA 125</b>
CARCINOMA SEROSO DE ALTO GRAU INFILTRATIVO	2	0,451	980,0
TUMOR SEROSO BORDERLINE	4	0,461	3407
TUMOR MUCINOSO "BORDERLINE" COM CARCINOMA INTRAEPITELIAL	7	0,446	58
TUMOR MUCINOSO PROLIFERANTE ATÍPICO ("BORDERLINE")	8	0,481	252
ADENOCARCINOMA DE RETOSSIGMOIDE	10	0,486	307
TUMOR DE CÉLULAS DA GRANULOSA	12	0,446	215
TUMOR DE CÉLULAS DA GRANULOSA	15	0,446	9,8
ADENOCARCINOMA MUCINOSO	18	0,446	26
ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CALICIFORMES DO APÊNDICE CECAL	21	0,471	98,8
ADENOCARCINOMA MUCINOSO DE PADRAO INTESTINAL	22	0,441	39,78
LEIOMIOSARCOMA	25	0,446	86,5
TUMOR SEROSO BORDERLINE	26	0,412	26,2
TUMOR DE CÉLULAS DA GRANULOSA	28	0,451	6,6
ADENOCARCINOMA MUCINOSO DE PADRAO INTESTINAL	30	0,441	343
ADENOCARCINOMA MUCINOSO	33	0,456	343
TUMOR SEROSO PROLIFERANTE ATÍPICO ("BORDERLINE").	34	0,427	53
CARCINOMA SEROSO DE ALTO GRAU	36	0,491	149,9
CARCINOMA MISTO: ENDOMETRIOIDE (70% DO VOLUME TUMORAL) E CÉLULAS CLARAS (30%)	38	1,01	319,7

As dosagens séricas da HSP27, quando avaliadas por grupo, benigno e maligno mostraram discreta diferença, mas não estatisticamente significativa para valores de média, sendo 0,449 no grupo de massas anexiais benignas e 0,484 no grupo de massas anexiais malignas, com mediana 0,439 e 0,449, respectivamente ( $p=0,068$ ), conforme apresentado na Tabela 9.

**Tabela 9.** Proteína de choque térmico 27kDa (HSP27) sérica nos grupos benigno (mulheres sem câncer de ovário) e maligno (mulheres com câncer de ovário).

HSP27	Benigno	Maligno	Valor de p <sup>1</sup>
	n = 22	n = 18	
Média (DP)	0,449 (0,044)	0,484 (0,133)	0,068
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	0,439 (0,427-0,456)	0,449 (0,446-0,471)	

DP: desvio padrão; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75. <sup>1</sup> Teste de Mann-Whitney.

A tabela 10 representa os Valores da HSP27 de acordo com o resultado anatomopatológico. No grupo de tumores malignos, quando avaliou-se a HSP27 por resultado de anatomopatológico, observou-se média mais elevada da HSP27 no grupo das pacientes com carcinoma seroso de alto grau (média 0,471), bem como em uma paciente com adenocarcinoma de células caliciformes (média 0,471) e também com adenocarcinoma de retossigmoide (média 0,486). Em uma paciente que apresentou carcinoma misto: endometrióide (70% do volume tumoral) e de células claras (30% do volume, foi observado valor aberrante da HSP27 (1,01). Os valores da HSP27 anteriormente descritos foram maiores do que nas pacientes com adenocarcinoma mucinoso, cuja média foi de 0,446, leiomiossarcoma média de 0,446, tumor das células da granulosa média de 0,448, tumor mucinoso borderline com carcinoma intraepitelial média de 0,446 e tumor seroso borderline média 0,445.

Já no grupo de massas anexiais benignas, no qual o valor médio da HSP27 foi 0,449, observou-se valor menor (0,412) em uma paciente com teratoma maduro cístico. Nas seis pacientes com cistoadenoma seroso, a média das dosagens da HSP27 foi de 0,423, semelhante à da pacientes com cistoadenoma seroso e fibroma no ovário contralateral (0,427) e fibroma (0,434). Nas duas pacientes com leiomioma a média dos valores da HSP27 foi de 0,449. Nas três pacientes com cistoadenofibroma a média foi de 0,458 e em

uma com cistoadenofibroma seroso, valor de 0,476. Nas seis pacientes com cistoadenoma mucinoso, a média foi de 0,440. Duas pacientes que apresentaram cisto endometriótico tiveram média igual a 0,457. E em uma paciente que apresentou em anatomopatológico cistoadenoma mucinoso associado a cisto endometriótico, a média foi de HSP27 0,606, mais elevado que o restante.

**Tabela 10.** Valores da HSP27 de acordo com o resultado anatomopatológico.

<b>Resultado do anatomopatológico</b>	<b>n</b>	<b>Média (Desvio padrão)</b>	<b>Mediana (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)</b>	<b>Mínimo-máximo</b>
Adenocarcinoma de células caliciformes do apêndice	1	0,471		
Adenocarcinoma de reto sigmonide	1	0,486		
Adenocarcinoma mucinoso	4	0,446 (0,007)	0,444 (0,441-0,451)	0,441-0,456
Carcinoma misto: endometrioide + células claras	1	1,010		
Carcinoma seroso de alto grau	2	0,471 (0,028)	0,471 (0,451-0,491)	0,451-0,491
Cisto endometriótico	2	0,457 (0,035)	0,457 (0,432-0,481)	0,432-0,481
Cistoadenofibroma	3	0,458 (0,061)	0,436 (0,412-0,527)	0,412-0,527
Cistoadenofibroma seroso	1	0,476		
Cistoadenoma mucinoso	6	0,440 (0,019)	0,441 (0,432-0,456)	0,407-0,461
Cistoadenoma mucinoso + cisto endometrioide	1	0,603		
Cistoadenoma seroso	3	0,423 (0,015)	0,427 (0,407-0,436)	0,407-0,436
Cistoadenoma seroso + fibroma	1	0,427		
Fibroma	2	0,434 (0,031)	0,434 (0,412-0,456)	0,412-0,456
Leiomioma	2	0,449 (0,011)	0,449 (0,441-0,456)	0,441-0,456
Leiomiossarcoma	1	0,446		
Teratoma maduro cístico	1	0,412		
Tumor de células da granulosa	3	0,448 (0,003)	0,446 (0,446-0,451)	0,446-0,451
Tumor mucinoso borderline + carcinoma intraepitelial	1	0,446		
Tumor seroso borderline	4	0,445 (0,031)	0,444 (0,420-0,471)	0,412-0,481

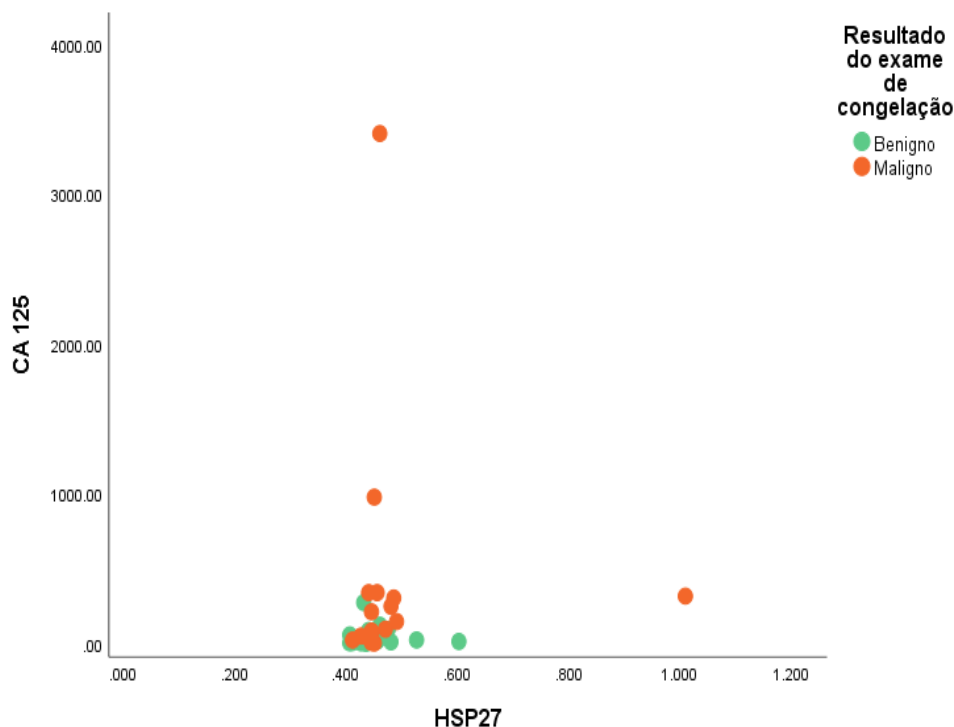
**P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75.**

Quanto ao principal marcador sérico para câncer de ovário, o CA125, foi demonstrada correlação entre o CA125 e a HSP27 de forma positiva e fraca ( $\rho = 0,381$ ) para a amostra geral.

No entanto, quando separado pelo grupo de tumor, não foi encontrada correlação para os tumores benignos; por outro lado, entre os tumores malignos, a correlação foi positiva e moderada ( $\rho = 0,471$ ;  $p = 0,049$ ), conforme Tabela 11 e Gráfico 2, sugerindo comportamento semelhante do marcador e da proteína nos casos de câncer de ovário.

**Tabela 11.** Correlação entre CA125 e HSP27.

	Coefficiente de correlação de Spearman ( $\rho$ )	Valor de p
Geral	0,381	0,015
Benigno	0,193	0,390
Maligno	0,471	0,049



**Gráfico 2.** Dosagens séricas pré-operatórias de CA125 e HSP27 para o resultado da congelação.



A média dos valores da HSP27 nos tumores benignos que apresentavam endometriose concomitante foi de 0,469 e mediana 0,456, comparativamente maiores que a média de 0,440 e mediana 0,434 nos tumores benignos sem endometriose ( $p=0,190$ ). Nos tumores malignos, a média dos valores da HSP27 nos tumores que apresentavam endometriose concomitante foi de 0,728 e mediana 0,728, também comparativamente maiores que a média de 0,451 e mediana 0,446 nos tumores malignos sem endometriose ( $p=0,365$ ). Entretanto, tais diferenças não foram estatisticamente significativas (Tabela 12).

**Tabela 12.** HSP27 e presença de endometriose em tumores benignos e malignos.

HSP27	Presença de endometriose		Valor de $p^1$	
	Não	Sim		
	n = 14	n = 7		
Benigno	Média (DP)	0,440 (0,032)	0,469 (0,064)	0,190
	Mediana ( $P_{25}$ - $P_{75}$ )	0,434 (0,412-0,456)	0,456 (0,432-0,481)	
	n = 15	n = 2		
Maligno	Média (DP)	0,451 (0,020)	0,728 (0,399)	0,365
	Mediana ( $P_{25}$ - $P_{75}$ )	0,446 (0,441-0,461)	0,728 (0,446-1,010)	

DP: desvio padrão;  $P_{25}$ : percentil 25;  $P_{75}$ : percentil 75. <sup>1</sup> Teste de Mann-Whitney.

Para os tumores malignos, não foi encontrada diferença entre os níveis de HSP27 para a presença ou não de ascite ( $p=0,999$ ), assim como para a presença de carcinomatose ( $p=0,721$ ) (Tabelas 13 e 14).

**Tabela 13.** HSP 27 e presença de ascite em tumores malignos.

HSP27	Ascite		Valor de $p^1$
	Não	Sim	
	n = 5	n = 10	
Média (DP)	0,554 (0,255)	0,455 (0,021)	0,999
Mediana ( $P_{25}$ - $P_{75}$ )	0,446 (0,446-0,456)	0,449 (0,441-0,471)	

DP: desvio padrão;  $P_{25}$ : percentil 25;  $P_{75}$ : percentil 75. <sup>1</sup> Teste de Mann-Whitney.

**Tabela 14.** HSP 27 e presença de carcinomatose em tumores malignos.

HSP27	Carcinomatose		Valor de p <sup>1</sup>
	Não n = 11	Sim n = 6	
Média (DP)	0,500 (0,170)	0,456 (0,026)	0,721
Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	0,446 (0,446- 0,461)	0,446 (0,441- 0,486)	

DP: desvio padrão; P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75. <sup>1</sup> Teste de Mann-Whitney.

## **8 *Discussão***

---

## 8 DISCUSSÃO

O câncer de ovário é a neoplasia com maior índice de mortalidade em ginecologia e elevada morbidade, devido a seu início insidioso, ausência de sintomas específicos, falta de metodologia efetiva de imagem e marcadores para diagnóstico precoce, bem como dificuldade terapêutica (Konsgen, 2020). Com estadiamento cirúrgico revisto pela FIGO em 2014, o tratamento padrão para a neoplasia continua sendo a citorredução completa - com remoção de todos os focos macroscópicos de doença - e quimioterapia adjuvante baseada em taxanos e platina (FIGO, 2023). A cirurgia citoredutora é o mais importante fator prognóstico, e deve preferencialmente ser realizada por ginecologista oncológico com equipe multidisciplinar especializada, idealmente em centro de referência. Sabe-se que o aumento da sobrevida da paciente com neoplasia maligna de ovário é substancial quando a citorredução é completa, com taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos de 90% se realizada em estadios iniciais e que são reduzidos para cerca 20% se a doença é diagnosticada em estadio avançado. Assim, tem-se buscado métodos de realizar o diagnóstico precoce a fim de aumentar a sobrevida global das pacientes (Bast RC, 2002).

Marcadores biológicos como CA125 e HE4, combinados a técnicas de imagem como tomografia, ressonância nuclear magnética e PET-CT tem sido estudados no esforço de prever **a chance** de malignidade de uma massa pélvica. Sabe-se que o principal marcador para neoplasia epitelial de ovário, CA125, tem seus índices elevados somente em 80% dos casos. O marcador HE4 tem mostrado melhor sensibilidade e especificidade que o CA125, e, a combinação dos dois marcadores, bem como o *status* menopausal proposto pelo algoritmo ROMA tem obtido resultados interessantes na neoplasia ovariana. (Anton, 2012). Um marcador biológico ideal seria de baixo custo, altas sensibilidade e especificidade e com índices séricos elevados desde o início do processo de carcinogênese, o que facilitaria o diagnóstico precoce, reduziria os custos do tratamento e sobretudo, elevaria a sobrevida da paciente.

No processo de carcinogênese, a maioria das neoplasias se origina a partir de uma única célula transformada, com progressivas mutações no DNA e

alteração das funções celulares normais no clone celular maligno inicial; o comprometimento da apoptose é condição essencial para que tal processo ocorra.

Para a permanência do organismo saudável um importante papel é exercido pela resposta imune contra as células neoplásicas, com morte celular programada do clone alterado. Assim, para que a homeostase celular permaneça, as vias de sinalização e apoptose devem correlacionar-se em perfeita harmonia (Craig, 1993)

Diversas proteínas são responsáveis pelos processos de manutenção de homeostase celular, dentre estas as Proteínas de Choque Térmico (HSPs), presentes no meio intra e extra-celular e circulação periférica, que desempenham um papel importante citoprotetor. Paradoxalmente, tais proteínas têm um complexo papel na morte celular programada. Há evidências de que as HSPs tem papel relevante na apoptose frente a fatores indutores de estresse, como citocinas, estresse oxidativo e radiação, como chaperonas da morte celular, auxiliando na maturação de proteínas envolvidas na via apoptótica e prevenindo assim a carcinogênese (Whitley, 1999; Samali, 1999; Xanthoudakis, 1999). Por outro lado, autores relatam que sua superexpressão parece inibir a apoptose, garantindo a sobrevivência celular do clone maligno (Musial, 2011).

A literatura atual endossa a superexpressão das HSPs em várias neoplasia humanas,

Devido `a atividade das HSPs na dinâmica celular, a literatura atual endossa a superexpressão das mesmas em várias neoplasias malignas humanas. Considerando que já foi demonstrado por diversos autores a presença de HSPs circulantes em amostras séricas de pacientes com câncer de ovário e seu papel na diferenciação, crescimento e proliferação de células tumorais, as HSPs10, HSP60, HSP27, HSP70 e HSP90 têm sido estudadas nessa neoplasia, com destaque para a HSP27. O primeiro autor a relatar a expressão da HSP27 no câncer de ovário foi Langdon, em 1995, e estudos subsequentes mostraram relação da proteína com a carcinogênese ovariana e resistência tumoral à quimioterápicos (Arts,1999; Hoter, 2019), bem como potencial alvo terapêutico (Wantoch, 2020).

Frente ao diagnóstico difícil e muitas vezes tardio, já em estágio III, bem como as dificuldades terapêuticas para a abordagem do câncer de ovário, este estudo propôs-se a avaliar os níveis circulantes da HSP27 nessa neoplasia. As pacientes selecionadas tinham entre 18 e 70 anos, todas as amostras sanguíneas eram todas colhidas no período pré-operatório e as participantes, operadas em centro de referência em oncologia em São Paulo, capital, no Brasil, como previamente mencionado.

Dentre as 40 pacientes estudadas, ao considerar a idade em que o diagnóstico ocorreu, a média etária das pacientes com massa anexial benigna foi 49,4 anos, enquanto para aquelas com massa anexial maligna foi de 48,6 anos. Tal dado é corroborado por levantamentos atuais, que afirmam que, em países em desenvolvimento, o diagnóstico tende a ocorrer 10 anos mais cedo do que em países desenvolvidos, uma vez que nestes a média etária de diagnóstico de câncer de ovário é 60 anos (Berek, 2021). Estudo semelhante já realizado sobre a HSP27 e câncer de ovário foi publicado pelo polonês Piotr Bodzek em 2021, e avaliou 25 mulheres saudáveis e 52 com massas anexiais malignas, com médias de idade  $55.8 \pm 10.1$  vs  $53.1 \pm 7.2$  anos, respectivamente. As médias etárias em ambos os estudos foram semelhantes à observada na última revisão da FIGO sobre câncer de ovário, na qual mulheres com menos de 20 anos de idade, predominam os tumores de células germinativas, enquanto *borderlines* geralmente ocorrem em mulheres na faixa dos 30 e 40 anos, 10 ou mais anos mais jovens do que em mulheres com cânceres ovarianos epiteliais invasivos, que ocorrem principalmente após 50 anos (FIGO 2021).

Sabe-se que pacientes com tumores *borderlines* apresentam proliferação epitelial atípica mais intensa em relação à encontrada nos tumores benignos. Nestes, mesmo não ocorrendo a destruição estromal invasiva característica dos tumores malignos, o potencial de malignidade deve ser considerado e, com isso possibilidade de metástase e recidiva. Por tal motivo, nesta pesquisa tais pacientes foram incluídas no grupo de massas anexiais malignas (NCCN, 2023; Grisham, 2023).

As pacientes selecionadas para compor a casuística eram provenientes do Sistema Único de Saúde no Brasil, e, portanto, dificuldade socioeconômica

e de acesso à atenção básica inicial para posterior encaminhamento a centro de referência em oncologia, devem ser considerados. Tais obstáculos podem levar ao diagnóstico da neoplasia ovariana já em fases avançadas, com volume tumoral muitas vezes elevado e sintomatologia exuberante. Sabe-se que desconforto ou dor abdominal, bem como perda ponderal, figuram como os sintomas mais relatados em tumores pélvicos (Coelho et al, 2014). No presente estudo, de acordo com a literatura, o sintoma mais frequentemente relatado, tanto no grupo de massas anexiais benignas, como no grupo de massas anexiais malignas foi aumento do volume abdominal (40,9% *versus* 72,2%) ( $p=0,048$ ). Além disso, pacientes com neoplasia maligna ovariana demonstraram mais sintomas abdomino-pélvicos que as do grupo controle, fato provavelmente atribuído à situação de carcinomatose peritoneal, presente ao diagnóstico em estadio III em diante. Assim, constipação foi o sintoma intestinal mais frequente, em 27,8% das pacientes com câncer de ovário *versus* 9,5% do grupo controle. Adicionalmente, observou-se perda de peso mais significativa nas pacientes com câncer de ovário (38,9%) em relação às mulheres com tumores benignos (4,5%) ( $p = 0,014$ ).

Com relação à HSP27, verificou-se que a média das dosagens séricas da proteína apresentou tendência à elevação nas pacientes com massas anexiais malignas, comparativamente às benignas, embora tal diferença não tenha sido estatisticamente significativa (HSP27 0,484 *versus* 0,449, respectivamente;  $p=0,068$ ).

Kongen et al, em 2020, em estudo realizado na Alemanha, avaliaram 242 amostras séricas de pacientes em pré-operatório de cirurgia para câncer de ovário, comparativamente à 200 mulheres sem história de câncer, cujas amostras foram obtidas de centro de transfusão sanguínea local. Os valores de HSP27 detectados em ambos os grupos, mulheres com neoplasia maligna e saudáveis, não mostraram diferença estatisticamente significativa ( $p=0.932$ ). Além disso, o estudo demonstrou níveis mais elevados da HSP27 nas pacientes com prognóstico mais favorável e maior sobrevida com neoplasia maligna ovariana. Contrariamente, Bodzek et al (2021), avaliando amostras de 52 pacientes com câncer de ovário hospitalizadas e 25 de mulheres saudáveis, encontraram média de valores da HSP27 mais elevados do que nos controles

(50,17ng/ml *versus* 13,5ng/ml), respectivamente, sendo tal diferença estatisticamente significativa ( $p=0,0006$ ).

Os dois estudos mencionados, embora comparando casuísticas semelhantes, encontraram resultados discordantes da HSP27 entre os dois grupos. No entanto, cumpre ressaltar que ambos os autores compararam pacientes com câncer de ovário com mulheres saudáveis. No presente estudo, para comparar-se com mulheres com câncer de ovário, selecionaram-se especificamente mulheres com massas anexiais benignas. Assim, mesmo com amostra reduzida devido a critério mais rigoroso de seleção, os resultados encontrados abrem a possibilidade de novos estudos com desenho semelhante, no intuito de elucidar de forma mais abrangente o papel da HSP27 no diagnóstico precoce da neoplasia maligna ovariana.

Correlacionando as dosagens séricas de HSP27 com a histologia do tumor, Bodzek (2021) verificou que pacientes com carcinoma seroso papilífero e endometriode e tinham índices séricos pré-operatórios da proteína mais elevados que o grupo de mulheres saudáveis, sem massas anexiais ( $p=0,004$  e  $p=0,005$  respectivamente). Observou também que em pacientes com adenocarcinoma mucinoso, os níveis da proteína HSP27 foram semelhantes ao do grupo controle, entretanto tais diferenças não foram estatisticamente significativas ( $p=0,48$ ). Semelhante resultado foi encontrado em nosso estudo, no qual as quatro pacientes com histologia de adenocarcinoma mucinoso obtiveram média das dosagens séricas da HSP27 comparativamente menores que a média das pacientes com carcinoma seroso de alto grau (0,447 *versus* 0,471) e também menores do que a média das pacientes com massas anexiais malignas em geral (0,484). Tais dados sugerem que, para diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso, a HSP27 talvez possa não ser um marcador fidedigno, visto dosagens séricas de essa proteína terem apresentado resultado semelhante ao do grupo controle nos dois estudos, o que provavelmente pode ser explicado pelo padrão atípico de apresentação e disseminação da doença mucinosa em cavidade peritoneal.

No presente estudo, em uma paciente, houve diferença discrepante da dosagem sérica de HSP27 em relação às outras histologias tumorais. Nesta, o valor da proteína HSP27 foi 1,01, comparativamente à média 0,474 encontrada



no grupo de massas anexiais malignas. Tratou-se de caso de carcinoma misto, constituído por carcinoma endometrióide em 70% do volume tumoral e carcinoma de células claras em 30% do volume tumoral. O aumento da HSP27 em tumores epiteliais de ovário já foi demonstrado por Zhao (2014). Tal autor, estudando 48 pacientes com câncer epitelial de ovário, 35 pacientes com massas anexiais benignas e 24 mulheres saudáveis, observou aumento significativo da da HSP27 no primeiro grupo ( $p=0,001$ ).

Quanto ao grau de diferenciação tumoral, na presente pesquisa foram observados valores mais elevados da HSP27 nas duas pacientes com carcinoma seroso de alto grau (0,471) e na paciente citada anteriormente, com carcinoma endometrióide e células claras combinado em um mesmo tumor (1,01), sugerindo um aumento significativo da HSP27 nos tumores de alto grau, o que já foi proposto por Langdon em 1995 e também por Elstrand em 2009. Considerando a agressividade desses tumores e suas taxas de sobrevida reduzida, são necessários mais estudos em pacientes com tumores de histologias semelhantes para definir a correlação destes com a HSP27 e, eventualmente, considerá-la como marcador auxiliar ao CA125 (Langdon, 1995; Elstrand, 2009).

Observou-se nesta pesquisa que, tanto nos tumores benignos como nos malignos que apresentavam endometriose concomitante, uma tendência a valores mais elevados de HSP27. A média dos valores da HSP27 nos tumores benignos que apresentavam endometriose concomitante foi comparativamente maior que a dos tumores benignos sem a doença (média 0,469 e mediana 0,456 versus média de 0,440 e mediana 0,434;  $p=0,190$ ). Nos tumores malignos, a média dos valores da HSP27 nos tumores que apresentavam endometriose concomitante foi também comparativamente maiores que a média dos tumores malignos sem a doença (média 0,728 e mediana 0,728 versus 0,451 e mediana 0,446;  $p=0,365$ ). Já foi descrito por diversos autores o papel das HSPs na endometriose, que parecem estar relacionadas com o desarranjo no mecanismo regulatório das proteínas locais, culminando numa escala de eventos inflamatórios importantes na patogênese da lesão endometriótica inicial, com consequente elevação da HSP27. (Chehna-Patel, 2011; Imamura, 2014).

A combinação de biomarcadores entre si, como CA125 e HE4, por exemplo, com imagens e índice de risco, como proposto por Anton em 2012, além de sistematização de laudos com incorporação da terminologia ORADS nos laudos ultrassonográficos e ORADS – MRI com extensão à ressonância magnética, figuram como campo de pesquisa na tentativa de diagnóstico mais precoce da neoplasia maligna ovariana. Neste estudo, propusemos-nos a avaliar a correlação entre o CA125, principal marcador sérico do câncer epitelial de ovário e a HSP27. Foi demonstrada correlação entre o CA125 e a HSP27 de forma positiva e fraca ( $\rho = 0,324$ ) para a amostra geral. No entanto, quando realizada a avaliação por grupo de tumor, não foi encontrada correlação para os tumores benignos, mas para os tumores malignos, a correlação foi positiva e moderada ( $p = 0,471$ ;  $p=0.049$ ), sugerindo comportamento semelhante do marcador e da proteína nos casos de câncer de ovário. Assim tal achado aponta para a possibilidade de estudar-se a combinação de biomarcadores na neoplasia maligna ovariana.

Visto o padrão insidioso de recidivas de câncer de ovário, que ocorrem em sua maioria das vezes, na cavidade abdomino-pélvica manifestando sintomas compressivos, urinários e intestinais quando doença já em fase avançada, Zhao, em 2014, estudou o comportamento da HSP27 em três grupos: 48 mulheres com câncer epitelial de ovário, 35 mulheres com tumores benignos e 24 mulheres saudáveis. O autor demonstrou que não houve diferença nos níveis da HSP27 entre os grupos de mulheres saudáveis, massas benignas ou com câncer epitelial de ovário sem metástases peritoneais. No entanto HSP27 foi correlacionada com metástases peritoneais, com dosagens séricas significativamente maiores que nos outros dois grupos: sem metástases peritoneais ( $p=0,032$ ) e saudáveis ( $p=0.005$ ), sugerindo que a HSP27 possa ser marcador diagnóstico de progressão tumoral, nos casos de metástases peritoneais. Também, no estudo de Bodzek, que incluía 52 pacientes no grupo de massas anexiais malignas, com estadiamento clínico FIGO I a IV, o valor da HSP27 apresentou elevação progressiva e nos estádios I, II, III e ainda com maior elevação no IV, com valores da HSP27 nas pacientes estágio IV mais elevados que em estádios II ( $p=0.009$ ) e III ( $p=0,015$ ). Assim, tais resultados propuseram que a HSP27 possa ser um marcador para

os estadios avançados da doença. Entretanto, os dados obtidos no presente estudo divergem dos apresentados por Bodzek, pois não foi encontrada correlação entre a carcinomatose abdominal nos tumores malignos, já que o valor médio da HSP foi de 0,456 nas seis pacientes com carcinomatose abdominal e de 0,500 nas 11 pacientes sem carcinomatose ( $p = 0,721$ ). Também não foi encontrada correlação da HSP27 com presença de ascite, com média da HSP27 de 0,455 nas 10 pacientes com ascite, comparativamente à média de 0,554 nas cinco pacientes sem ascite ( $p = 0,999$ ).

Assim, são necessários mais estudos para elucidar o papel da HSP27 e o uso combinado da proteína ao CA125 na neoplasia maligna ovariana, especialmente em estadios iniciais. Importante ressaltar que diferentes sistemas de análise da HSP27 por ELISA exibem resultados distintos, e valores absolutos de referência da proteína ainda não foram estabelecido, o que pode explicar concentrações séricas distintas em diferentes estudos. Adicionalmente, mesmo com estudo realizado em hospital de referencia em Oncologia, com centro de pesquisa e cirurgiões e patologistas experientes, a maioria das massas anexiais de ovário operadas são benignas, o que potencialmente reduz o número da amostra para pesquisa em câncer de ovário. No presente estudo, a pandemia COVID-19, bem como mudança de endereço do centro de pesquisa clínica do IBCC Oncologia, onde são realizadas as coletas, dificultaram a adesão das pacientes ao estudo, especialmente as portadoras de neoplasia maligna de ovário em condições clínicas prejudicadas.

Atualmente, vem sendo estudada a relação da HSP27 com resistência tumoral à quimioterapia. A superexpressão de HSP27 já foi associada à quimiorresistência em neoplasia de cabeça e pescoço, esôfago, mama e leucemia (Ciocca, 2005). Um oligonucleotídeo de segunda geração direcionado ao mRNA de HSP27, OGX-427 parece reduzir a expressão de HSP27, sendo estudado como agente citotóxicos, ainda sem estudos consistentes publicados para câncer de ovário (Chi. 2016).

Novos estudos com maior número de pacientes e com período de seguimento mais longo, são necessários para melhor compreender a relação da HSP27 com a diferenciação celular, carcinogênese e seu papel como

possível marcador no diagnóstico precoce do câncer de ovário e inclusive, como terapia-alvo.

## **9 Conclusões**

---

## 9 CONCLUSÕES

No presente estudo, verificou-se que o valor médio da dosagem sérica da proteína HSP27, apresentou tendência à elevação nas pacientes com massas anexiais malignas, comparativamente às benignas, embora sem diferenças estatisticamente entre os dois grupos.

Quando avaliada por histologia tumoral, a HSP27 apresentou níveis séricos mais elevados do que a média nos casos de carcinoma seroso de alto grau, endometriose e células claras. No entanto, parece não ser um bom marcador para adenocarcinoma mucinoso, pois os níveis séricos desta proteína foram semelhantes aos de pacientes com massas anexiais benignas.

Foi demonstrada correlação positiva entre o CA125 e a HSP27 para os tumores malignos, sugerindo comportamento semelhante do marcador e da proteína nos casos de câncer de ovário.

Observou-se tendência a valores mais elevados de HSP27 na presença concomitante de endometriose, sendo que a média dos valores nos tumores benignos com endometriose foi comparativamente maior que os sem essa concomitância (média 0,469 *versus* 0,440;  $p=0,190$ ). A mesma tendência ocorreu nos tumores malignos com e sem endometriose (média 0,728 *versus* 0,446;  $p=0,365$ ).

No presente estudo não foi encontrada correlação entre a proteína HSP27 e presença de carcinomatose ou ascite, no entanto seriam necessárias mais amostras para melhor elucidação dos valores da HSP27 em neoplasia maligna de ovário avançada.

***10 Anexos***

---

## ANEXOS

### FIGO – Estadiamento da Neoplasia Maligna de Ovário 2014

#### **Estadio I - Tumor limitado aos ovários com ascite ou lavado peritoneal negativo**

**Ia** - Tumor limitado a um ovário, cápsula intacta, sem tumor na superfície externa

**Ib** - Tumor limitado aos dois ovários, cápsula intacta, sem tumor na superfície externa

**Ic** - Tumor limitado a um ou ambos os ovários e:

**Ic1** - Ruptura da cápsula durante a cirurgia

**Ic2** - Cápsula rota antes da cirurgia ou tumor na superfície ovariana

**Ic3** - Ascite ou lavado peritoneal com células neoplásicas presentes

#### **Estadio II - Tumor com extensão à pélve ou primário do peritônio**

**Ila** – Extensão e/ou metástases para o útero e/ou tuba uterina

**Ilb** – Extensão para outros tecidos pélvicos

#### **Estadio III - Tumor com implantes além da pélve e/ou linfonodos intra-abdominais comprometidos. Também considerar como tumor limitado à pélve verdadeira se extensão direta ao intestino delgado ou omento**

**IIIa**- Linfonodos comprometidos e/ou disseminação peritoneal microscópica além da pelve

**IIIa1**- Linfonodos pélvicos e/ou retroperitoneais comprometidos

**IIIa1(I)** - Metástase menor ou igual a 1cm

**IIIa1(II)** - Metástase maior que 1cm

**IIIa2**- Disseminação peritoneal microscópica além da pelve verdadeira com ou sem linfonodos

retroperitoneais positivos

**IIIb** - Presença de implante peritoneal extra-pélvico macroscópico de tamanho menor ou igual a 2cm no maior diâmetro com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos. Inclui extensão para superfícies hepática e/ou esplênica

**IIIc** - Presença de implante peritoneal extra-pélvico de tamanho maior que 2cm no maior diâmetro com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos. Inclui extensão para superfícies hepática e/ou esplênica

#### **Estádio IV – Presença de metástases à distância**

**IVa** - Derrame pleural com citologia positiva

**IVb** - Metástase para parênquima hepático ou esplênico ou metástase para órgãos extra-abdominais, incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal



## ***Referências***

---

## REFERÊNCIAS

Abbas AK, Vinay KNF, Robbins & Cotran. *Patologia-Bases Patológicas das Doenças*. 8ª Ed. 2010. Editora Elsevier

Almeida JRC, Pedrosa NL et al. Marcadores tumorais: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2007;53(3):305-316. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista>

Almeida, JRC. *Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade*. São Paulo: Atheneu; 2004:61-72.

American Cancer Society, *Key Statistics for Ovarian Cancer*. [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>

Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, Maciel GA, Baracat EC, Carvalho JP. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics*. 2012;67(5):437-441

Arts HJ, Hollema H, Lemstra W, Willemse PH, De Vries EG, Kampinga HH, et al. Heat-shock-protein-27 (hsp27) expression in ovarian carcinoma: relation in response to chemotherapy and prognosis. *Int J Cancer* 1999;84:234–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10371339/>

Baggish, Michael S.; Karram, Mickey M. *Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery* E-Book. Elsevier Health Sciences, 2020.

Benjamin IJ, McMillan DR. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*. 1998;83(2):117- 32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9686751/>

Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(Suppl.1):61–85. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13878>

Bodzek P et al., Heat shock protein 27 (HSP27) in patients with ovarian cancer . *Ginekologia Polska* 2021;92(12): 837-843. Disponível em: [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_polska/article/view/GP.a2021.0061](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.a2021.0061)

Bodzek P, Partyka R, Damasiewicz-Bodzek A. Antibodies against Hsp60 and Hsp65 in the sera of women with ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2014 Mar 11;7: 30. Disponível em: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-2215-7-30>

BRASIL. CNS. Resolução 466/2012-*Normas para pesquisa envolvendo seres humanos*. Brasília, DF, 2012.

Calderwood SK, Khaleque MA, Sawyer DB, Ciocca DR. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem Sci.* 2006;31(3):164-72. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16483782/>

Cano A, Coffey AI, Adatia R, Millis RR, Rubens RD, King RJ. Histochemical studies with an estrogen receptor-related protein in human breast tumors. *Cancer Res.* 1986;46(12Pt1):6475-80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3536082/>

Chehna-Patel N, Warty N, Sachdeva G, Khole V. Proteolytic tailoring of the heat shock protein 70 and its implication in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1560-7.e1-3. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/49848246\\_Proteolytic\\_tailoring\\_of\\_the\\_heat\\_shock\\_protein\\_70\\_and\\_its\\_implications\\_in\\_the\\_pathogenesis\\_of\\_endometriosis](https://www.researchgate.net/publication/49848246_Proteolytic_tailoring_of_the_heat_shock_protein_70_and_its_implications_in_the_pathogenesis_of_endometriosis)

Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):559-64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16714056/>

Chi, A phase I dose-escalation study of apatorsen (OGX-427), an antisense inhibitor targeting heat shock protein 27 (Hsp27), in patients with castration-resistant prostate cancer and other advanced cancers. *Annals of Oncology* 27: 1116–1122, 2016

Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones.* 2005 Summer; 10(2):86-103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16038406/>

Ciocca, D. R., Puy, L. A., and Fasoli, L. C. Study of estrogen receptor, progesterone receptor, and the estrogen-regulated Mr 24,000 protein in patients with carcinomas of the endometrium and cervix. *Cancer Res.*, 49: 4298-4304, 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2743317/>

Coelho FRG, Costa RLR, Almeida TG, Mesquita J. *Revisão em Ginecologia Oncológica.* São Paulo: FAP; 2014; 319-328p.

Cohen M, Dromard M, Petignat P. Heat shock proteins in ovarian cancer: a potential target for therapy. *Gynecol Oncol.* 2010;119(1):164-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20580418/>

Conroy SE, Sasieni PD, Fentiman I, Latchman DS. Autoantibodies to the 90kDa heat shock protein and poor survival in breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 1998;34(6):942-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9797714/>

Craig EA, Ingolia T, Manseau L Expression of Drosophila heat-shock cognate genes during heat shock and development. *Developmental Biology Dev Biol.*

1983 Oct;99(2):418-26. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6311649/>

Craig EA. Chaperones: helpers along the pathways to protein folding. *Science* 1993;260:1902–3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100364/>

Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol.* 1990;94(4):435-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2220671/>

Crispi CP, Crispi Filho D. *Tratado de Endoscopia Ginecológica: cirurgia minimamente invasiva*, 3.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2012, v.496, p. 423.

Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, Lee Y. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(1):3-9. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218844/>

Culotta E, Koshland Jr. p53 sweeps through cancer research. *Science*, 1994,1;264(5155):16. Disponível em:  
<https://www.science.org/doi/10.1126/science.264.5155.16.b>

Elpek GO, Karaveli S, Simsek T, Keles N, Aksoy NH. Expression of heat-shock proteins hsp27, hsp70 and hsp90 in malignant epithelial tumour of the ovaries. *Apmis* 2003;111:523–30. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780528>

Elstrand MB, Kleinberg L, Kohn EC, Trope CG, Davidson B. Expression and clinical role of antiapoptotic proteins of the bag, heat shock, and Bcl-2 families in effusions, primary tumors, and solid metastases in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:211–21. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19620938/>

Enakpene CA, Omigbodun AO, Goecke TW, Odukogbe AT, Beckmann MW. Preoperative evaluation and triage of women with suspicious adnexal masses using risk of malignancy index. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(1):131–8, Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00869.x>

EVA- Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos em: <https://eva.org.br/fatores-de-risco-e-prevencao-do-cancer-de-ovario/>)

Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, Salerno MG, Scambia G. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):642.e1-6. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801470/>

FIGO-Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia. *Estadiamento da Neoplasia Maligna de Ovário*. 2014. Disponível em: [https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging\\_1.10.14.pdf](https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging_1.10.14.pdf).

Geisler JP, Geisler HE, Tammela J, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, et al. Heat shock protein 27: an independent prognostic indicator of survival in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;69:14–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10053106/>

Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007;109(2):221-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17154394/>

Grisham RN, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33:1331–1344. doi:10.1136/ijgc-2023-004610

Hartl FU. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature* 1996;381: 571–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8637592/>

Hoter A, Naim HY. Heat Shock Proteins and Ovarian Cancer: Important Roles and Therapeutic Opportunities. *Cancers (Basel)*. 2019 Sep 18;11(9):1389. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540420/>

Imamura T, Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Ishimaru T, Masuzaki H. Effect of GnRH agonist therapy on the expression of human heat shock protein 70 in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;180:16-23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25016551/>

Junqueira, LC, Carneiro J. *Histologia básica*. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.

Kaijser J, Bourne T, Valentin L et-al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41 (1): 9-20

Kampiga HH, Hagejam J, Vos MJ, Kubota H, Tanguay RM, Brufod EA, Cheetam ME, Chen B, Hightower L. Guidelines for the nomenclature of human heat shock proteins. *Ann Ver Genetics*, 1993;27: 437-496. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18663603/>

King RJ, Finley JR, Coffey AI, Millis RR, Rubens RD. Characterization and biological relevance of a 29-kDa, oestrogen receptor-related protein. *J Steroid Biochem*. 1987;27(1-3):471-5. doi: 10.1016/0022-4731(87)90342-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3695491/>

Korneeva I, Bongiovanni AM, Girotra M, Caputo TA, Witkin SS. Serum antibodies to the 27-kd heat shock protein in women with gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):18-21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10920302/>

D. Könsgen, G. Klinkmann, A. Kaul et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 255 (2020) 154–159

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, Eds. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. France. Lyon:International Agency for Research on Cancer. 2014:11-40. 307p.

Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(2):151-60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18317228/>

Langdon SP, Rabiasz GJ, Hirst GL, King RJ, Hawkins RA, Smyth JF, Miller WR. Expression of the heat shock protein HSP27 in human ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 1995;1(12):1603-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9815962/>

Lima GR, Girão JCB, Baracat EC. *Ginecologia de Consultório* 2003. 1 ed. São Paulo: EPM-Editora de Projetos Médicos. 2003. p.285

Lima RA, Viotti LV, Cândido EB, Silva-Filho AL. Abordagem das massas anexiais com suspeita de câncer de ovário. Revisão. *FEMINA* 2010; 38(6). Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n6/a1510.pdf>

Limaiem F, Lekkala MR, Mlika M. Ovarian Cystadenoma. [Atualizado em 1º de janeiro de 2023]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): *StatPearls Publishing*; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536950/>

Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet.* 1988;22:631-77

Luo LY, Herrera I, Soosaipillai A, Diamandis EP. Identification of heat shock protein 90 and other proteins as tumour antigens by serological screening of an ovarian carcinoma expression library. *Br J Cancer* 2002;87:339-43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177805/>

Madden SL, Galella EA, Zhu J, Bertelsen AH, Beaudry GA. SAGE transcript profiles for p53-dependent growth regulation. 1997;15(9):1079-85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9285562/>

McGuire WL, Dressler LG, Sledge GW Jr, Ramzy I, Ciocca DR. An estrogen-regulated protein in normal and malignant endometrium. *J Steroid Biochem.* 1986 Jan;24(1):155-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3702402/>

Minowada G, Welch WI. Clinical implications of the stress response. *J Clin Invest* 1995;95:3-12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC295356/>

Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):4046

Musiał K, Zwolińska D. Heat shock proteins in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(7):1031-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21193931/>

Nanbu K, Konishi I, Komatsu T, Mandai M, Yamamoto S, Kuroda H, Koshiyama M, Mori T. Expression of heat shock proteins HSP70 and HSP90 in endometrial carcinomas. Correlation with clinicopathology, sex steroid receptor status, and p53 protein expression. *Cancer.* 1996;15;77(2):330-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8625242/>

Nanbu K, Konishi I, Mandai M, Kuroda H, Hamid AA, Komatsu T, et al. Prognostic significance of heat shock proteins HSP70 and HSP90 in endometrial carcinomas. *Cancer Detect Prev* 1998;22:549–55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9824379/>

Neto GB. *Manual de Condutas em Ginecologia Oncológica.* A.C. Camargo Cancer Center. 2 ed. São Paulo: FAP.2014.

O'Neill KE, Cooper AR. The approach to ovarian dermoids in adolescents and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(3):176-80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751454/>

Piura B, Piura E. Autoantibodies to tumor-associated antigens in epithelial ovarian carcinoma. *J Oncol.* 2009:581-939. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20145720/>

Reis FJC. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário: papel dos marcadores tumorais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(4):222-27. Disponível em: [H4nRNRbjPXLpGDyZDXf8JJS](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14444444/)

Ritossa F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in drosophila. *Experientia.* 1962;18:571-573. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02172188>

Andreotti Rochelle F et al. Ovarian-Adnexal Reporting Lexicon for Ultrasound: A White Paper of the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *J Am Coll Radiol.* 2018;15(10):1415-1429. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30149950/>

Rock JA, Jones III HW. *Te Linde. Cirurgia Ginecológica.* 10 ed. Rio de Janeiro: Revinter. 2012, Cap. 9. 411p.

Roma P, Catapano AL. Stress proteins and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1996;127(2):147-54. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9125304/>

Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase II of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study. *J Clin Oncol.* 2017;35:1411-1420. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17154394/>

Samali A, Cai J, Zhivotovsky B, Jones DP, Orrenius S. Presence of a pre-apoptotic complex of pro-caspase-3, Hsp60 and Hsp10 in the mitochondrial fraction of Jurkat cells. *EMBO J* 1999;18:2040–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1171288/>

Samali A. Heat shock proteins: regulators of stress response and apoptosis. *Cell Stress Chaperones*. 1998;3(4):228-36. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9880235/>

Schneider J, Jimenez E, Marenbach K, Marx D, Meden H. Co-expression of the MDR1 gene and HSP27 in human ovarian cancer. *Anticancer Res* 1998;18:2967–71. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/9713493>

SGO-Society of Gynecologic Oncology. *Clinical Practice Statement: Genetic testing for ovarian cancer*. 1, 2014. [Internet]. Disponível em: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>

Sørensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan Med Bull*. 2011;58:A4331.

Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei. *Cancer Treatment Research*. 1996; 81:105-119. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8834579/>

Takayama S. Heat-shock proteins as regulators of apoptosis. *Oncogene*. 2003 Dec 8;22(56):9041-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14663482/>

Tang D, Khaleque MA, Jones EL, Theriault JR, Li C, Wong WH, et al. Expression of heat shock proteins and heat shock protein messenger ribonucleic acid in human prostate carcinoma in vitro and in tumors in vivo. *Cell Stress Chaperones* 2005;10: 46–58. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15832947>

Tissières A, Mitchell HK, Tracy UM. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *J Mol Biol*. 1974 Apr 15;84(3):389-98. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4219221/>

Tsutsumi-Ishii Y, Tadokoro K, Hanaoka F, Tsuchida N. Response of heat shock element within the human HSP70 promoter to mutated p53 genes. *Cell Growth Differ*. 1995;6(1):1-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7718482/>

Vergote I. Prognostic factors in stage I ovarian carcinoma. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 2001;63(3):257-71; discussion 272-6.

Weinert T. DNA damage and checkpoint pathways: molecular anatomy and interactions with repair. *Cell*. 1998;94(5):555-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9741620>



Whitley D, Goldberg SP, Jordan WD. Heat shock proteins: a review of the molecular chaperones. *J Vasc Surg*. 1999;29(4):748-51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10194511/>

Wynn RM, Davie Jr, Cox, RP, Chuang DT. Molecular chaperones: heat-shock proteins, foldases and matchmakers. *J Lab Clin Med* 1994;124:31-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8035099/>

Xanthoudakis S, Roy S, Rasper D, Hennessey T, Aubin Y, Cassady R, et al. Hsp60 accelerates the maturation of pro-caspase-3 by upstream activator proteases during apoptosis. *EMBO J* 1999;18:2049–56. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1171289/>

Zhao M, et al. Heat shock protein 27: A potential biomarker of peritoneal metastasis in epithelial ovarian cancer? *Tumor Biology* 2013;35(2). Disponível em: <https://link-springer-com.libproxy.viko.lt/article/10.1007/s13277-013-1139-7>

Zhu Y, Tian Q, Qiao N, Cheng Y, Li H. Anti-Hsp20 antibody concentrations inversely correlated with tumor progression in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncology*. 2015;36(4)-394-6. Disponível em: <https://article.imrpess.com/journal/EJGO/36/4/10.12892/ejgo2623.2015/394-396.pdf>

Ahmed A, Lotfollahzadeh S. Cystic Teratoma. [Updated 2022 Dec 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564325/>

## ***Apêndices***

---

## APÊNDICES

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa:

“PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO (HSPs) E MASSAS ANEXIAIS”

Pesquisadora responsável - Iara Moreno Linhares

Pesquisadora executante: Mariana Camargo G. Forghieri

Você está sendo convidada a participar, voluntariamente, de um estudo que será realizado no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), em parceria com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP). O estudo incluirá dois grupos de pacientes: um grupo com diagnóstico de carcinoma de ovário sem tratamento anterior; e um segundo grupo com idade e escolaridade semelhantes ao grupo anterior, porém sem câncer de ovário.

Esse formulário de consentimento explicará a finalidade e os detalhes deste estudo. Explicará também as suas responsabilidades e seus direitos como participante.

É importante que você leia e compreenda todos os procedimentos e certifique-se que todas as suas perguntas foram respondidas antes de assinar este documento.

As proteínas de choque térmico são produzidas pelas células quando estas enfrentam situação de estresse como, aumento de temperatura, doença infecciosa ou, contato com elementos químicos. Trabalhos mostraram que elas podem estar aumentadas em pacientes com câncer. O mesmo acontece com os marcadores séricos de inflamação, que aumentam em situações de estresse.

Entre as funções destas proteínas estão regulação da divisão celular, reconhecimento de divisão errada e reparo de outras proteínas. Ou seja, são importantes para que a divisão celular seja feita de forma correta. Essas proteínas podem ser quantificadas em amostras de sangue.

Este estudo busca, então, analisar se as proteínas do choque térmico e os marcadores inflamatórios estão alterados nas pacientes com câncer de ovário, comparando as amostras de sangue de mulheres portadoras dos variados tipos do carcinoma, com mulheres sem o diagnóstico de câncer, atendidas nos ambulatórios de Ginecologia dos Hospital IBCC - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer/São Camilo Oncologia).

Durante o atendimento nos ambulatórios acima citados, você deve informar ao médico sobre todas as doenças atuais e, tratamentos aos quais você fora ou, está sendo submetida. Serão coletados dados clínicos e demográficos de todas as participantes, bem como, todas serão submetidas a exame físico geral, informações de peso e altura e avaliação de sinais vitais e colherão 10 ml se

sangue (o que equivale a 2 colheres de chá), para a avaliação da presença das proteínas e marcadores inflamatórios. Os dados coletados serão confidenciais e, apenas utilizados para a pesquisa.

A pesquisa visa obter maior conhecimento científico sobre a presença das proteínas do choque térmico e marcadores inflamatórios no câncer de ovário, com o intuito de aprimorar o tratamento de pacientes com câncer. Não haverá benefícios diretos às pacientes envolvidas.

Coleta de sangue: a coleta de sangue será realizada através de punção venosa de membro superior, para retirada de 10 ml de sangue (mais ou menos 2 colheres de chá). Este procedimento poderá causar um pouco de dor na punção e a formação de mancha roxa na pele ou, hematoma no local, embora isto não seja frequente. Entretanto, esses possíveis hematomas podem ser tratados com compressas no local e, com o tempo, somem sozinhas.

Não é esperado que sua participação neste estudo cause algum problema de saúde para você. Entretanto, caso algum problema médico decorra, diretamente, de sua participação na pesquisa, é garantido a você tratamento para todos estes problemas médicos, bem como a solicitação de indenização por eventuais danos decorrentes da participação na pesquisa.

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Dra. Iara Linhares, que conta com o apoio da Dra. Mariana Camargo G. Forghieri, que podem ser encontradas à Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 Instituto Central do Hospital das Clínicas 10º andar – São Paulo, CEP:05403-000 Telefone: 55-11-2661-7621. No hospital IBCC, a pesquisadora responsável será a Dra. Mariana Camargo G. Forghieri, que poderá ser encontrada à Av. Alcantara Machado, 2576, no Bairro da Mooca, na Cidade de São Paulo, CEP: 03101-003. Se você tiver alguma dúvida sobre seus direitos enquanto estiver participando deste estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer - IBCC através do telefone (11)3474-4264 ou na Avenida Alcântara Machado, 2576 – São Paulo – SP. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) - (CapPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Tel: 2661-7585 ou pelo e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Não serão cobrados custos dos participantes em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.

Sua participação no estudo é totalmente voluntária e você poderá interrompê-la a qualquer momento. Sua decisão de não participar ou, de se retirar do estudo, não prejudicará nem afetará seu atendimento médico, atual ou futuro, nesta Instituição.

Entretanto, se decidir não participar mais, você deverá notificar imediatamente o médico do grupo da Ginecologia que conduz seu atendimento. Isto é para sua própria segurança.

Você deverá compreender também que sua participação poderá ser encerrada, pelo médico responsável pelo atendimento, a qualquer tempo, se ele julgar ser o melhor para você. Você também será informado de toda e qualquer novo fato que possa influenciar a sua intenção de continuar ou não a participar deste estudo.

Após ler o presente documento, declaro que fui suficientemente informado a respeito do estudo “Proteínas de choque térmico (HSPs) e massas anexiais”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Dra. Iara Linhares ou, com a Dra. Mariana Camargo G. Forghieri, sobre a minha decisão em participar nesse estudo.

Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias.

Eu, \_\_\_\_\_, concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante /representante legal

Data \_\_/\_\_/\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_/\_\_/\_\_

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU  
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: .....

SEX  M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº .....

COMPLEMENTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE:.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL:.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEX  M  F

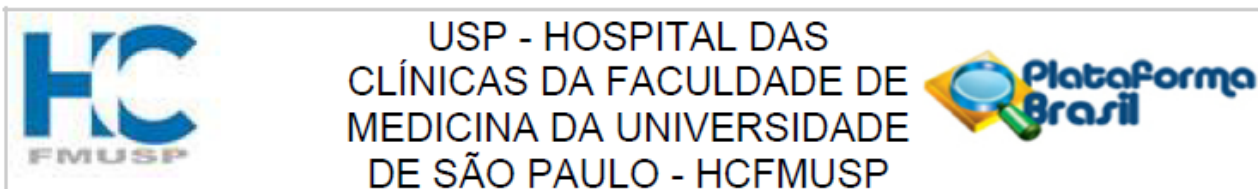
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº .....

COMPLEMENTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** "PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO (HSPs) E MASSAS ANEXIAIS"

**Pesquisador:** MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 21923719.6.3001.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.930.346

#### Apresentação do Projeto:

O desfecho primário será o comportamento das proteínas de choque térmico nas massas anexiais, tanto benignas quanto malignas. As proteínas de choque térmico são produzidas pelo organismo em diferentes situações e estão relacionadas a algumas

doenças. Entretanto, ainda não se sabe se essas proteínas tem alguma relação com o desenvolvimento do câncer de ovário. Como desfecho secundário, haverá a possibilidade de considerar o mapeamento das HSPs na propedeutica das massas anexiais, orientando a abordagem cirúrgica e tratamento.

#### Objetivo da Pesquisa:

O principal objetivo do projeto é avaliar os níveis séricos das proteínas de choque térmico HSP-27, HSP-60, HSP-70 e HSP-90 em mulheres portadoras de massas anexiais de diferentes etiologias e relacionar os níveis séricos das referidas HSPs com o diagnóstico histológico de benignidade ou malignidade das massas anexiais, assim como marcadores de inflamação (interleucinas) e níveis plasmáticos de indutores de proteinase da matriz extracelular, hialuronan, fator neurotrófico derivado do cérebro nas células mononucleares, matrix metaloproteinases 2 (MMP2) e 9 (MMP9).

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Esta pesquisa poderá ocasionar riscos diretos à saúde das pacientes analisadas, devido à necessidade de coleta de soro das pacientes podendo

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-010

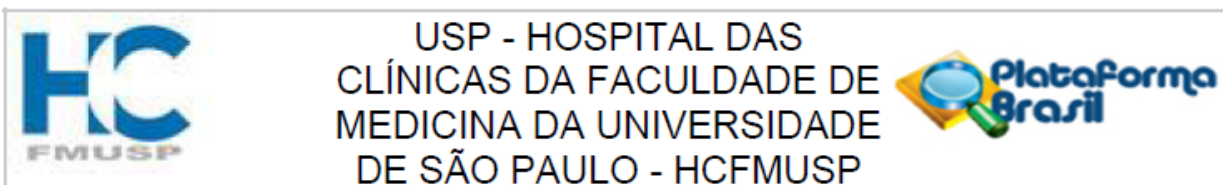
**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.930.346

ocorrer hematomas e dor no local da coleta. Destaca-se o fato que, esses possíveis hematomas podem ser tratados com compressas no local e, com o tempo, somem sozinhas.

Não haverá benefícios diretos às pacientes envolvidas, entretanto, os resultados do estudo podem trazer significativa contribuição para a literatura médica científica. Adicionalmente, espera-se que o entendimento dessas massas anexiais possam auxiliar no diagnóstico e, tratamento precoces, principalmente, dos processos neoplásicos de origem maligna.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto de pesquisa está bem elaborado, seu objetivo é bastante pertinente e está claramente justificado e bem definido. A metodologia a ser empregada permitirá alcançar os objetivos propostos e sua conclusão certamente agregará novos valores para área do conhecimento. O cronograma indica sua finalização dentro do prazo proposto.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentada anuência de todos os setores envolvidos.

O TCLE apresentando está completo, claro e didático.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sugiro aprovação do protocolo de pesquisa uma vez que sua conclusão agregará valores substanciais para área do conhecimento.

Não há pendência e/ou inadequações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1447161.pdf	11/02/2020 17:10:33		Aceito
Outros	Aprovacao_Departamento_Obstetricia_Ginecologia_10_12_2019.pdf	11/02/2020 16:50:27	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	23_CEP_123_Formulario.pdf	25/09/2019 11:37:33	MARIANA CAMARGO GUIMARAES	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br





USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 3.930.346

Outros	23_CEP_123_Formulario.pdf	25/09/2019 11:37:33	FORGHIERI	Aceito
Outros	22_Aprovacao_Departamento.pdf	25/09/2019 11:36:50	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	21_Carta_anuencia_LIM.doc	25/09/2019 11:35:59	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	20_Carta_anuencia_2.pdf	25/09/2019 11:35:17	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	19_Carta_anuencia_1.pdf	25/09/2019 11:34:44	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	18_Formulario_Sociodemografico.docx	25/09/2019 11:33:54	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	17_QoL_SF36.docx	25/09/2019 11:32:19	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	16_Escala_Visual_Analogica_EVA.docx	25/09/2019 11:31:35	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	15_Estadiamento_da_Neoplasia_Maligna_de_Ovario.docx	25/09/2019 11:30:52	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	04_Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido.docx	25/09/2019 11:21:57	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	03_Projeto_de_Pesquisa.docx	25/09/2019 11:21:07	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	01_Carta_ao_CEP_versao_assinada.pdf	25/09/2019 11:20:38	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

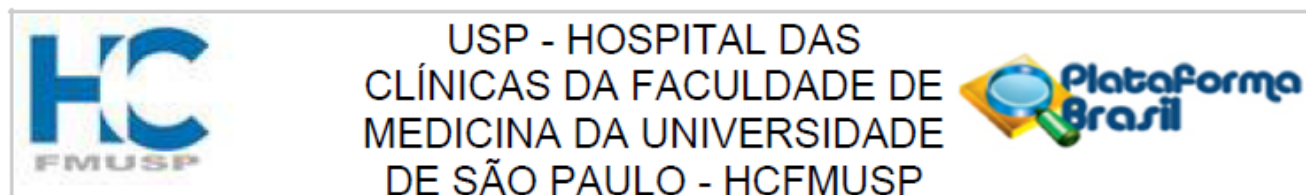
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.930.346

Outros	00_Carta_ao_CEP_versao_copiar_colar.docx	25/09/2019 11:19:56	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
--------	--	------------------------	--	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 23 de Março de 2020

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
**(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: capesq.adm@hc.fm.usp.br

INSTITUTO BRASILEIRO DE  
CONTROLE DO CÂNCER -  
IBCC/ ONCOLOGIA CLÍNICA -  
SP



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** "PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO (HSPS) E MASSAS ANEXIAIS"

**Pesquisador:** MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 21923719.6.0000.0072

**Instituição Proponente:** Instituto Brasileiro de Controle do Câncer- SP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.617.986

#### Apresentação do Projeto:

Uma massa identificada na região pélvica pode ser de origem ginecológica (uterina, tubárea, ovariana, vaginal, vulvar) ou não ginecológica.

Sintomas como, dor, sensação de pressão intra-abdominal aumentada, dismenorréia, sangramento uterino anormal, bem como alterações dos

hábitos urinário ou intestinal podem ocorrer em massas volumosas. No entanto, ausência de qualquer sintoma é comum, sendo a massa um achado

de exame clínico ou imagem rotineira. Quando uma massa pélvica é identificada, suas características devem ser minuciosamente descritas; o

exame físico, realizado em sua maioria das vezes por toque bimanual, deve especificar local, tamanho em centímetros, consistência, forma,

mobilidade, sensibilidade, uni ou bilateralidade, e achados associados como febre ou ascite. A presença de massa pélvica bilateral chama atenção,

uma vez que o carcinoma do ovário se apresenta dessa forma em quase metade dos casos. Nos últimos dez anos, mais de dez mil trabalhos foram

publicados a respeito das proteínas de choque térmico (HSP - Heat Shock Proteins) e da resposta das células ao choque térmico (HSR - Heat Shock

Response). No processo de carcinogênese, as HSPs estão envolvidas na estabilização do mRNA de proto-oncogenes. Além disso, podem interagir com a proteína p53, ou mesmo, funcionar como

Endereço: Av. Alcântara Machado, nº 2576

Bairro: Mooca

CEP: 03.102-002

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3474-4264

Fax: (11)3474-4227

E-mail: cetica@ibcc.org.br

INSTITUTO BRASILEIRO DE  
CONTROLE DO CÂNCER -  
IBCC/ ONCOLOGIA CLÍNICA -  
SP



Continuação do Parecer: 3.617.986

antígeno tumoral. Frente à elevada morbimortalidade das neoplasias malignas de ovário e, à ausência de critérios diagnósticos, que possibilitem a detecção precoce das mesmas, e considerando que, o câncer de ovário pode ter como

manifestação inicial uma massa anexial em mulheres na idade reprodutiva ou, na pós-menopausa, propusemo-nos a avaliar o papel das HSP como marcadores do câncer ovariano inicial, dentro do diagnóstico diferencial das diversas etiologias responsáveis pelo aparecimento de massas anexiais em mulheres brasileiras.

Hipótese: Acreditamos que, a pesquisa das proteínas de choque térmico (HSP) e de seus anticorpos poderá representar uma possibilidade de avanço na

propedêutica inicial das massas anexiais, o que, certamente, irá auxiliar no direcionamento da conduta cirúrgica versus acompanhamento clínico e,

no diagnóstico precoce da neoplasia maligna ovariana.

Metodologia: Serão descritas as características qualitativas, segundo grupos, com uso de frequências absolutas e relativas, além disso, será verificada a associação com uso de testes qui-quadrado. As características quantitativas, segundo grupos, com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparadas, entre os grupos, com uso de testes t-Student ou testes Mann-Whitney<sup>41</sup>.

Os marcadores serão comparados entre os grupos, com uso de testes t-Student ou testes Mann-Whitney e, possivelmente, será ajustado um

modelo de regressão logística, para verificar, conjuntamente, os marcadores que discriminam os grupos. Os testes serão realizados com nível de

significância de 5%.

Critérios de inclusão: Para inclusão no estudo, as participantes da pesquisa devem atender aos seguintes

critérios: Mulheres de 18 a 70 anos; Mulheres com

presença de massa anexial, com indicação para cirurgia; Pacientes que consentirem participar do estudo, através da assinatura do Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido.

Critério de exclusão: As participantes da pesquisa não devem entrar no estudo, se qualquer dos seguintes critérios de exclusão forem atendidos:

- Pacientes sem massas anexiais;
- Pacientes apresentarem outra neoplasia maligna concomitante;
- Pacientes que apresentarem massa anexial benigna;
- Apresentar Nefropatia;

Endereço: Av. Alcântara Machado, nº 2576

Bairro: Mooca

CEP: 03.102-002

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3474-4264

Fax: (11)3474-4227

E-mail: cetica@ibcc.org.br



INSTITUTO BRASILEIRO DE  
CONTROLE DO CÂNCER -  
IBCC/ ONCOLOGIA CLÍNICA -  
SP



Continuação do Parecer: 3.617.986

- Apresentar Hepatopatia;
- Apresentar Cardiopatia;
- Apresentar Hematopatia;
- Apresentar qualquer doença reumática;
- Apresentar Imunossupressão;
- Apresentar sinais e/ou sintomas de doenças imunológicas.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar os níveis séricos das proteínas de choque térmico HSP-27, HSP-60, HSP-70 e HSP-90 em mulheres portadoras de massas anexiais de diferentes etiologias.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Esta pesquisa poderá ocasionar riscos diretos à saúde das pacientes analisadas, devido à necessidade de coleta de soro das pacientes podendo ocorrer hematomas e dor no local da coleta. Destaca-se o fato que, esses possíveis hematomas podem ser tratados com compressas no local e, com o tempo, somem sozinhas.

**Benefícios:**

Não haverá benefícios diretos às pacientes envolvidas, entretanto, os resultados do estudo podem trazer significativa contribuição para a literatura médica científica. Adicionalmente, espera-se que o entendimento dessas massas anexiais possam auxiliar no diagnóstico e, tratamento precoces, principalmente, dos processos neoplásicos de origem maligna.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O desfecho primário será o comportamento das proteínas de choque térmico nas massas anexiais (de origem nos ovários e tubas uterinas), tanto benignas quanto malignas. As proteínas de choque térmico são produzidas pelo organismo em diferentes situações e estão relacionadas a algumas doenças. Entretanto, ainda não se sabe se essas proteínas tem alguma relação com o desenvolvimento do câncer de ovário. Como desfecho secundário, haverá a possibilidade de considerar o mapeamento das HSPs na propedeutica das massas anexiais, orientando a abordagem cirúrgica e tratamento.

Endereço: Av. Alcântara Machado, nº 2576

Bairro: Mooca

CEP: 03.102-002

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3474-4264

Fax: (11)3474-4227

E-mail: cetica@ibcc.org.br

**INSTITUTO BRASILEIRO DE  
CONTROLE DO CÂNCER -  
IBCC/ ONCOLOGIA CLÍNICA -  
SP**



Continuação do Parecer: 3.617.986

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido se apresenta completo, claro e didático.

**Recomendações:**

Voto pela aprovação do trabalho, acredito que a pesquisa é de grande valia para a literatura.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Inexistente

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O projeto de pesquisa supracitado foi aprovado pelos membros do Comitê de Ética em Pesquisa em reunião realizada no dia 27/09/2019.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1441177.pdf	25/09/2019 13:42:30		Aceito
Outros	23_CEP_123_Formulario.pdf	25/09/2019 11:37:33	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	22_Aprovacao_Departamento.pdf	25/09/2019 11:36:50	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	21_Carta_anuencia_LIM.doc	25/09/2019 11:35:59	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	20_Carta_anuencia_2.pdf	25/09/2019 11:35:17	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	19_Carta_anuencia_1.pdf	25/09/2019 11:34:44	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	18_Formulario_Sociodemografico.docx	25/09/2019 11:33:54	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	17_QoL_SF36.docx	25/09/2019	MARIANA	Aceito

Endereço: Av. Alcântara Machado, nº 2576

Bairro: Mooca

CEP: 03.102-002

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3474-4264

Fax: (11)3474-4227

E-mail: cetica@ibcc.org.br

**INSTITUTO BRASILEIRO DE  
CONTROLE DO CÂNCER -  
IBCC/ ONCOLOGIA CLÍNICA -  
SP**



Continuação do Parecer: 3.617.986

Outros	17_QoL_SF36.docx	11:32:19	CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	16_Escala_Visual_Analogica_EVA.docx	25/09/2019 11:31:35	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	15_Estadiamento_da_Neoplasia_Maligna_de_Ovario.docx	25/09/2019 11:30:52	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	14_Declaracao_Infraestrutura_versao_assinada.pdf	25/09/2019 11:29:26	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	13_Declaracao_Infraestrutura_versao_copiar_colar.docx	25/09/2019 11:29:01	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	12_Declaracao_de_Garantia_Beneficio_da_Pesquisa_versao_assinada.pdf	25/09/2019 11:28:20	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	11_Declaracao_de_Garantia_Beneficio_da_Pesquisa_versao_copiar_colar.docx	25/09/2019 11:27:09	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	10_Declaracao_Compromisso_Pesquisador_versao_assinada.pdf	25/09/2019 11:26:32	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	09_Declaracao_Compromisso_Pesquisador_versao_copiar_colar.docx	25/09/2019 11:24:10	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Orçamento	08_Orcamento_versao_assinada.pdf	25/09/2019 11:23:40	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Orçamento	07_Orcamento_versao_copiar_colar.docx	25/09/2019 11:23:20	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Cronograma	06_Cronograma_versao_assinada.pdf	25/09/2019 11:22:43	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito

Endereço: Av. Alcântara Machado, nº 2576

Bairro: Mooca

CEP: 03.102-002

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3474-4264

Fax: (11)3474-4227

E-mail: cetica@ibcc.org.br

**INSTITUTO BRASILEIRO DE  
CONTROLE DO CÂNCER -  
IBCC/ ONCOLOGIA CLÍNICA -  
SP**



Continuação do Parecer: 3.617.986

Cronograma	05_Cronograma_versao_copiar_colar.docx	25/09/2019 11:22:22	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	04_Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido.docx	25/09/2019 11:21:57	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	03_Projeto_de_Pesquisa.docx	25/09/2019 11:21:07	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	01_Carta_ao_CEP_versao_assinada.pdf	25/09/2019 11:20:38	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Outros	00_Carta_ao_CEP_versao_copiar_colar.docx	25/09/2019 11:19:56	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito
Folha de Rosto	02_Folha_de_Rosto.pdf	25/09/2019 11:19:00	MARIANA CAMARGO GUIMARAES FORGHIERI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 03 de Outubro de 2019

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**joaquim teodoro de araujo neto**  
**(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Alcântara Machado, nº 2576  
Bairro: Mooca CEP: 03.102-002  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3474-4264 Fax: (11)3474-4227 E-mail: cetica@ibcc.org.br



