

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA



**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO ÓBITO POR CÂNCER DE OVÁRIO NO ESTADO
DE GOIÁS**

FERNANDA PEREIRA DIAS

MARCELA LOMBARDI JARDIM

GOIÂNIA

2025

FERNANDA PEREIRA DIAS

MARCELA LOMBARDI JARDIM

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO ÓBITO POR CÂNCER DE OVÁRIO NO ESTADO
DE GOIÁS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Escola de Ciências Médicas e da Vida da
Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
como parte dos requisitos para a obtenção do
título de Bacharelado em Biomedicina.

Orientadora: Ms. Bárbara Mariotto Bordin
Dourado

GOIÂNIA

2025

RESUMO EXPANDIDO

Introdução: O câncer de ovário é uma neoplasia maligna que afeta os ovários e tem grande relevância para a saúde pública. Mundialmente, o câncer de ovário é o sétimo tipo de neoplasia maligna mais comum em mulheres e a oitava causa de mortalidade entre elas. A identificação de padrões epidemiológicos é essencial para compreender o comportamento da doença em diferentes populações. A faixa etária, é um fator importante a ser considerado, pois a maior incidência de câncer de ovário acomete mulheres com mais de 50 anos de idade. E a idade média ao diagnóstico é de 63 anos. O perfil epidemiológico típico para de câncer de ovário, é o da mulher após a menopausa, nulípara, de nível socioeconômico mais elevado.

Objetivo: Este estudo visa identificar o perfil epidemiológico dos óbitos causados pela doença, fazendo um diagnóstico situacional para embasamento de futuras estratégias, na implementação de políticas públicas. **Metodologia:** Trata-se de um estudo retrospectivo com abordagem quantitativa, dos óbitos por câncer de ovário no Brasil, estado de Goiás e no município de Goiânia, utilizando os bancos de dados disponíveis do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), de livre acesso, no sistema DATASUS. Para tabulação dos dados foi utilizado o software TABNET, também disponível na plataforma DATASUS. Na busca pela causa básica do óbito, foi selecionado o CID-10 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10ª Revisão) C56 que identifica a Neoplasia Maligna de ovário. O levantamento foi feito a partir de uma série histórica de 10 anos, compreendendo os anos 2014 até 2023. Foram observadas as seguintes variantes epidemiológicas: região de residência, faixa etária, raça e escolaridade. **Resultados:** A distribuição dos óbitos por câncer de ovário no Brasil está mais concentrada na região Sudeste. Goiás é o décimo estado com maior número de óbitos na série histórica analisada. Na análise da distribuição dos óbitos por câncer de ovário no estado de Goiás e município de Goiânia, observa-se um aumento expressivo de óbitos, ao longo dos dez anos. Na análise dos óbitos por câncer de ovário, distribuídos por faixa etária, nos anos estudados, observa-se o mesmo padrão de distribuição no estado de Goiás e no município de Goiânia, com uma maior porcentagem desse desfecho entre 60 e 69 anos. **Conclusão:** Sabe-se que o diagnóstico em fases iniciais é fundamental para aumentar as chances de sobrevivência das pacientes, mas, devido à ausência de métodos de rastreamento eficientes, muitas vezes a neoplasia só é identificada em estágios avançados. Nesse cenário, a realização de consultas médicas regulares e a avaliação criteriosa de fatores de risco tornam-se estratégias essenciais para favorecer o rastreamento individualizado e o diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Doenças Ovarianas; Câncer de ovário; Epidemiologia

ABSTRACT

Introduction: Ovarian cancer is a malignant neoplasm that affects the ovaries and holds significant relevance for public health. Worldwide, ovarian cancer is the seventh most common malignant neoplasm among women and the eighth leading cause of death. Identifying epidemiological patterns is essential to understand the behavior of the disease in different populations. Age group is an important factor to consider, as the highest incidence of ovarian cancer occurs in women over 50 years old, with the average age at diagnosis being 63 years. The typical epidemiological profile of ovarian cancer is that of a postmenopausal, nulliparous woman with a higher socioeconomic status. **Objective:** This study aims to identify the epidemiological profile of deaths caused by ovarian cancer, providing a situational diagnosis to support the development of future strategies for public health policy implementation. **Methodology:** This is a retrospective study with a quantitative approach, analyzing deaths from ovarian cancer in Brazil, in the state of Goiás, and in the municipality of Goiânia. Data were obtained from the Mortality Information System (SIM), available through the DATASUS platform. Data tabulation was performed using TABNET software, also available on DATASUS. For the underlying cause of death, the ICD-10 code C56 (Malignant Neoplasm of Ovary) was selected. The data collection covered a 10-year historical series, from 2014 to 2023. The following epidemiological variables were analyzed: region of residence, age group, race, and education level. **Results:** The distribution of deaths from ovarian cancer in Brazil is concentrated mainly in the Southeast region. Goiás ranks as the tenth state with the highest number of deaths during the analyzed period. In Goiás and in the municipality of Goiânia, there was a significant increase in deaths over the ten-year period. When analyzing deaths by age group, the same distribution pattern was observed for both Goiás and Goiânia, with the highest proportion of deaths occurring among women aged 60 to 69 years. **Conclusion:** Early diagnosis is crucial to increase patients' survival rates. However, due to the lack of effective screening methods, ovarian cancer is often identified at advanced stages. In this context, regular medical consultations and careful evaluation of risk factors are essential strategies to support individualized screening and early diagnosis.

Keywords: Ovarian diseases; Ovarian cancer; Epidemiology

LISTA DE SIGLAS

DATASUS – Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde

TVUS- Ultrassonografia transvaginal

TC - Tomografia computadorizada

RM - Ressonância magnética

PET/CT - Tomografia por Emissão de Pósitrons

CA-125 - Antígeno carboidrato 125

HE4 - Human Epididymis Protein 4

ROMA - Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics

SIM - Sistema de Informação de Mortalidade

TABNET – Tabulador genérico de domínio público desenvolvido pelo DATASUS

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10ª
Revisão

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	7
1 SINTOMAS DO CÂNCER DE OVÁRIO.....	8
2 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE OVÁRIO.....	8
3 METODOLOGIA	9
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
5 CONCLUSÃO	14
REFERÊNCIAS.....	15

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é uma neoplasia maligna que afeta os ovários e tem grande relevância para a saúde pública. Mundialmente, o câncer de ovário é o sétimo tipo de neoplasia maligna mais comum em mulheres e a oitava causa de mortalidade entre elas²⁻³.

Embora seja menos frequente em comparação com outros tipos de câncer de incidência feminina, como o câncer de mama e o câncer de colo do útero, o câncer de ovário apresenta um prognóstico mais grave. Isso ocorre devido ao difícil diagnóstico da doença, já que a natureza dos sintomas não é específica. A alta mortalidade pode estar relacionada aos determinantes sociais da saúde. Pobreza e a falta de acesso à saúde podem ter um impacto no resultado do câncer de ovário⁴⁻⁵.

Existem fatores que foram estudados, mas fazem controvérsia em sua correlação no aumento do risco de desenvolver câncer de ovário. Nutrição, dieta, estilo de vida e atividade física foram recentemente pesquisados como possíveis fatores predisponentes. Foi visto que mulheres com níveis aumentados de metabólitos de ácidos graxos aumentaram o risco de câncer de ovário².

A identificação de padrões epidemiológicos é essencial para compreender o comportamento da doença em diferentes populações. A faixa etária, é um fator importante a ser considerado, pois a maior incidência de câncer de ovário acomete mulheres com mais de 50 anos de idade. E a idade média ao diagnóstico é de 63 anos. O perfil epidemiológico típico para de câncer de ovário, é o da mulher após a menopausa, nulípara, de nível socioeconômico mais elevado¹.

Outro aspecto fundamental na análise epidemiológica do câncer de ovário é a distribuição dos casos por raça/cor. De acordo com os grupos étnicos, a maior prevalência é entre mulheres caucasianas (12 por 100.000), seguidas por hispânicas (10,3 por 100.000), afro-americanas (0,4 por 100.000) e mulheres asiáticas (9,2 por 100.000). No entanto, a maior mortalidade de câncer de ovário é mais significativa nas populações africanas²⁻³.

O Estado de Goiás e o Município de Goiânia, apresentam uma população diversificada e em crescimento, com acesso a diferentes níveis de serviços de saúde, desde centros de alta complexidade até unidades básicas. Além disso, o estado conta com dados epidemiológicos disponíveis em sistemas públicos, como o DATASUS.

No contexto de um estudo retrospectivo, que utiliza dados secundários provenientes de bancos de dados governamentais, é possível avaliar a evolução dos casos de câncer de ovário ao longo de uma década. Esse tipo de estudo permite identificar possíveis mudanças no padrão

da doença, como aumento ou redução do número de diagnósticos, e analisar se essas mudanças estão associadas a fatores específicos.

Este estudo epidemiológico contribui para a ampliação do conhecimento sobre o câncer de ovário, especialmente no que se refere às características demográficas e regionais dos casos diagnosticados no Estado de Goiás e no Município de Goiânia.

SINTOMAS DO CÂNCER DE OVÁRIO

Inicialmente, os sintomas do câncer de ovário tendem a ser vagos e não específicos, o que contribui para diagnósticos tardios. Um estudo sobre patogênese descreve sintomas como sangramento vaginal, dor ou desconforto pélvico, dor lombar, alterações urinárias (decorrentes da pressão do tumor), distensão abdominal, sensação de plenitude, eructação, constipação ou diarreia, fadiga intensa e perda de peso inexplicada⁶. Além disso, a apresentação clínica costuma incluir ascite e disfunção gastrointestinal como náuseas e vômitos, que frequentemente levam ao diagnóstico em estágios avançados⁷.

Um estudo populacional de caso-controle identificou que alguns sintomas são fortemente preditivos de câncer de ovário mesmo em estágios localizados, ou seja, na fase inicial da doença. Sintomas como dor abdominal, abdome distendido e endurecido, sangramento vaginal anormal e massa abdominal palpável apresentaram alta área sob a curva (ROC entre 0,81 e 0,88), com um índice sintomático composto (incluindo esses quatro sinais) atingindo sensibilidade de 74% e especificidade de 71%⁸. Outra investigação qualitativa evidenciou que o termo “inchaço” frequentemente usado por pacientes, quando persistente e não flutuante como em casos de gases, é um sinal de alerta significativo para câncer de ovário⁹.

Esses sinais frequentemente se sobrepõem e podem persistir por semanas ou meses antes que o diagnóstico seja estabelecido. Por isso, é fundamental que profissionais de saúde estejam atentos a essas manifestações clínicas, já que a conscientização precoce aumenta a chance de identificação em estágios iniciais¹⁰⁻¹¹.

DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE OVÁRIO

O diagnóstico do câncer de ovário é clínico-laboratorial e requer uma abordagem multimodal, combinando avaliação clínica, exames de imagem, marcadores tumorais e análise histopatológica. a) Exames de imagem: A ultrassonografia transvaginal (TVUS) é o método inicial mais utilizado, por ser pouco invasivo e ter boa sensibilidade para detectar massas ovarianas suspeitas. Casos com achados suspeitos são posteriormente avaliados por tomografia

computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou PET/CT para estadiamento e avaliação de metástases⁶. b) Marcadores tumorais: O marcador tumoral mais utilizado é o CA-125, embora sua especificidade seja limitada, especialmente em mulheres pré-menopáusicas. Outros marcadores, como HE4 (*Human Epididymis Protein 4*), aumentam a precisão diagnóstica quando usados em conjunto. O algoritmo ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) combina CA-125, HE4 e status menopausal para estimar risco de malignidade¹². c) Confirmação histopatológica: A confirmação definitiva do diagnóstico depende de biópsia tumoral, obtida por cirurgia exploratória ou laparoscopia, com posterior exame anatomopatológico e imuno-histoquímica. O estadiamento segue os critérios da FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*)¹²⁻¹³.

Este estudo visa identificar o perfil epidemiológico dos óbitos causados pela doença, fazendo um diagnóstico situacional para embasamento de futuras estratégias, na implementação de políticas públicas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo com abordagem quantitativa, dos óbitos por câncer de ovário no Brasil, estado de Goiás e no município de Goiânia, utilizando os bancos de dados disponíveis do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), de livre acesso, no sistema DATASUS. Para tabulação dos dados foi utilizado o software TABNET, também disponível na plataforma DATASUS.

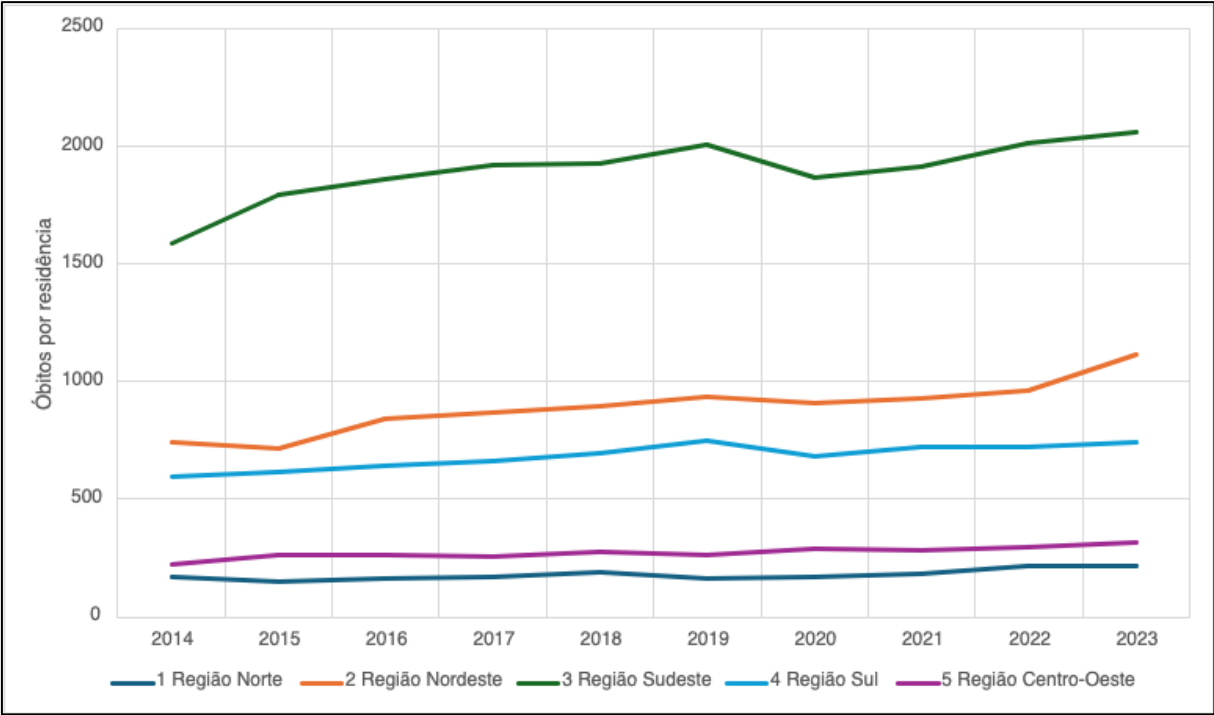
Na busca pela causa básica do óbito, foi selecionado o CID-10 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10ª Revisão) C56 que identifica a Neoplasia Maligna de ovário. O levantamento foi feito a partir de uma série histórica de 10 anos, compreendendo os anos 2014 até 2023. Foram observadas as seguintes variantes epidemiológicas: região de residência, faixa etária, raça e escolaridade.

Por se tratar de um estudo com obtenção de dados secundários em bancos governamentais, não houve a obrigatoriedade de se passar por um comitê de ética em pesquisa, devido aos dados estarem disponíveis publicamente. E como ferramenta para construção dos gráficos e tabelas foi utilizado o software Excel.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A distribuição dos óbitos por câncer de ovário no Brasil está mais concentrada na região Sudeste, somando 48% dos óbitos ao longo da série histórica analisada, seguida da região Nordeste com 23%. A região Centro-Oeste encontra-se como a penúltima em número de óbitos com 7%, e a Norte a menos acometida com 5% (Gráfico 1).

Gráfico 1: Distribuição de óbitos por câncer de ovário, por região de residência nos anos 2014 a 2023.



Fonte: SIM/DATASUS.

Na análise realizada por estado da federação, ao somar os casos de óbitos nos dez anos selecionados para o estudo, observa-se os estados da região Sudeste, São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais como os de maior acometimento de óbitos, seguido do Rio Grande do Sul na quarta posição. Goiás é o décimo estado com maior número de óbitos (somando 1.185 em dez anos), já Roraima apresenta o menor número com 52 óbitos (Tabela 1).

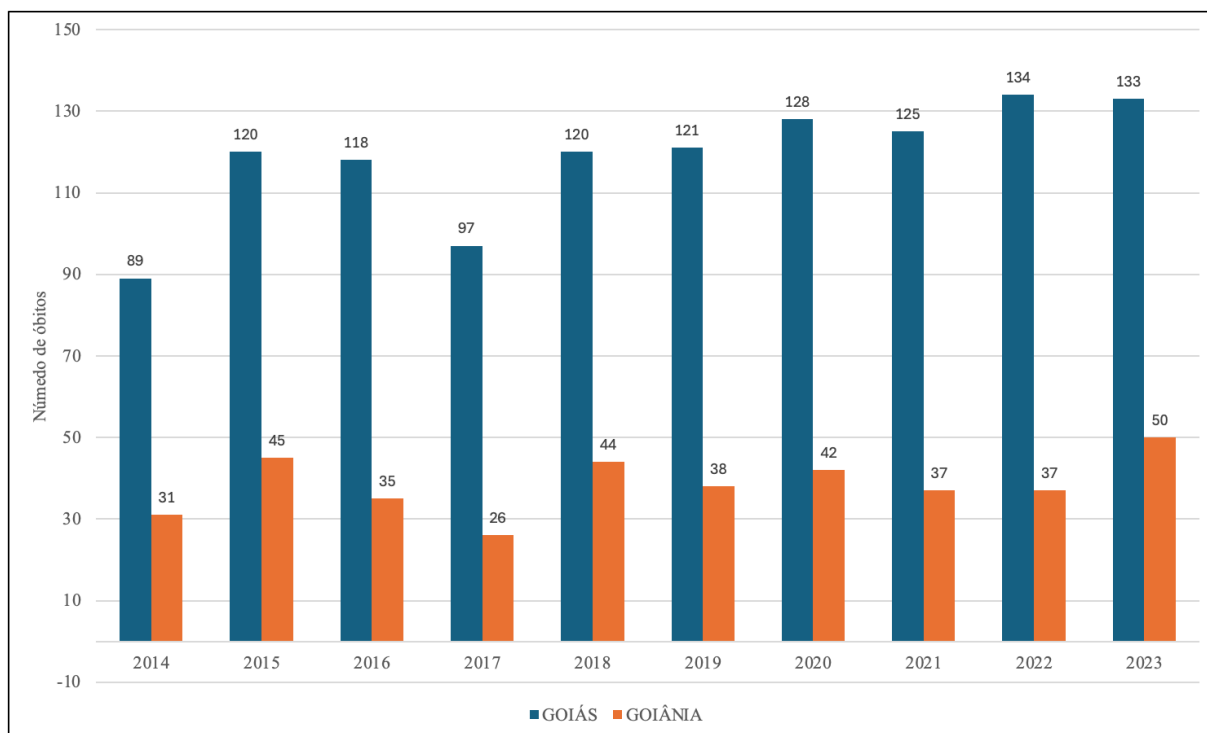
Tabela 1: Distribuição acumulada do número absoluto de óbitos por câncer de ovário por unidade da Federação.

Unidade da Federação	Total	Unidade da Federação	Total
São Paulo	10.326	Rio Grande do Norte	573
Rio de Janeiro	4.083	Paraíba	573
Minas Gerais	3.845	Piauí	513
Rio Grande do Sul	2.971	Amazonas	486
Paraná	2.460	Mato Grosso do Sul	484
Bahia	2.168	Alagoas	465
Pernambuco	1.990	Mato Grosso	417
Ceará	1.605	Sergipe	335
Santa Catarina	1.395	Tocantins	176
Goiás	1.185	Rondônia	164
Pará	786	Acre	71
Maranhão	698	Amapá	61
Espírito Santo	694	Roraima	52
Distrito Federal	654		

Fonte: SIM/DATASUS.

Na análise da distribuição dos óbitos por câncer de ovário no estado de Goiás e município de Goiânia, observa-se um aumento expressivo de óbitos, ao longo dos dez anos. No estado de Goiás o valor de 89 óbitos em 2014 subiu para 133 em 2023, aumentando aproximadamente 50%. No município de Goiânia de 31 óbitos em 2014, houve um aumento para 50 em 2023, subindo aproximadamente 60% (Gráfico 2).

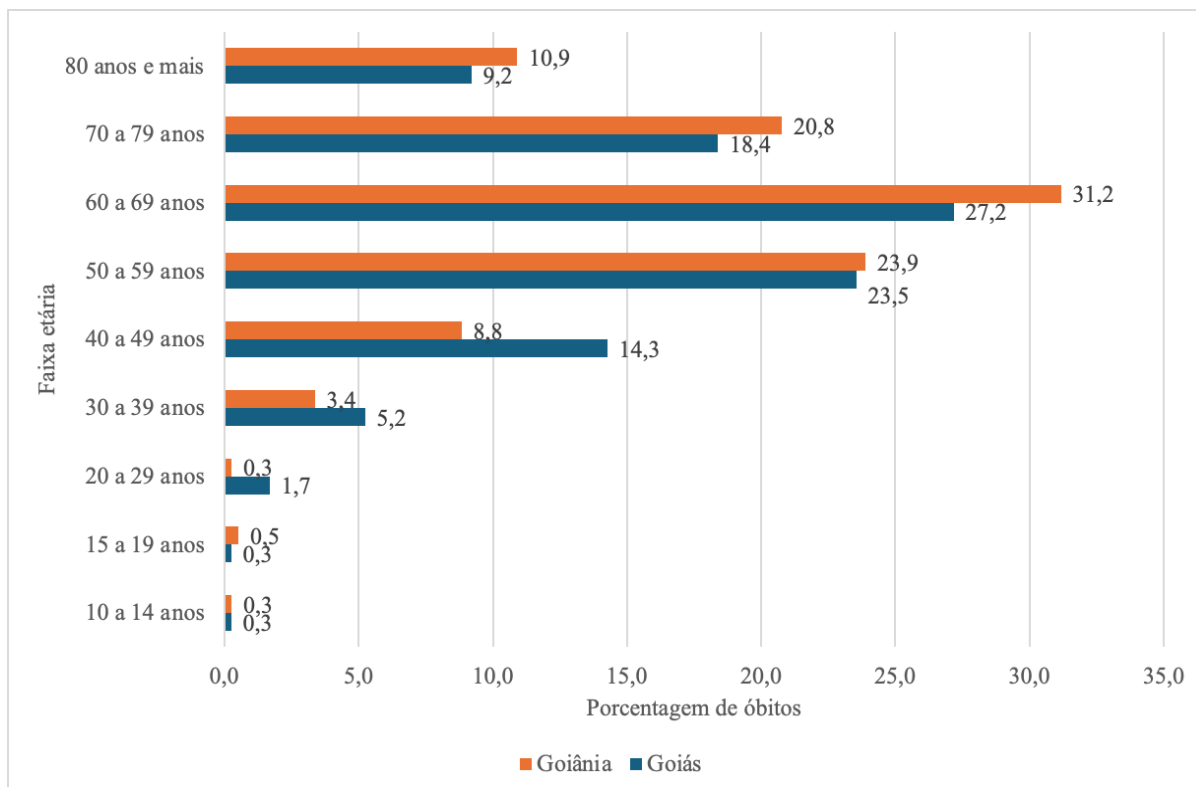
Gráfico 2: Distribuição dos óbitos por câncer de ovário, no estado de Goiás e município de Goiânia, de 2014 à 2023.



Fonte: SIM/DATASUS.

Na análise dos óbitos por câncer de ovário, distribuídos por faixa etária, nos anos estudados, observa-se o mesmo padrão de distribuição no estado de Goiás e no município de Goiânia, com uma maior porcentagem desse desfecho entre 60 e 69 anos. Seguindo da faixa etária de 50 a 59 anos, depois 70 a 79 anos, evidenciando o acometimento principalmente em idosas. Já as faixas etárias entre 10 e 29 anos tiveram as menores porcentagens de óbitos, ao longo dos dez anos estudados (Gráfico 3).

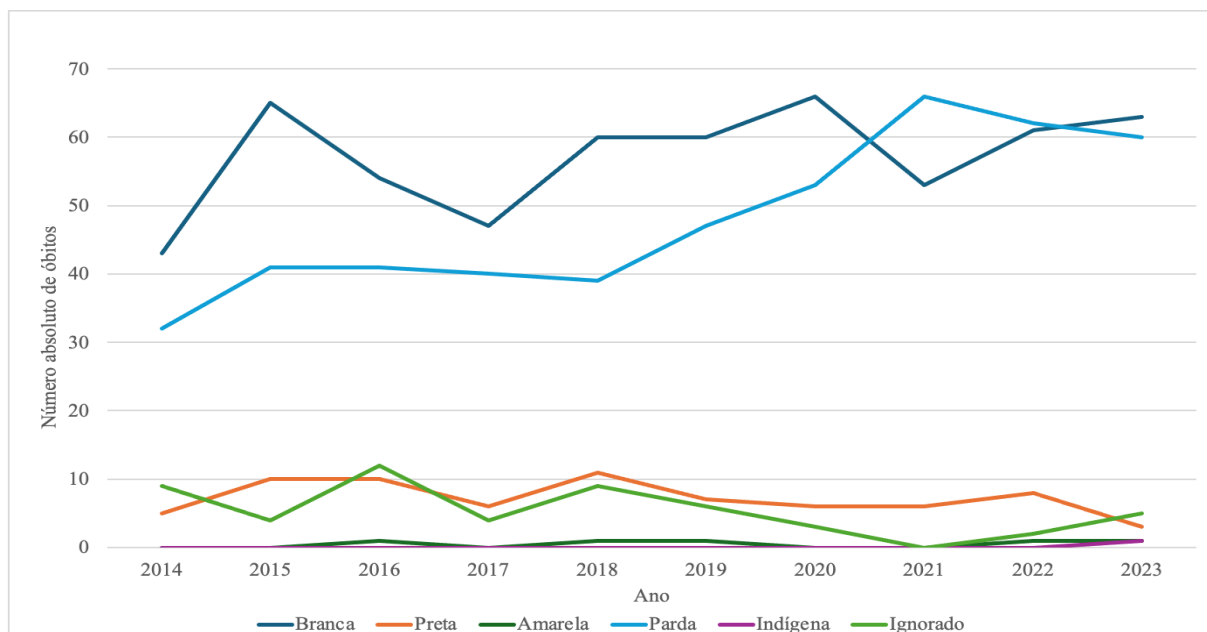
Gráfico 3: Distribuição dos óbitos por câncer de ovário, no estado de Goiás e município de Goiânia, por faixa etária, de 2014 a 2023.



Fonte: SIM/DATASUS.

Com relação à raça, houve um predomínio maior de óbitos por câncer de ovário da raça branca nos sete primeiros anos analisados (2014 a 2020), seguida da raça parda. Ocorre uma inversão entre os números absolutos de óbitos nas duas raças em 2021 e 2022. Ambas as raças mencionadas se encontram em maior quantidade quando comparadas às raças preta, amarela e indígena, ao longo dos dez anos estudados no estado de Goiás (Gráfico 4).

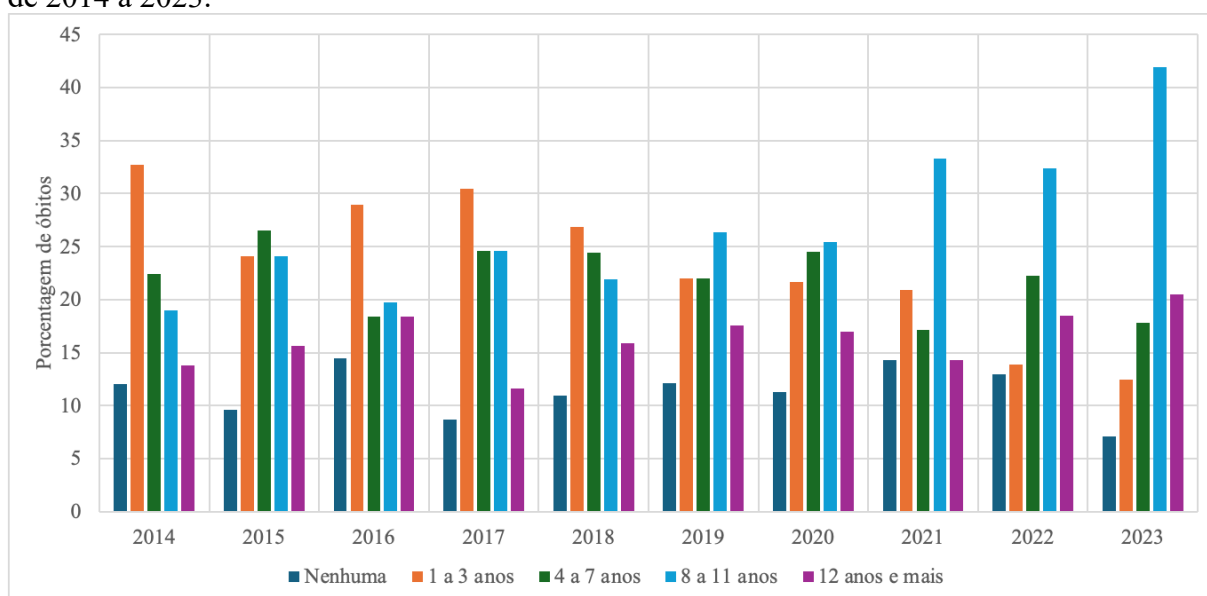
Gráfico 4: Distribuição dos óbitos por câncer de ovário, no estado de Goiás, por raça, de 2014 a 2023.



Fonte: SIM/DATASUS.

A distribuição dos óbitos por câncer de ovário no estado de Goiás nos anos estudados mostrou um aumento progressivo da escolaridade de 8 a 11 anos de estudo, com 19% em 2014 e 42% em 2023. Observa-se também uma diminuição da escolaridade de 1 a 3 anos, ao longo dos dez anos estudados, com 33% em 2014 caindo para 13% em 2023 (Gráfico 5).

Gráfico 5: Distribuição dos óbitos por câncer de ovário, no estado de Goiás, por escolaridade, de 2014 a 2023.



Fonte: SIM/DATASUS.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo evidenciam um aumento progressivo do número de óbitos por câncer de ovário no estado de Goiás ao longo da última década, com destaque para as faixas etárias mais avançadas, especialmente entre 60 e 69 anos. Observou-se, ainda, uma mudança no perfil racial dos óbitos, com predomínio inicial entre mulheres brancas e posterior crescimento entre mulheres pardas, além de uma tendência de aumento da escolaridade entre os casos registrados. Esses achados refletem transformações demográficas e sociais da população goiana e possivelmente também melhorias na qualidade das notificações de óbito.

A elevação dos óbitos pode estar relacionada à ausência de métodos eficazes de rastreamento populacional, diagnóstico frequentemente tardio e desigualdades no acesso aos serviços de saúde especializados. Como o câncer de ovário é uma neoplasia silenciosa em estágios iniciais e de rápida evolução, o diagnóstico precoce continua sendo o principal desafio para a redução da mortalidade.

Diante desse cenário, torna-se essencial fortalecer políticas públicas de saúde voltadas à capacitação de profissionais, ampliação do acesso a exames diagnósticos, incentivo à realização de consultas médicas regulares e ações educativas voltadas à população feminina para o reconhecimento de sinais e sintomas precoces. Além disso, estudos futuros que explorem fatores clínicos, genéticos e socioeconômicos de forma mais aprofundada poderão contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção, rastreamento individualizado e tratamento oportuno.

Assim, este trabalho fornece uma base epidemiológica relevante que pode subsidiar planejamentos em saúde pública, contribuindo para a formulação de intervenções mais direcionadas às necessidades da população do estado de Goiás e potencialmente de outras regiões do país.

REFERÊNCIAS

1. DERCHAIN, Sophie Françoise Mauricette; DUARTE-FRANCO, Eliane; SARIAN, Luis Otavio. Panorama atual e perspectivas em relação ao diagnóstico precoce do câncer de ovário. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 4, p. 159-163, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032009000400001>.
2. GAONA-LUVIANO, Patricia; MEDINA-GAONA, Lourdes Adriana; MAGAÑA-PÉREZ, Kassandra. Epidemiology of ovarian cancer. *Chinese Clinical Oncology*, Hong Kong, v. 9, n. 4, p. 47, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/cco-20-34>.
3. MOMENIMOVAHED, Zohre; TIZNOBAIK, Azita; TAHERI, Safoura; SALEHINIYA, Hamid. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International Journal of Women's Health*, [S. l.], v. 11, p. 287-299, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604>.
4. REID, F. et al. The every woman study™ low- and middle-income countries edition protocol: A multi-country observational study to assess opportunities and challenges to improving survival and quality of life for women with ovarian cancer. *PLoS ONE*, v. 19, n. 5, p. e0298154, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0298154>.
5. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DE MAMA, OVÁRIO E COLO DO ÚTERO EM MULHERES JOVENS DE 2017 A 2018. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro*, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 1–14, 2025. DOI: 10.61164/rmm.v5i1.3615. Disponível em: <https://remunom.ojsbr.com/multidisciplinar/article/view/3615>.
6. SMOLARZ, B.; BIERNACKA, K.; ŁUKASIEWICZ, H. et al. Ovarian Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment, and Estrogen Receptors' Molecular Backgrounds. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 10, p. 4611, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms26104611>.
7. MATULONIS, U. A.; SOOD, A. K.; FALLOWFIELD, L.; HOWITT, B. E.; SEHOULI, J.; KARLAN, B. Y. Ovarian cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 2, p. 16061, 25 ago. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.61>.
8. LURIE, G.; THOMPSON, P. J.; MCDUFFIE, K. E.; CARNEY, M. E.; GOODMAN, M. T. Prediagnostic symptoms of ovarian carcinoma: a case-control study. *Gynecologic Oncology*, v. 114, n. 2, p. 231-236, ago. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.05.001>.
9. BANKHEAD, C. R. et al. Identifying symptoms of ovarian cancer: a qualitative and quantitative study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 115, n. 8, p. 1008-1014, jul. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01772.x>.
10. JAYDE, V.; WHITE, K.; BLOMFIELD, P. Symptoms and diagnostic delay in ovarian cancer: a summary of the literature. *Contemporary Nurse*, v. 34, n. 1, p. 55-65, dez. 2009/ jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.5172/conu.2009.34.1.055>.
11. BURKE, W. et al. Executive Summary of the Ovarian Cancer Evidence Review Conference. *Obstetrics & Gynecology*, v. 142, n. 1, p. 179-195, jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005211>.
12. HONG, M. K.; DING, D. C. Early Diagnosis of Ovarian Cancer: A Comprehensive Review of the Advances, Challenges, and Future Directions. *Diagnostics (Basel)*, v. 15, n. 4, p. 406, 7 fev. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/diagnostics15040406>.
13. LI, X. et al. Ovarian cancer: Diagnosis and treatment strategies (Review). *Oncology Letters*, v. 28, p. 441, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ol.2024.14574>.