

# 100

Perguntas chave no

# CANCRO DO OVÁRIO

2.ª EDIÇÃO

COORDENADORAS:  
FÁTIMA VAZ  
DEOLINDA PEREIRA



PERMANYER PORTUGAL  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



100 Perguntas chave no CANCRO DO OVÁRIO – 2.ª edição



Com o apoio da

AstraZeneca 

  
SOCIETY DE  
PORTUGUESA DE  
ONCOLOGIA



# 100

Perguntas chave no

---

# CANCRO DO OVÁRIO

---

2.ª EDIÇÃO

COORDENADORAS:

FÁTIMA VAZ  
DEOLINDA PEREIRA



**PERMANYER PORTUGAL**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



**PERMANYER PORTUGAL**

[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

© 2017 **Permanyer Portugal**

Av. Duque d'Ávila, 92, 6.º Dtº

1050-084 Lisboa

Tel.: 21 315 60 81

Fax: 21 330 42 96

[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



Impresso em papel totalmente livre de cloro

Impressão: CPP



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO

Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

**ISBN da coleção:** XXXXXXXXX

**ISBN:** XXXXXXXXX

**Ref.:** 3013AP161

**Reservados todos os direitos**

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

# Autores

## Ana Clara

*Serviço de Oncologia Médica e Clínica de Risco Familiar  
Instituto Português de Oncologia de Lisboa,  
Francisco Gentil, EPE  
Lisboa*

## Ana Félix

*Faculdade de Ciências Médicas  
Universidade Nova de Lisboa  
Serviço de Anatomia Patológica  
Instituto Português de Oncologia de Lisboa,  
Francisco Gentil, EPE  
Lisboa*

## Ana Francisca Jorge

*Serviço de Ginecologia  
Instituto Português de Oncologia de Lisboa,  
Francisco Gentil, EPE  
Lisboa*

## Ana Luís

*Serviço de Oncologia Médica e Clínica de Risco Familiar  
Instituto Português de Oncologia de Lisboa,  
Francisco Gentil, EPE  
Lisboa*

## Ana Miranda

*Serviço de Epidemiologia e Registo de Cancro  
Instituto Português de Oncologia de Lisboa,  
Francisco Gentil, EPE  
Lisboa*

## Andreia Costa

*Serviço de Oncologia Médica  
Centro Hospitalar de São João, EPE  
Porto*

## António Guimarães

*Serviço de Oncologia Médica  
Instituto Português de Oncologia de Lisboa,  
Francisco Gentil, EPE  
Lisboa*

## Carla Bartosch

*Serviço de Anatomia Patológica  
Instituto Português de Oncologia do Porto,  
Francisco Gentil, EPE  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto  
Porto*

## Carlos Lopes

*Serviço de Ginecologia  
Instituto Português de Oncologia do Porto,  
Francisco Gentil, EPE  
Porto*

## Cristina Frutuoso

*Serviço de Ginecologia  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,  
(CHUC), EPE  
Coimbra*

## Daniel Pereira da Silva

*Presidente do Grupo Português de Estudos do Cancro do Ovário  
Coimbra*

## Henrique Nabais

*Unidade Multidisciplinar de Ginecologia  
Centro Clínico Champalimaud  
Lisboa*

## Isabel Boto

*Serviço de Ginecologia B  
Instituto Português de Oncologia de Lisboa,  
Francisco Gentil, EPE  
Lisboa*

## Isabel Henriques

*Serviço de Ginecologia B  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
(CHUC), EPE  
Coimbra*

## Joana Belo

*Serviço de Ginecologia B  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
(CHUC), EPE  
Coimbra*

## Joana Sawa-Bordalo

*Serviço de Oncologia Médica  
Instituto Português de Oncologia do Porto,  
Francisco Gentil, EPE  
Porto*

**José Manuel Lopes**

*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto  
Serviço de Anatomia Patológica  
Centro Hospitalar de São João  
Instituto de Patologia e Imunologia da Universidade  
do Porto  
Porto*

**Manuel Teixeira**

*Serviço de Genética  
Instituto Português de Oncologia do Porto,  
Francisco Gentil, EPE  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da  
Universidade do Porto  
Porto*

**Maria do Rosário Couto**

*Serviço de Oncologia Médica  
Instituto Português de Oncologia do Porto,  
Francisco Gentil, EPE  
Porto*

**Mariana Horta**

*Serviço de Radiologia  
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE  
Instituto Anatomia, Faculdade de Medicina da  
Universidade de Lisboa  
Lisboa*

**Marta Ferreira**

*Serviço de Oncologia Médica  
Instituto Português de Oncologia do Porto,  
Francisco Gentil, EPE  
Porto*

**Mónica Nave**

*Centro de Oncologia  
Hospital da Luz  
Lisboa*

**Noémia Afonso**

*Serviço de Oncologia Médica  
Instituto Português de Oncologia do Porto,  
Francisco Gentil, EPE  
Porto*

**Patrícia Machado**

*Unidade de Investigação em Patobiologia Molecular  
Instituto Português de Oncologia de Lisboa,  
Francisco Gentil, EPE  
Lisboa*

**Paulo Correia**

*Serviço de Ginecologia  
Instituto Português de Oncologia de Coimbra,  
Francisco Gentil, EPE  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
Coimbra*

**Paulo Cortes**

*Serviço de Oncologia  
Hospital dos Lusíadas  
Lisboa*

**Sofia Broco**

*Serviço de Oncologia Médica  
Instituto Português de Oncologia de Coimbra,  
Francisco Gentil, EPE  
Coimbra*

**Susana Sousa**

*Serviço de Oncologia Médica  
Instituto Português de Oncologia do Porto,  
Francisco Gentil, EPE  
Porto*

**Teresa Almeida Santos**

*Serviço de Medicina da Reprodução do Centro  
Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
Coimbra*

**Teresa Carvalho Tavares**

*Serviço de Oncologia Médica  
Instituto Português de Oncologia de Coimbra,  
Francisco Gentil, EPE  
Coimbra*

**Teresa Margarida Cunha**

*Serviço de Radiologia  
Instituto Português de Oncologia de Lisboa,  
Francisco Gentil, EPE  
Female Pelvic Imaging Working Group (ESUR)  
Lisboa*

# Índice

<b>Prefácio</b>	<b>VII</b>
<i>F. Vaz e D. Pereira</i>	
<b>Capítulo 1</b>	
<b>Epidemiologia dos tumores do ovário</b>	<b>1</b>
<i>A. Miranda, C. Frutuoso e M.R. Couto</i>	
<b>Capítulo 2</b>	
<b>Biopatologia: avaliação histológica, alterações moleculares e fatores de prognóstico</b>	<b>7</b>
<i>A. Félix, C. Bartosch e J.M. Lopes</i>	
<b>Capítulo 3</b>	
<b>Diagnóstico clínico e radiológico do cancro do ovário</b>	<b>17</b>
<i>I. Henriques, M. Horta, T.M. Cunha e P. Correia</i>	
<b>Capítulo 4</b>	
<b>Cirurgia do cancro do ovário</b>	<b>23</b>
<i>A.F. Jorge, C. Lopes e I. Boto</i>	
<b>Capítulo 5</b>	
<b>Tratamento sistémico do cancro do ovário</b>	<b>28</b>
<i>T. Carvalho Tavares, M. Ferreira e P. Cortes</i>	
<b>Capítulo 6</b>	
<b>Terapêuticas alvo no cancro do ovário</b>	<b>34</b>
<i>J. Savva-Bordalo, A. Clara e A. Costa</i>	
<b>Capítulo 7</b>	
<b>Tratamento das recidivas</b>	<b>41</b>
<i>M. Nave, S. Broco e S. Sousa</i>	
<b>Capítulo 8</b>	
<b>Situações específicas na abordagem do cancro do ovário</b>	<b>46</b>
<i>J. Belo, A. Guimarães e T.A. Santos</i>	
<b>Capítulo 9</b>	
<b>Cancro do ovário hereditário</b>	<b>51</b>
<i>M. Teixeira, P. Machado e A. Luís</i>	
<b>Capítulo 10</b>	
<b>Investigação no cancro do ovário</b>	<b>57</b>
<i>H. Nabais, N. Afonso e D. Pereira da Silva</i>	

# Abreviaturas

<b>ACO</b>	anticontraçetivos orais	<b>IMC</b>	índice de massa corporal
<b>ADNEX</b>	<i>The Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa Risk model</i>	<b>IP</b>	intra-peritoneal
<b>AICR</b>	<i>American Institute for Cancer Research</i>	<b>IPO</b>	Instituto Português de Oncologia
<b>ALT</b>	alanina aminotransferase	<b>LR</b>	regressão logística
<b>APIO</b>	Associação Portuguesa de Investigação Oncológica	<b>MAP2K1/2</b>	<i>Mitogen-activated protein kinase 1 e 2</i>
<b>AUC</b>	área sob a curva	<b>MDASI</b>	<i>M.D. Anderson Cancer Centre's Symptom Index</i>
<b>CA</b>	antígeno carboidrato	<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>CEA</b>	antigénio carcinoembrionário	<b>NCI</b>	<i>National Cancer Institute</i>
<b>CEO</b>	cancro epitelia do ovário	<b>OCCR</b>	<i>Ovarian Cancer Cluster Region</i>
<b>CIMBA</b>	<i>Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2</i>	<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>DESKTOP</b>	<i>Descriptive Evaluation of Preoperative Selection Criteria for Operability in Recurrent Ovarian</i>	<b>PARP</b>	poly (ADP-ribose) polymerase
<b>DLP</b>	doxorubicina lipossómica peguilada	<b>PD</b>	proteína programadora da morte celular
<b>DSB</b>	<i>double strand breaks</i>	<b>PDGFR</b>	<i>platelet-derived growth factor receptor</i>
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	<b>PET</b>	tomografia por emissão de positrões
<b>EDA</b>	endoscopia digestiva alta	<b>PLCO</b>	<i>prostate, lung, colorectal and ovarian</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>	<b>PRO-CTCAE</b>	<i>Patient-Reported Outcomes - Version of the Common Terminology Criteria for Adverse</i>
<b>EORTC</b>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>	<b>PROMIS</b>	<i>Patient Reported Outcome Measurement Information System</i>
<b>ESGO</b>	<i>European Society Gynaecological Oncology</i>	<b>PROs</b>	<i>Patient reported outcomes</i>
<b>ESMO</b>	<i>European Society of Medical Oncology</i>	<b>PS</b>	<i>Performance Status</i>
<b>ESP</b>	<i>European Society of Pathology</i>	<b>QT</b>	quimioterapia
<b>ESTRO</b>	<i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>	<b>RM</b>	ressonância magnética
<b>ESUR</b>	<i>European Society of Urogenital Radiology</i>	<b>ROMA</b>	algoritmo de risco de malignidade ovárica
<b>ET</b>	ecografia transvaginal	<b>SG</b>	sobrevivência global
<b>EV</b>	endovenosa	<b>SLP</b>	sobrevivência livre de progressão
<b>FACT-G</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>	<b>SNP</b>	<i>single nucleotide polymorphisms</i>
<b>FGFR</b>	<i>fibroblast growth factor receptor</i>	<b>SOP</b>	salpingo-ooforectomia profilática
<b>FIGO</b>	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>	<b>SPECT</b>	<i>single-photon emission computed tomography</i>
<b>GCCG</b>	Grupo Cooperativo de Cancro Ginecológico	<b>SPG</b>	Sociedade Portuguesa de Ginecologia
<b>GGT</b>	gamaglutamiltransferase	<b>SPGO</b>	Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica
<b>GOG</b>	<i>Gynecologic Oncology Group</i>	<b>SSB</b>	<i>single strand breaks</i>
<b>GWAS</b>	<i>Genome-Wide Association Studies</i>	<b>TC</b>	tomografia computadorizada
<b>HE4</b>	<i>human epididymis protein 4</i>	<b>THS</b>	tratamento hormonal de substituição
<b>HIPEC</b>	quimioterapia intra-peritoneal hipertérmica	<b>TILs</b>	<i>tumor infiltrating lymphocytes</i>
<b>HT</b>	histerectomia	<b>TKI</b>	tirosina-quinase
<b>HR</b>	<i>hazard ratio</i>	<b>UKTOC</b>	<i>United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening</i>
<b>IARC</b>	<i>International Agency for Research on Cancer</i>	<b>UKFOCSS</b>	<i>United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study</i>
<b>ICON</b>	<i>International Collaborative on Ovarian Neoplasms</i>	<b>US</b>	ultrasonografia transvaginal
<b>ILD</b>	intervalo livre de doença	<b>VEGF</b>	fator de crescimento endotelial vascular
		<b>VEGFR</b>	receptor do fator de crescimento endotelial
		<b>WCRF</b>	<i>World Cancer Research Fund</i>

# Prefácio

O que interessa saber na abordagem clínica das doentes com cancro do ovário?

Foi com o objetivo de responder a esta pergunta que o livro «100 perguntas chave no Cancro do Ovário» foi elaborado. Pretendemos esclarecer questões concretas que se nos colocam diariamente na prevenção, diagnóstico, tratamento e seguimento das doentes com esta patologia. Contámos com a colaboração de trinta e um autores, de várias áreas, representando várias instituições de todo o país.

O cancro do ovário é uma neoplasia pouco frequente mas que tem, de entre as neoplasias malignas específicas da mulher, a maior taxa de mortalidade. A sua abordagem é complexa e tem de ser feita em contexto multidisciplinar, de forma a adequar a cada doente a melhor decisão terapêutica possível.

Tem sido complexa a quantidade de conhecimentos adquirida nos últimos anos: além de novos tratamentos a integrar na prática clínica, as técnicas moleculares estão a um passo de complementar a histopatologia na classificação e decisão terapêutica. Novas técnicas cirúrgicas estão a ser desenvolvidas e a discussão de medidas preventivas passou a ter um lugar de destaque num subgrupo de mulheres com alto risco de cancro do ovário.

Todas as doentes têm direito a uma abordagem individualizada, tendo em conta a fase da sua doença e o seu contexto psicológico, familiar e social. A resposta das estruturas de saúde a todas estas necessidades só é possível através da integração de vários profissionais de saúde em equipas intra e multidisciplinares.

Agradecemos a todos os profissionais das várias áreas da saúde que aceitaram o desafio de colaborar neste livro.

## **Fátima Vaz**

*Serviço de Oncologia Médica e Clínica de Risco Familiar  
Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, EPE  
Lisboa*

## **Deolinda Pereira**

*Serviço de Oncologia Médica  
Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, EPE  
Porto*





# Epidemiologia dos tumores do ovário

A. Miranda, C. Frutuoso e M.R. Couto

## QUAL A INCIDÊNCIA DO CANCRO DO OVÁRIO FACE À DAS OUTRAS NEOPLASIAS NA MULHER?

A nível mundial estima-se que existam cerca de 238.000 novos casos ano de cancro do ovário, sendo a Europa o continente que tem as taxas mais altas de incidência para esta neoplasia<sup>1</sup>. Em Portugal existem cerca de 474 novos casos por ano<sup>2</sup> que representam cerca de 2,32% do total de cancros da mulher. Considerando os tumores dos órgãos genitais femininos, os tumores do ovário são responsáveis por 18% dos casos.

A Europa tem das taxas mais elevadas de incidência, em especial a Europa de Leste e do Norte, pois a Letónia, a Lituânia, a Estónia, a Irlanda e o Reino Unido estão integrados nesta região europeia e têm das taxas mais altas do globo.

As regiões do globo com as taxas mais baixas de incidência são a Ásia e a África, provavelmente devido à alta paridade, amamentação prolongada, menopausa precoce e menarca tardia.

Nas últimas décadas têm-se registado aumentos da incidência desta neoplasia, em especial nos países ocidentais.

A nível da Europa a maior incidência ocorre nos países de leste, no Reino Unido, Irlanda e Dinamarca. No conjunto dos países as taxas de incidência variam entre  $6,2/10^5$  (Portugal) e  $13,6/10^5$  (Polónia) (Fig. 1).

Considerando a última década, nota-se uma ligeiro aumento das taxas de incidência a nível nacional. Avaliando as taxas específicas por grupo etário é na mulher pós-menopáusicas, na 5.<sup>a</sup>, 6.<sup>a</sup> e 7.<sup>a</sup> década de vida, que as taxas são mais altas.

## QUAL A SOBREVIVÊNCIA DESTA DOENÇA?

A sobrevivência por tumor do ovário é substancialmente diferente segundo o estágio. Assim, aos 5 anos a sobrevivência é de cerca de 50%, considerando a doença metastática local/locorreional (estádio I a III) e de 15% para a doença no estágio IV<sup>3</sup> (Fig. 2).

Considerando a nível europeu, Portugal tem uma das melhores taxas de sobrevivência, semelhante à dos países do norte da Europa, sendo superior à da média europeia (dados do ROR-Sul)<sup>4</sup>. Os países com a menor taxa são o Reino Unido, a Irlanda e os países da Europa de Leste.

## QUAL A EVOLUÇÃO DA MORTALIDADE POR CANCRO DO OVÁRIO AO LONGO DOS ANOS EM PORTUGAL, NA EUROPA E NO MUNDO?

Estima-se que o total de óbitos a nível mundial por cancro do ovário em 2012 tenha sido de 152.000 casos. Na população europeia ocorreram cerca de 43.000, ou seja mais de um quarto dos óbitos<sup>5</sup>.

O padrão de distribuição da mortalidade por cancro do ovário é muito semelhante ao da incidência. Assim, temos as mais baixas taxas de mortalidade padronizadas para a idade na Ásia e na África,  $3,0/10^5$  e  $3,8/10^5$  respetivamente e as mais altas na Europa –  $5,4/10^5$  e na América do Norte –  $5,0/10^5$ <sup>1</sup>. A relação incidência/mortalidade é semelhante nas diversas populações em análise.

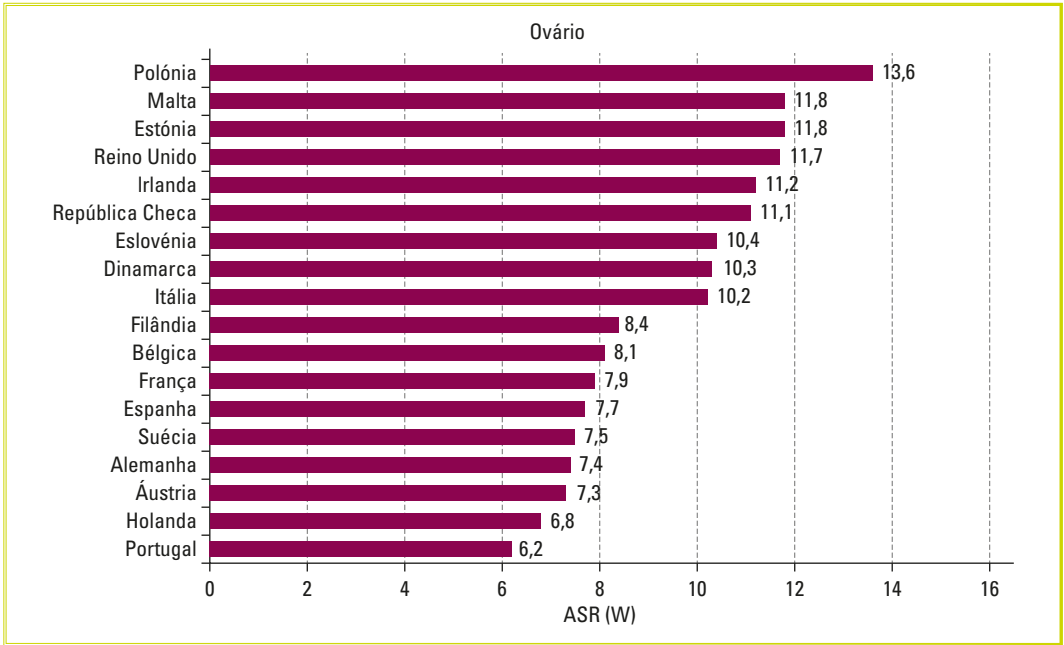


Figura 1. Taxas de incidência padronizadas para a idade nos países europeus<sup>1</sup>.

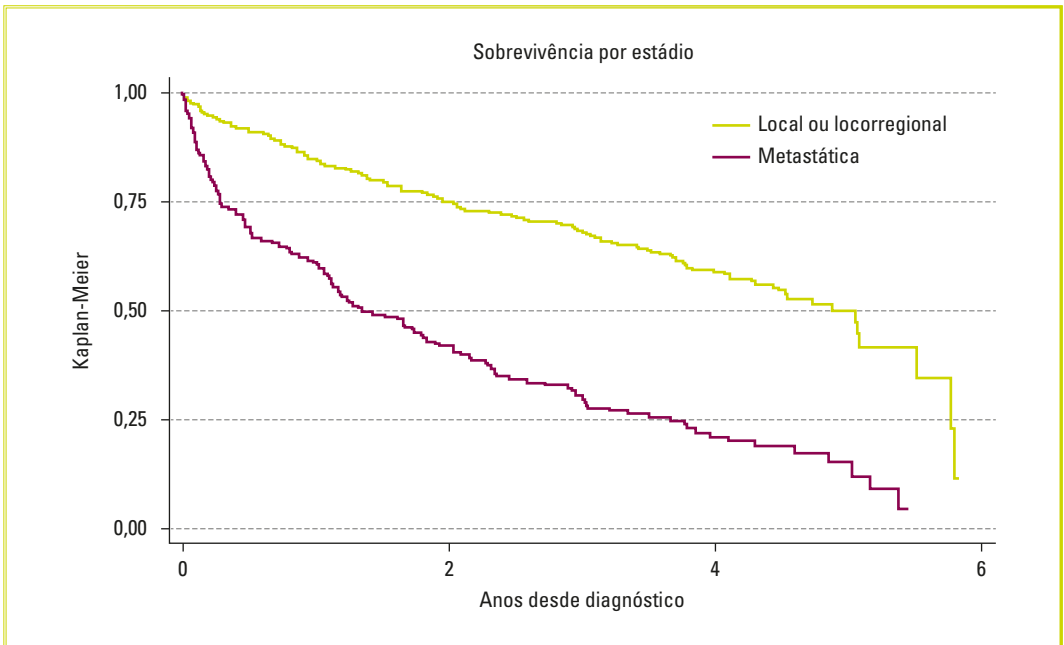


Figura 2. Sobrevivência ROR-Sul segundo o estágio, no ano de diagnóstico de 2009.

A mortalidade por cancro do ovário em Portugal, tem-se mantido estável desde o ano 2000 até à atualidade (2012), situando-se à volta de  $3,0/10^5$ <sup>5</sup>. Os tumores do ovário são responsáveis por cerca de 3,7% dos óbitos na população feminina, em Portugal<sup>3</sup>. A relação incidência/mortalidade é de 2:1.

### QUAIS OS FATORES DE RISCO PARA CANCRO DO OVÁRIO?

A identificação de mulheres com maior risco de desenvolver cancro do ovário pode ser importante para definir uma estratégia de vigilância e orientação clínica adequada. Foram identificados alguns fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia, nomeadamente idade, fatores genéticos, endócrinos, ambientais e constitucionais<sup>6</sup>.

- Idade: a incidência do cancro do ovário aumenta com a idade, ocorrendo a maioria dos casos após a menopausa.
- Predisposição genética: o maior fator de risco para cancro do ovário é a história familiar. Numa mulher de 35 anos, tendo havido história de cancro de ovário num familiar, aumenta a probabilidade de desenvolver esta patologia durante a vida de 1,6 para 5,0%. As mulheres com síndromes de cancro do ovário hereditário têm uma probabilidade de desenvolver a neoplasia ao longo da vida entre 25 a 50%. Estes síndromes são responsáveis por 5 a 10% dos cancros do ovário, sendo os mais frequentes o síndrome hereditário de cancro da mama/ovário (associado a mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*) e o síndrome de Lynch.
- Fatores reprodutivos e endócrinos: a nuliparidade, menarca precoce (< 12 anos), menopausa tardia (> 52 anos), endometriose, síndrome de ovário poliquístico e a exposição recente a terapêutica hormonal de substituição parecem estar associados a um aumento de risco de cancro do ovário. O risco é maior com a terapêutica estrogénica quando comparada com a terapêutica combinada de estrogénio e progestativo, sendo esse risco atenuado com a sua interrupção.
- Fatores ambientais: história atual ou passada de tabagismo parece aumentar o risco de cancro do ovário mucinoso, mas não de outros subtipos histológicos. A aplicação perineal de

pó de talco, assim como a exposição a asbestos, estão associados a um aumento do risco.

- Obesidade: mulheres com um índice de massa corporal superior a  $30 \text{ mg/m}^2$ , têm um risco aumentado de desenvolver cancro de ovário.

### É PREVISÍVEL QUE A MODIFICAÇÃO DOS ESTILOS DE VIDA AFETE A INCIDÊNCIA DE CANCRO DO OVÁRIO?

Algumas atitudes e estilos de vida foram associados a uma diminuição da incidência desta neoplasia, nomeadamente a amamentação, a multiparidade e o uso de anticoncecionais orais. A opção pela laqueação de trompas, a histerectomia e a ooforectomia relacionam-se igualmente, com a diminuição da incidência deste tumor. A amamentação está associada a uma diminuição do risco, de 8% por cada aumento de cinco meses na duração da amamentação. A multiparidade também está associada a uma diminuição do risco de desenvolver cancro do ovário. Após uma gravidez de termo, o risco diminui 8% por cada gravidez adicional. O uso de anticoncecionais orais está associado a uma diminuição estatisticamente significativa desta doença, verificando-se uma correlação entre a dose total de exposição e a diminuição da ocorrência desta neoplasia<sup>7</sup>. Os procedimentos cirúrgicos, nomeadamente a ooforectomia, estão reservados para as mulheres com alto risco de desenvolver cancro do ovário, após completarem o seu planeamento familiar.

Até à data, os estudos não demonstraram um aumento do risco entre a ingestão de álcool e o desenvolvimento de cancro do ovário. Os estudos disponíveis também não foram consistentes a estabelecer uma relação de proteção com a ingestão de chá, suplementação com vitamina D, ácidos gordos Omega 3 ou a prática de exercício físico.

### FAZ SENTIDO O RASTREIO POPULACIONAL DE CANCRO DO OVÁRIO?

A organização de um rastreio de massa no âmbito da oncologia, pressupõe que diagnosticando

e tratando o tumor em estádios precoces diminui a mortalidade, ou seja, o impacto do rastreio dos tumores malignos tem de ser avaliado no indicador mortalidade.

Para além deste facto tem de se dispor de um exame para rastreio que seja económico, fácil de aplicar e com uma sensibilidade e especificidade altas.

Nenhuma das condições acima referidas estão reunidas para se poder desenvolver um rastreio de massa no cancro do ovário.

## **QUAL A INFLUÊNCIA DOS TRATAMENTOS DE FERTILIDADE NA INCIDÊNCIA DE CANCRO DO OVÁRIO?**

Há dados de uma revisão *Cochrane* de 2013, que incluiu 11 estudos caso-controlo e 14 estudos de coorte, perfazendo 182.972 doentes; nesta revisão, como não foram encontrados estudos randomizados, o risco de viés não foi considerado baixo para nenhum dos trabalhos. Concluiu-se que não há evidência de aumento de risco de cancro do ovário após tratamento médico da esterilidade. Pode haver risco aumentado de tumores borderline nas mulheres submetidas a fertilização *in vitro*. Considerou-se que os estudos que mostraram aumento do risco de cancro tinham, no geral mais viéses, por serem todos estudos retrospectivos. A análise foi efetuada para tumores invasivos e borderline, considerando qualquer tratamento médico da fertilidade, apenas o citrato de clomifeno, gonadotrofinas ou ambos.

As *guidelines* atuais recomendam uma duração máxima de tratamento com o citrato de clomifeno de seis meses. A revisão *Cochrane* não encontrou dados que mostrassem que este fármaco, modificasse o risco de cancro do ovário.

Em conclusão, não existem dados definitivos sobre a segurança dos tratamentos de fertilidade, mas não há evidência de que exista qualquer efeito adverso clínico significativo<sup>8</sup>.

## **É POSSÍVEL A QUIMIOPREVENÇÃO DO CANCRO DO OVÁRIO?**

Os estudos demonstraram de uma forma consistente que o uso prolongado de anticoncepcionais

orais reduzem o risco de cancro do ovário, sendo essa redução maior com o aumento de duração da terapêutica<sup>7</sup>. O efeito protetor persiste por 30 anos após a suspensão da sua utilização, embora se atenua ao longo do tempo. A redução do risco é menos evidente para os tumores mucinosos. Estes fármacos estão contudo, associados a um aumento de risco de fenómenos tromboembólicos e a um ligeiro aumento de risco de cancro da mama. A evidência também não contraindica estes medicamentos nas mulheres *BRCA1* e *BRCA2*. Cada mulher deverá assim, pesar as vantagens e desvantagens da utilização destes fármacos com o seu médico.

Revisões sistemáticas sobre um efeito potencialmente protetor contra o cancro do ovário de anti-inflamatórios não esteroides revelaram resultados não consistentes<sup>9</sup>. Até à data, os dados são insuficientes para se recomendar o uso de aspirina na quimioprevenção do cancro do ovário.

## **EXCLUINDO OS CASOS DE CANCRO HEREDITÁRIO *BRCA1/2*, QUANDO ESTÁ INDICADA A PREVENÇÃO CIRÚRGICA DESTA DOENÇA?**

A suspeita de síndrome de cancro hereditário existe quando há múltiplos membros da família afetados por doença maligna, quando o cancro aparece em idade jovem ou quando, a mesma doente tem neoplasias múltiplas ou bilateralidade (vários cancros ou tumor bilateral). As *guidelines* da FIGO 2015, ESMO 2016 e NCCN 2016 recomendam que se faça pesquisa da mutação *BRCA1* e *2* a todas as mulheres com diagnóstico de carcinoma seroso de alto grau, independentemente da historia familiar.

Estão definidos critérios para a pesquisa de mutações associadas a aumento de risco de cancro hereditário.

Além do síndrome de cancro hereditário mama-ovário associado às mutações *BRCA*, as *guidelines* da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) 2015, recomendam a histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral em mulheres com síndrome de Lynch, depois de estar completa a maternidade. O síndrome de Lynch é um síndrome de cancro familiar

autossômico dominante, devido a uma mutação em genes de reparação do ADN, nomeadamente nos genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*) e está associado a aumento de risco de cancro do ovário, endométrio e colorretal. A mutação no gene *MSH2* é a que se associa a maior risco de cancro do ovário, que é de 33% ao longo da vida da mulher .

Também o síndrome de Peutz–Jeghers, caracterizado por lesões pigmentadas na mucosa bucal e múltiplos pólipos gastrointestinais e que se deve a mutações do gene *STK11*, se associa a risco aumentado de cancro do ovário, mas neste caso, dos cordões sexuais. As recomendações são as mesmas.

A maioria dos cancros do ovário são esporádicos e mais de 90% acontecem depois dos 50 anos. Na prática clínica, a decisão de proceder a salpingo-ooforectomia profilática, nas situações em que há indicação para histerectomia na mulher na pré-menopausa, é função da opinião do cirurgião e não é baseada na evidência, obtida a partir de estudos randomizados. Não são claras as vantagens ou desvantagens desta conduta. O clínico deve considerar as implicações individuais para cada mulher, nomeadamente o risco de cancro da mama e do ovário, o risco de osteoporose, de doença coronária e da não adesão à terapêutica hormonal<sup>10,11</sup>.

### QUAIS AS ALTERNATIVAS CIRÚRGICAS DE PREVENÇÃO DO CANCRO DO OVÁRIO

Como não está demonstrada a eficácia do rastreio do cancro do ovário, as recomendações que existem para a prevenção do cancro do ovário nas mulheres com risco genético são a salpingo-ooforectomia bilateral, depois de cumprida a maternidade desejada. Nas mulheres com mutação *BRCA1* há aumento de risco depois dos 35 anos e estima-se que pelos 40 anos, 2 a 3% das mulheres já tenham desenvolvido cancro. Nas portadoras de mutação *BRCA2*, o aumento de risco aparece uma década depois. Assim, para a realização deste procedimento, é habitualmente referida a idade dos 35 anos, ou cinco anos antes da idade do parente mais jovem afetado. A doente terá de ser informada da existência de risco residual de cancro do

peritoneu. A via de abordagem proposta para a salpingo-ooforectomia redutora de risco é a laparoscopia e deve incluir todo o tecido tubo ovárico, devendo a remoção ser feita com saco para evitar fragmentação da peça. A doente deve ser informada sobre os efeitos da menopausa precoce.

A hipótese de que o carcinoma seroso do ovário, de alto grau, possa ter origem no epitélio tubário, com base em estudos feitos nas peças de salpingo-ooforectomia bilateral profilática efetuada em mulheres com risco genético, veio modificar o conceito de cirurgia redutora de risco de cancro do ovário. Contudo a salpingectomia bilateral exclusiva não é alternativa comparável de prevenção à salpingo-ooforectomia bilateral, nas mulheres com risco genético. Pode permitir adiar a menopausa antes da decisão da anexectomia preventiva que é a cirurgia redutora de risco de cancro do ovário eficaz, mas não está validada e há o risco de conferir falsa segurança às doentes. Estão em curso ensaios clínicos para avaliar eficácia da salpingectomia bilateral como cirurgia redutora de risco (NCCN, 2016).

A salpingectomia bilateral pode ser considerada como medida redutora de risco de cancro do ovário, na população geral, quando a mulher está proposta para histerectomia total ou para laqueação tubária. Está provado que esta atitude não modifica o risco do procedimento para que a doente estava proposta<sup>10,11</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. GLOBOCAN. 2012;v1.0:No.11. [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. RON 2009 – Registo Oncológico Nacional 2009. Instituto Português de Oncologia de Lisboa de Francisco Gentil - EPE. In press. Lisboa, 2015.
3. ISM 2008/2009 – Registo Oncológico Regional Sul – 2014.
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5- a population-based study. the EURO-CARE-5 Working Group. *Lancet Oncology*. 2014;15:23-34.
5. WHO – cancer mortality database 2012. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A864?lang=en>.
6. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(1):1-12.
7. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative

- reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371:303-14.
8. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 8:CD008215.
  9. Baandrup L, Faber MT, Christensen J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92:245-55.
  10. McCann GA, Eisenhauer EL. Hereditary cancer syndromes with high risk of endometrial and ovarian cancer: Surgical options for personalized care. *J Surg Oncol*. [Internet]. 2015; 111(1):118-24.
  11. Mutch D, Denny L, Quinn M. Hereditary gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. International Federation of Gynecology and Obstetrics. 2014;124(3):189-92.
  12. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 131:S111-22.

# Biopatologia: avaliação histológica, alterações moleculares e fatores de prognóstico

A. Félix, C. Bartosch e J.M. Lopes

## QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS TIPOS DE TUMORES DO OVÁRIO?

Os tumores do ovário correspondem a 30% das neoplasias malignas do trato ginecológico. A classificação destas neoplasias deve ser efetuada segundo a proposta classificativa da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicada em 2014, para os tumores ginecológicos<sup>1</sup>.

A maioria dos tumores ováricos primários podem ser integrados em três grandes grupos de neoplasias que são: os tumores epiteliais, os tumores dos cordões sexuais e do estroma ovárico e os tumores com origem em células germinativas. Menos frequentemente, no ovário podem ser identificados tumores miscelânea (outros tumores), mesoteliais, dos tecidos moles, linfomas, e tumores secundários, isto é, metástases de neoplasias com origem extraovárica (7-10%).

Os tumores epiteliais do ovário são os mais comuns, e representam cerca de dois terços (58%) de todos os tumores.

Os tumores dos cordões sexuais e do estroma correspondem a um grupo de tumores muito variados. O subgrupo mais frequente, e que corresponde a cerca de 9% de todos os tumores do ovário, é o subgrupo dos tumores do estroma ovárico «puros», e que têm quase sempre um comportamento benigno. Ainda dentro do grande grupo de tumores dos cordões sexuais e do estroma, os tumores de células da granulosa são os que mais frequentemente, podem ter um comportamento agressivo, e correspondem a 1% da totalidade dos tumores ováricos. Recentemente, um avanço significativo foi efetuada para a confirmação diagnóstica dos tumores da granulosa de tipo

adulto com a identificação de uma mutação específica no gene *FOXL2*<sup>2</sup>, e a associação dos tumores de células de Sertoli e de células de Leydig à síndrome DICER1<sup>3</sup>. Os restantes tipos são muito raros.

O teratoma maduro quístico, pertencente ao grupo das neoplasias germinativas, é muito frequente e corresponde a cerca de 32% de todos os tumores ováricos. Os restantes tumores germinativos, benignos e malignos são raros.

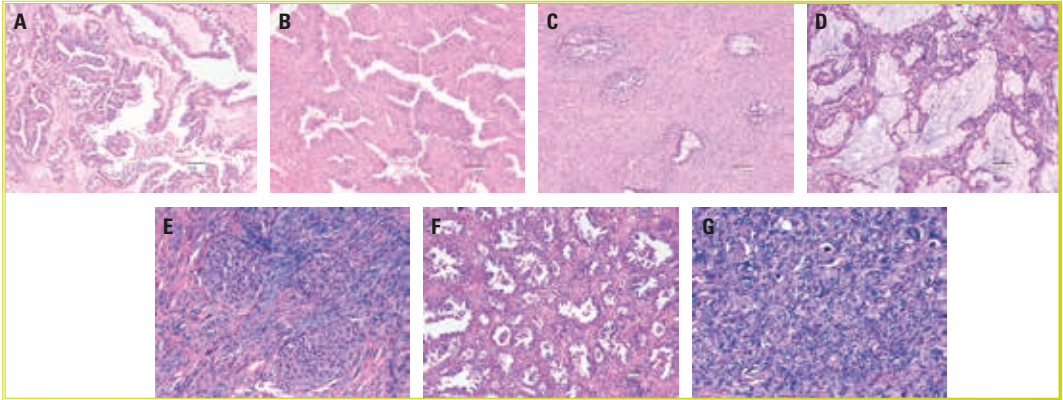
## QUAL É A CLASSIFICAÇÃO ATUAL DOS TUMORES EPITELIAIS DO OVÁRIO?

A correta classificação histológica das neoplasias epiteliais do ovário, é especialmente importante, porque é um fator de prognóstico independente e é orientadora da conduta terapêutica.

De acordo com os critérios propostos pela OMS de 2014<sup>1</sup>, estas neoplasias dividem-se em sete categorias histológicas, a saber: tipo seroso, mucinoso, endometrióide, de células claras, Brenner, seromucinoso e indiferenciado (Fig. 1). Todos estes tipos, com exceção do tipo indiferenciado, são ainda subdivididos em neoplasias benignas, *borderline* e malignas, consoante as características em microscopia óptica (Tabela 1). Os tumores seromucinosos são uma categoria nova, e que é predominantemente constituída por tumores *borderline* (a maioria deles anteriormente classificados como tumores mucinosos *borderline* de tipo endocervical).

Os tumores benignos são mais frequentemente do tipo seroso e mucinoso, e afetam mulheres entre a década dos 20 até aos 60 anos. São predominantemente quísticos e podem ser





**Figura 1.** Tipos histológicos de tumores epiteliais do ovário. **A:** carcinoma seroso de alto grau. **B:** carcinoma endometrióide. **C:** carcinoma mucinoso. **D:** carcinoma seromucinoso. **E:** tumor de Brenner benigno. **F:** carcinoma de células claras. **G:** carcinoma indiferenciado (adaptado de OMS, 2014).

unilaterais ou bilaterais (mais frequentemente os de tipo seroso).

Os tumores *borderline* têm aspetos histológicos, habitualmente caraterísticos das neoplasias malignas (atipia citológica, invasão focal do estroma e disseminação intraperitoneal e em gânglios linfáticos); no entanto, e sobretudo quando são apenas analisados os tumores *borderline* que não pertencem ao tipo seroso, têm um excelente prognóstico aos 10 anos de seguimento clínico, após cirurgia completa.

As neoplasias epiteliais malignas (carcinomas) são a principal causa de morte por cancro do ovário (90%), e são raras antes dos 35 anos de idade. A maioria dos tumores são sólidos e têm necrose e hemorragia. Para um diagnóstico correto, é fundamental uma amostragem adequada para observação microscópica, sendo o tipo histológico mais frequente o carcinoma seroso de alto grau, seguido do carcinoma endometrióide e do carcinoma de células claras. Os carcinomas mucinosos são muitíssimo raros e o seu diagnóstico deve ser sempre precedido da exclusão clínica, morfológica e imunofenotípica de metástases.

## O QUE SE SABE SOBRE A ONCOGÊNESE DOS TUMORES EPITELIAIS DO OVÁRIO?

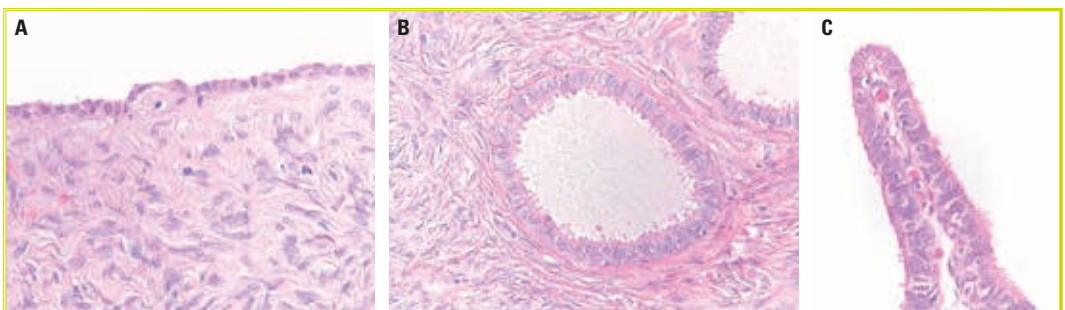
O conhecimento histogenético é fundamental para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento

das neoplasias. Este conhecimento é especialmente relevante no carcinoma do ovário, porque poderá contribuir para a deteção em fases iniciais.

É entendimento atual que os tumores epiteliais do ovário têm origem no epitélio da superfície que reveste o ovário (mesotélio modificado); e/ou em inclusões de epitélio de revestimento no córtex ovárico (quistos de inclusão epitelial); ou no epitélio das fímbrias da trompa de Falópio (Fig. 2). Nestes epitélios ocorrem alterações genéticas, epigenéticas e moleculares que dão origem às neoplasias epiteliais. Foi proposto em 2009<sup>4</sup> um modelo que define a existência de duas grandes vias de carcinogénese denominadas de tipo I e II – este modelo foi aceite exclusivamente para fins de investigação. De acordo com o modelo, os carcinomas do ovário são classificados em tipo I ou de baixo grau e de tipo II ou alto grau. O protótipo dos carcinomas de tipo I é o carcinoma seroso de baixo grau que se caracteriza por ter uma morfologia com escassa atipia, uma clínica indolente e o diagnóstico ser efetuado, na maioria dos casos, em estádios iniciais; os outros tipos histológicos incluídos neste grupo são: o carcinoma mucinoso, endometrióide, seromucinoso e de células claras. No grupo I, atualmente são reconhecidos três subgrupos, sendo o primeiro subgrupo relacionado com a lesão precursora de neoplasia que é a endometriose e que integra os tipos histológicos

Tabela 1

Tumores serosos	Benignos	Cistadenoma seroso Adenofibroma seroso Papiloma seroso
	<i>Borderlines</i>	Tumor seroso <i>borderline</i> Tumor seroso <i>borderline</i> micropapilar
	Malignos	Carcinoma seroso de baixo grau Carcinoma seroso de alto grau
Tumores mucinosos	Benignos	Cistadenoma mucinoso Adenofibroma mucinoso
	<i>Borderlines</i>	Tumor mucinoso <i>borderline</i>
	Malignos	Carcinoma mucinoso
Tumores endometrióides	Benignos	Quisto endometrióide Cistadenoma endometrióide Adenofibroma endometrióide
	<i>Borderlines</i>	Tumor endometrióide <i>borderline</i>
	Malignos	Carcinoma endometrióide
Tumores de células claras	Benignos	Cistadenoma de células claras Adenofibroma de células claras
	<i>Borderlines</i>	Tumor de células claras <i>borderline</i>
	Malignos	Carcinoma de células claras
Tumores de Brenner	Benignos	Tumor de Brenner
	<i>Borderlines</i>	Tumor de Brenner <i>borderline</i>
	Malignos	Tumor de Brenner maligno
Tumores seromucinosos	Benignos	Cistadenoma seromucinoso Adenofibroma seromucinoso
	<i>Borderlines</i>	Tumor seromucinoso <i>borderline</i>
	Malignos	Carcinoma seromucinoso
Carcinomas indiferenciados		



**Figura 2.** Epitélios onde se postula que ocorram alterações que originam os tumores epiteliais do ovário. **A:** epitélio da superfície do ovário. **B:** quistos de inclusão epitelial no córtex do ovário. **C:** epitélio das fímbrias da trompa de Falópio.

endometrióide, células claras e seromucinoso; o segundo subgrupo corresponde ao carcinoma seroso de baixo grau, onde já foram identificadas sequências de eventos moleculares (por exemplo, BRAF/KRAS/PTEN/ARID1A) associadas a lesões morfológicas (adenoma, tumor *borderline*), estando descrita a progressão desde quisto de inclusão epitelial, cistoadenoma, tumor *borderline*, até carcinoma; e o último subgrupo integra os carcinomas mucinosos e os tumores de Brenner malignos<sup>5</sup>.

O grupo dos tumores de tipo II, integra os carcinomas mais frequentes do ovário (75%), pois o protótipo do grupo é o carcinoma seroso de alto grau; os carcinosarcomas e o carcinoma indiferenciado. No grupo II não é conhecida nenhuma lesão precursora, e morfológicamente as neoplasias são de alto grau e clinicamente muito agressivas. Os principais eventos moleculares descritos nesta via parecem surgir *ad initium*, e são a instabilidade cromossômica e mutações no gene *TP53*, em quase todos os casos, bem como frequentes anomalias nos genes de reparação homóloga, proteína do retinoblastoma, e alteração das vias da ciclina E1, FOXM1 e Notch 3<sup>5</sup>.

## QUAIS SÃO AS VIAS DE PROPAGAÇÃO DAS NEOPLASIAS EPITELIAIS DO OVÁRIO?

As células neoplásicas dos carcinomas do ovário podem seguir todas as vias de propagação conhecidas na disseminação das neoplasias malignas, isto é, a via linfática, hematogênica, transcavitária e por contiguidade. No entanto, é a via transcavitária (transcelômica/peritoneal) a via clinicamente mais relevante, que condiciona, na grande maioria dos casos, o prognóstico das doentes, e que parece ser particularmente mais relevante no contexto do atual entendimento da origem de alguns dos tumores de tipo II do ovário no epitélio tubário. As células neoplásicas malignas, ao esfoliarem para a cavidade peritoneal e ao sobreviverem neste meio (porque têm a capacidade de evitar a *anoikis* – apoptose desencadeada pela perda de ligação com a matriz extracelular), disseminam-se no peritoneu, depositando-se, segundo a distribuição do fluxo passivo do líquido peritoneal, predominantemente nas gotearas parietocólicas, superfícies diafragmáticas, cápsula

do fígado, superfície do intestino e no omento. A adesão das células malignas ao peritoneu precede a invasão local e a metastização secundária, nomeadamente para a cavidade pleural por poros transdiafragmáticos (estádio IV). A via de disseminação por contiguidade é também importante e interessa órgãos como trompa, útero, anexo contralateral e serosas da bexiga, reto e fundo de saco de Douglas. A forma iatrogénica por contiguidade, por exemplo, para a parede abdominal (cirurgia ou paracentese) é menos frequente.

A disseminação por via linfática é estimada ter ocorrido em 5 a 20% dos casos, quando a doença parece ser localizada ao ovário. Os locais mais frequentes de metastização são os gânglios para-aórticos, ilíacos externos e internos e inguinais e, menos frequentemente, os gânglios linfáticos à distância.

A disseminação por via hematogénica é a menos frequente, parece estar relacionada com a predileção das células neoplásicas pela cavidade abdominal (*homing*) em detrimento de depósitos noutros órgãos, como fígado, pulmões, cérebro ou osso (raramente, nestas últimas duas localizações).

## AS ALTERAÇÕES MOLECULARES SÃO ÚTEIS NA AVALIAÇÃO PREDITIVA E PROGNÓSTICA NO CANCRO DO OVÁRIO?

Têm sido inúmeros os estudos dedicados à avaliação do significado clínico de alterações moleculares do cancro do ovário. No entanto, não existe ainda nenhum biomarcador de prognóstico universalmente aceite e apenas recentemente foi aprovada a pesquisa de mutações dos genes *BRCA* como biomarcador preditivo<sup>6,7</sup>.

Os resultados de grande parte destes estudos têm sido prejudicados pela ausência de discriminação dos tipos histológicos e variações no tratamento. A expressão (+) ou ausência de expressão (-) de biomarcadores, tais como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e os recetores de progesterona, respetivamente, tem sido descrita como associada a mau prognóstico no cancro do ovário em geral. No entanto, a relevância clínica dos biomarcadores de prognóstico parece variar em função do tipo

histológico. Nos carcinomas serosos de alto grau foram associados a mau prognóstico vários biomarcadores, incluindo fatores envolvidos na reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN) (EDD+, PARP1+, BRCA1/2), regulação do ciclo celular (ciclina D1+, p21-), tradução do ácido ribonucleico (ARN) (RPS4X-, eEF1A2-), sinalização intercelular (VCAM1+) e outros (p53+, ALDH1+). Nos carcinomas endometrióides a ausência de expressão de recetores de estrogénio e a expressão das enzimas HDAC1-3 associam-se a mau prognóstico. Nos carcinomas de células claras há estudos com resultados idênticos para a expressão de IMP3 e LC3A. No entanto, estas alterações moleculares carecem de estudos que validem a sua utilidade clínica de forma independente.

Estão também descritos biomarcadores preditivos. Foi demonstrado que, em doentes com recidiva sensível aos platinos, a presença de mutações dos genes *BRCA*, quer germinativas ou somáticas no tumor ovárico, prediz maior benefício no tratamento com inibidores da polimerase (PARP). A amplificação do gene *CCNE1* associa-se à resistência ao tratamento com platinos. Alterações do p53 foram recentemente descritas como preditivas da sensibilidade aos inibidores VEGF/VEGFR.

Recentemente, com as novas tecnologias de alta cobertura, têm sido dados os primeiros passos na descrição de assinaturas moleculares integradas em modelos preditivos de resposta à terapêutica e de prognóstico<sup>8</sup>. O projeto do Atlas do Genoma do Cancro (TCGA), para além de confirmar a importância das mutações dos genes *BRCA* na sobrevivência das doentes com carcinoma seroso de alto grau do ovário, permitiu identificar quatro subtipos com diferentes assinaturas transcricionais: imunorreativos, diferenciados, proliferativos e mesenquimatosos. Foi descrito que estas assinaturas se associam ao prognóstico, sendo que as doentes com tumores com assinatura de tipo imunorreativo apresentam melhor sobrevivência global, enquanto as doentes com assinatura do tipo mesenquimatoso apresentam pior sobrevivência global. Outros estudos baseados nos dados do TCGA propuseram outras assinaturas moleculares, entre as quais se destacam o modelo prognóstico classificação do cancro do ovário (CLOVAR), baseado numa assinatura de

100 genes; e uma assinatura de 23 genes envolvidos na reparação das lesões do ADN induzidas pelos platinos, que é preditiva da resposta à terapêutica nos carcinomas serosos de alto grau do ovário. Mais ainda, os resultados do ensaio clínico ARIEL2 evidenciaram que uma assinatura de tipo *BRCA* associada a alterações da reparação do ADN por recombinação homóloga pode também identificar outros doentes que respondem a este tratamento.

É de referir ainda, no contexto dos recentes avanços da imunoterapia com agentes anti-PD-1, que a sobre-expressão de PD-L1 tem sido associada a mau prognóstico nas doentes com cancro do ovário. A expressão de PD-L1 poderá também ter um papel como biomarcador preditivo<sup>9</sup>.

## QUAL O PAPEL DO EXAME EXTEMPORÂNEO NA ABORDAGEM DAS DOENTES COM CANCRO DO OVÁRIO?

O exame extemporâneo tem um papel importante na definição do tipo e extensão da cirurgia a realizar. É uma técnica efetuada durante o ato operatório que permite o diagnóstico preliminar rápido de uma amostra, de forma a auxiliar na definição da estratégia da terapêutica cirúrgica. No caso das doentes com suspeita clínica de tumor do ovário, tem como objetivo principal determinar a natureza tumoral da lesão e distinguir entre tumor ovárico benigno, *borderline* ou maligno<sup>10</sup>. Pode também ser usado para diferenciar entre tumor primário do ovário e metástase, assim como confirmar a presença de disseminação peritoneal. Desta forma, perante a confirmação da natureza benigna de uma peça de cistectomia ou anexectomia em exame extemporâneo, pode ser contemplada uma cirurgia conservadora; por outro lado, perante o diagnóstico de carcinoma do ovário, considera-se o estadiamento cirúrgico, que pode incluir citorredução máxima da doença tumoral.

O exame extemporâneo consiste na avaliação macroscópica da peça cirúrgica ou produto de biopsia, geralmente seguida do exame histológico e/ou citológico. É fundamental a inspeção e descrição da cápsula, procurando sinais de rotura ou envolvimento tumoral, assim como a secção de todo o tumor, de forma a selecionar as áreas

suspeitas para exame microscópico. São avaliados cortes histológicos, geralmente de um a três fragmentos, após congelação.

Para uma abordagem correta no exame extemporâneo, é fundamental que o patologista conheça a história clínica da doente, nomeadamente a idade, a uni ou bilateralidade da lesão ovárica e a presença de doença noutras localizações. Esta informação é fundamental para a priorização dos diagnósticos diferenciais a considerar. A acuidade diagnóstica do exame extemporâneo dos tumores do ovário varia entre 87 a 96%, e está limitada pelos artefactos das amostras inerentes ao processamento e ao número escasso de fragmentos passíveis de serem avaliados. São de realçar as dificuldades de diagnóstico nos tumores de grande dimensão e nos tumores *borderline*, em particular nos tumores mucinosos, assim como o diagnóstico diferencial entre primário do ovário e metástase.

É ainda de referir que o resultado do exame extemporâneo tem caráter provisório. O diagnóstico definitivo é elaborado após fixação, inclusão em parafina de vários fragmentos e eventual execução de outras técnicas tais como estudo imuno-histoquímico.

## **QUAIS AS IMPLICAÇÕES DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DOS CARCINOMAS DO OVÁRIO?**

A introdução da quimioterapia neoadjuvante no tratamento dos doentes com carcinoma do ovário tem implicações na avaliação diagnóstica antes e depois do tratamento.

O diagnóstico histológico pré-tratamento é indispensável dado que constitui a única oportunidade em que é possível avaliar as características histológicas originais do tumor ovárico. É assim importante realizar biópsia histológica após imagiologia de intervenção ou laparoscopia. A avaliação por exame citológico é frequentemente insuficiente porque pode não permitir a caracterização adequada do tumor.

A quimioterapia neoadjuvante induz alterações no aspeto histológico dos tumores do ovário, que, por vezes, dificultam o diagnóstico anatomopatológico<sup>11</sup>. As alterações da morfologia

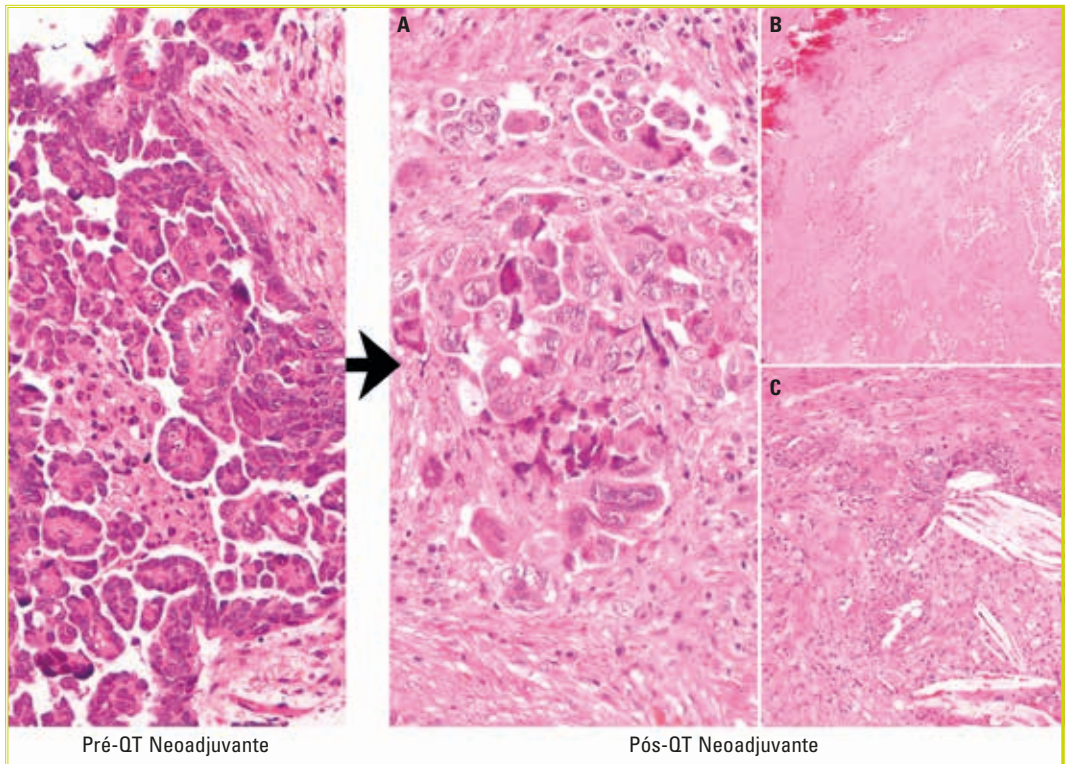
surgem tanto a nível nuclear como citoplasmático, e no estroma envolvente (Fig. 3). O índice mitótico geralmente diminui e a representação de células neoplásicas viáveis pode ser limitada. Desta forma, nas amostras pós-tratamento pode não ser possível determinar o subtipo histológico ou avaliar com segurança o grau de diferenciação. Há, no entanto, evidência de que o fenótipo imuno-histoquímico dos tumores se mantém, mesmo após tratamento com quimioterapia neoadjuvante, facilitando a sua caracterização.

O exame anatomopatológico das amostras pós-quimioterapia neoadjuvante desempenha também um papel importante na avaliação da regressão tumoral. Têm sido propostos na literatura *scores* de avaliação da regressão histológica para o carcinoma seroso de alto grau do ovário, potencialmente preditivos do risco de resistência aos platinos e com significado prognóstico<sup>12,13</sup>. Recentemente, a *International Collaboration on Cancer Reporting* (ICCR) recomendou a adoção de um *score* em três graus baseado na avaliação do tumor residual no epíplon: resposta ausente/mínima, resposta parcial e resposta completa/quase completa<sup>14</sup>.

## **O QUE DEVE CONSTAR NO RELATÓRIO DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO?**

O relatório anatomopatológico é elaborado tendo em conta o contexto da história clínica da doente (por exemplo, síndrome hereditária, tratamento neoadjuvante) e o procedimento cirúrgico efetuado, que deve ser especificado na requisição do exame. Inclui dados referentes aos aspetos macroscópicos da peça cirúrgica e histológicos observados em fragmentos representativos da lesão e tecidos envolventes. Do relatório deve constar (sempre que aplicável)<sup>14</sup>: a) identificação das peças/produtos recebidos [ovário (direito/esquerdo), trompa (direita/esquerda), útero, epíplon, biópsias peritoneais referenciadas, apêndice ileocecal, gânglios linfáticos referenciados, outro (especificar)]; b) localização primária da neoplasia; c) dimensões da neoplasia [em centímetros]; d) integridade da cápsula do ovário [íntacta/rota/fragmentada]; e) envolvimento da superfície ovárica; f) tipo histológico; g) grau histológico; h) implantes – especificar localizações, dimensão do implante maior e, no caso de tumores serosos/seromucinosos, se são





**Figura 3.** Comparação entre o aspeto histológico de um carcinoma seroso do ovário na biopsia pré-tratamento e na peça operatória após o tratamento: o citoplasma é mais abundante, por vezes vacuolizado ou clarificado, e os núcleos apresentam maior atipia, com bizarrias ou aspeto degenerativo (A). Observam-se extensas áreas de necrose (B), fibrose, fendas colesterólicas e infiltrado inflamatório rico em macrófagos xantelasmizados (C).

não invasivos [epiteliais/desmoplásicos] ou invasivos; i) extensão do envolvimento de outros tecidos/órgãos; j) invasão linfovascular; k) número de gânglios linfáticos regionais examinados/envolvidos; especificar localizações e dimensão [em milímetros] das metástases ganglionares; l) estadiamento patológico tumor-nódulo-metástase (pTNM)/International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO); m) alterações patológicas adicionais [por exemplo, endometriose, carcinoma seroso intraepiteliais tubar]; n) resultado de estudos complementares [por exemplo, imuno-histoquímico, hibridação *in situ*, estudo genético molecular com base em fragmentos dos produtos recebidos]; o) colheita de amostras para banco de tecidos e tumores; p) referência a exame citológico do lavado peritoneal/líquido ascítico; q) *score* de resposta ao

tratamento [aplicável em carcinomas serosos de alto grau submetidos a tratamento neoadjuvante, com base na avaliação de tumor residual no omento], e r) comentários [relevantes].

Dada a recente evidência de que alguns carcinomas serosos do ovário têm origem na trompa uterina, esta deve ser estudada na totalidade e o protocolo do relatório anatomopatológico deve ser adaptado de acordo com os achados na trompa uterina.

### QUAL O PAPEL DA IMUNO-HISTOQUÍMICA NOS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS?

O diagnóstico anatomopatológico dos carcinomas do ovário baseia-se essencialmente nas

**Tabela 2**

Tipo de carcinoma	CK7	CK20	CDX2	PAX8	WT1	HNF1 $\beta$	Vimentina	RE
Seroso (alto grau)	+	-	-	+	+	-/+	-	+
Seroso (baixo grau)	+	-	-	+	+	-	-	+
Brenner	+	-	-	-	-	-	-	-
Endometrióide	+	-	-	+	-	-/+	-/+	+
Mucinoso	+	Focal	+/-	Focal	-	-	-	-/+ (Focal)
Células claras	+	-	-	+	-	+	-	-
Metastático (colorretal e apêndice)	-	+	+	-	-	-	-	-
Metastático (mama)	+	-	-	-	-/+	-	-/+	+
Metastático (pancreático-biliar)	+	-	+	-	-	-/+	-/+	-
Metastático (estômago)	+	-	+	-	-	nd	-/+	-

nd: resultados não disponíveis.

características morfológicas, enquadradas no contexto clínico. O estudo imuno-histoquímico é um método complementar que permite não só apoiar/confirmar o diagnóstico morfológico, como também esclarecer o diagnóstico dos casos com morfologia ambígua. Pode ser essencial para definir o subtipo histológico de carcinoma do ovário e afastar outros diagnósticos diferenciais, nomeadamente o de envolvimento metastático do ovário<sup>15</sup>. Na tabela 2 apresenta-se um painel de expressão habitual de marcadores imuno-histoquímicos úteis no diagnóstico diferencial de carcinomas que ocorrem no ovário.

– Carcinomas serosos: Os carcinomas serosos de alto grau são caracterizados pela expressão nuclear/difusa/intensa de p53/p16/Ki-67 ao contrário dos de baixo grau. Observa-se expressão nuclear de PAX-2 nos carcinomas serosos de baixo grau. Os carcinomas serosos de alto grau com fenótipo transicional não expressam uroplaquina/trombomodulina/p63, expressos nos carcinomas de células de transição extraováricas. Os carcinomas serosos têm expressão nuclear de WT1/HMGA2, habitualmente ausentes nos carcinomas endometrióides e de células claras. A expressão membranar intensa de D2-40 e nuclear de calretinina nos mesoteliomas é útil no diagnóstico diferencial com carcinoma seroso.

– Carcinomas mucinosos: Têm habitualmente expressão difusa de CK7 e SMAD4, expressão focal de CK20, e são RE-/RP-/CA 125-/WT1-. As metástases de carcinomas colorretais, assim como a maioria dos tumores mucinosos associados a *pseudomixoma peritonei* (por exemplo, apêndice ileocecal) são CK20+/CK7-/CDX2+. Cerca de 35% dos carcinomas mucinosos do ovário expressam CDX2 e os tumores mucinosos ováricos associados a teratomas (por vezes, com *pseudomixoma peritonei*) são CK20+/CK7-/PAX8-. As metástases de carcinomas do pâncreas são CK7+/CEA+/PAX8-/SMAD4- e as do estômago, vesícula biliar, pulmão, tireoide e bexiga podem ter expressão de CK7. A expressão de GCDPF-15/GATA-3 nas metástases de carcinomas da mama é útil no diagnóstico diferencial. Os carcinomas mucinosos do ovário pouco diferenciados com aspetos endometrióides são vimentina-/RE-/RP-/CEA+, ao contrário dos carcinomas endometrióides.

– Carcinomas endometrióides: Caracterizam-se pela expressão de RE+/RP+/p16-. Os tumores dos cordões sexuais podem mimetizar carcinoma endometrióide do ovário, no entanto, ao contrário destes, os carcinomas endometrióides são EMA+ e inibinina-/calretinina-. A expressão nuclear difusa de p16 nas metástases

do colo uterino é útil no diagnóstico diferencial. Os tumores do seio endodérmico são  $\alpha$ -feto-proteína+, não expressa em carcinomas endometrioides. A expressão de EMA e a ausência de GFAP nos carcinomas endometrioides são úteis no diagnóstico diferencial dos tumores de provável origem wolffiana e dos endometriomas do ovário, respetivamente.

- Carcinoma de células claras: São geralmente CK7+/HNF1 $\beta$ + /WT1–/EMA+/PAX8+/napsina+/racemase+/RE–/RP–. A expressão WT1–/RE–/HNF1 $\beta$ + no carcinoma de células claras é útil no diagnóstico diferencial com carcinoma seroso (WT1+/RE+/HNF1 $\beta$ –). A expressão de  $\alpha$ -fetoproteína/glipican-3/SALL4 nos tumores do seio endodérmico é útil no diagnóstico diferencial com carcinoma de células claras. No diagnóstico diferencial com metástase de carcinoma renal de células claras, a expressão difusa de CK7 e CD10–/RCC– favorece primário do ovário. A ausência de expressão de inibina e de calretinina é útil no diagnóstico diferencial com tumores da granulosa/células esteroides. A maioria dos disgerminomas do ovário expressa D2-40+/SALL4+/CD117+, não expressos no carcinoma de células claras. Os carcinomas embrionários são CD30+/LIN28+/SALL4+, não expressos no carcinoma de células claras.
- Tumores de Brenner malignos: São fundamentalmente definidos pela associação carcinoma transicional a um componente de tumor de Brenner benigno ou *borderline*, no entanto, o fenótipo p63+/GATA3+/CK7+/CEA+/WT1–/RE–/p16–/CK20–/p53– pode ser útil no diagnóstico diferencial com carcinoma seroso de alto grau com fenótipo transicional.
- Tumores seromucinosos: São geralmente CK7+/RE+/RP+/CK20–/CEA–/CDX2–.

## QUAL O PAPEL DA ANATOMIA PATOLÓGICA NO DIAGNÓSTICO DAS RECIDIVAS?

O objetivo principal do exame anatomopatológico perante a hipótese clínica de recidiva é confirmar o diagnóstico. Dado que o tratamento das recidivas depende do local onde têm lugar, os produtos a avaliar podem consistir em biopsias aspirativas por agulha fina (citológicas), biopsias

histológicas, ou peças cirúrgicas. Para a avaliação adequada da recidiva, o patologista deve ter conhecimento do exame anatomopatológico prévio e ter acesso ao material histológico correspondente, de forma a poder comparar as características morfológicas do tumor primário com as da recidiva. O material a avaliar pode ser escasso ou existirem alterações secundárias ao tratamento, pelo que o estudo por métodos de imuno-histoquímica é particularmente útil para a confirmação do diagnóstico das recidivas.

As peças cirúrgicas de recidiva tumoral podem resultar quer de cirurgias paliativas ou de cirurgias secundárias de citorredução, pelo que os procedimentos cirúrgicos são variáveis e devem ser identificados na requisição do exame anatomopatológico. Neste contexto devem constar do exame anatomopatológico (sempre que aplicável): a) identificação das peças/produzidos recebidos – peritoneu (especificar localizações) e resseções (omento, baço, cápsula de Glisson do fígado, cólon retossigmoide, vesícula biliar, etc.); b) descrição macroscópica das peças cirúrgicas com referência ao número, dimensões e localização das recidivas tumorais; c) tipo histológico do tumor (se avaliável); d) maior dimensão histológica da recidiva/não se identifica carcinoma residual; e) sinais de regressão tumoral/efeito pós-quimioterapia (quando aplicável), e e) estado das margens cirúrgicas (massa tumoral única).

O índice de carcinomatose peritoneal<sup>16</sup> tem sido utilizado por cirurgiões com base na localização (central, superior direita/esquerda, epigastro, flanco direito/esquerdo, pelve, jejuno superior/inferior, íleo superior/inferior) e na dimensão/score (0 cm; até 0,5 cm; até 5 cm; > 5 cm ou confluyente) de cada recidiva por localização das recidivas; nestas circunstâncias, o relatório anatomopatológico deve ser adaptado para incluir informação sobre as características das diferentes peças de citorredução recebidas e referenciadas, que permitam correlação anatomopatológica com esse índice de carcinomatose peritoneal.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. Lyon. IARC WHO Classification of Tumours. 2014.



2. Shah SP, Köbel M, Senz J, et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med*. 2009; 360(26):2719-29.
3. Rio Frio T, Bahubeshi A, Kanellopoulou C, et al. DICER1 mutations in familial multinodular goiter with and without ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *JAMA*. 2011;305(1):68-77.
4. Cho KR, Shih IeM. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4:287-313.
5. Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*. 2016;186(4):733-47.
6. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):852-61.
7. Matias-Guiu X, Davidson B. Prognostic biomarkers in endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2014;464:315-31.
8. Konecny GE, Winterhoff B, Wang C. Gene-expression signatures in ovarian cancer: Promise and challenges for patient stratification. *Gynecol Oncol*. 2016;141(2):379-85.
9. Zhu X, Lang J. The significance and therapeutic potential of PD-1 and its ligands in ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2016;142(1):184-9.
10. Coffey DM, Ramzy I. *Frozen Section Library: Gynecologic Pathology Intraoperative Consultation*. Springer Science & Business Media. 2012.
11. McCluggage WG, Lyness RW, Atkinson RJ, et al. Morphological effects of chemotherapy on ovarian carcinoma. *J Clin Pathol*. 2002;55(1):27-31.
12. Muraji M, Sudo T, Iwasaki S, et al. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. *Gynecol Oncol*. 2013;131:531-4.
13. Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, et al. Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;211(6):632.e1-8.
14. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Ovary (<http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-ovary-fallopian-16protocol-1000>).
15. Kaspar HG, Crum CP. The Utility of Immunohistochemistry in the Differential Diagnosis of Gynecologic Disorders. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2015;139(1):39-54.
16. Halkia E, Spiliotis J, Sugarbaker P. Diagnosis and Management of Peritoneal Metastases from Ovarian Cancer. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012;2012:12.

# Diagnóstico clínico e radiológico do cancro do ovário

I. Henriques, M. Horta, T.M. Cunha e P. Correia

## O CANCRO DO OVÁRIO É UMA DOENÇA SILENCIOSA OU É PRECEDIDO DE SINTOMAS?

A sintomatologia do cancro do ovário é inespecífica ou mesmo ausente nos estádios iniciais. O seu diagnóstico nestes estádios ocorre habitualmente aquando da realização de um exame ginecológico de rotina ou na investigação clínica e/ou radiológica de uma dor pélvica. Os sintomas surgem de forma inespecífica, seja sob a forma de sintomas do foro gastrointestinal tais como náuseas, enfiamento, diarreia /obstipação seja como sintomas do foro urológico como polaquúria e urgência miccional. Não menos frequentemente, surgem sintomas, como sensação de peso e/ou dor pélvica. Metrorragias e alterações do ciclo menstruais também podem ocorrer.

Em estádios mais avançados, estádios III e IV, cerca de 75% dos casos diagnosticados quando a massa tumoral atinge grande volume ou está presente carcinomatose peritoneal é mais comum o aumento do volume abdominal com aparecimento de ascite e/ou dor abdominal por compressão do tumor nos órgãos intra-abdominais, anorexia e/ou emagrecimento progressivo. O quadro clínico pode igualmente apresentar-se sob a forma de dispneia e polipneia quando está presente um quadro de derrame pleural e/ou metastização pulmonar.

## O QUE FAZER PERANTE UMA MASSA ANEXIAL?

Perante a deteção de uma massa anexial suspeita de malignidade, a abordagem diagnóstica deve ser efetuada tendo como base uma história

clínica cuidadosa que inclua o exame físico geral da doente, exame ginecológico e toque retal. A idade e a história familiar de neoplasias da mama ou ovário são informações importantes devido ao risco acrescido de neoplasia ovárica. Da avaliação clínica da massa anexial deve constar a sua localização, consistência, mobilidade e tamanho. A presença de dor e sua característica, local de irradiação, alterações intestinais ou urinárias e febre podem ajudar a esclarecer a origem primitiva da massa anexial.

Após a avaliação clínica devem ser solicitados exames complementares de diagnóstico e bioquímicos de forma criteriosa e objetiva para a ajudar no diagnóstico diferencial com outras causas de massas pélvicas que não malignas.

Dos exames complementares de diagnóstico, a ultrasonografia transvaginal (US) ocupa o primeiro lugar na sequência de exames imprescindíveis no estudo radiológico de uma massa pélvica bem como a determinação do marcador tumoral CA 125. A utilização indiscriminada da ecografia transvaginal veio aumentar o número de deteções de massas anexiais. Em termos epidemiológicos 30% dos tumores do ovário são malignos na mulher pós-menopáusia, versus 7% nas mulheres pré-menopáusias.

Os parâmetros morfológicos e a utilização de exame Doppler a cores permite a avaliação do fluxo sanguíneo da formação ovárica e identificar a presença de neovascularização. Características consideradas como massa complexa tais como tumor sólido ou heterogéneo, com septos espessos, parede com vegetações, aumento do fluxo sanguíneo, bilateralidade e presença de ascite, são indicativas de tumor maligno.

A ressonância magnética (RM) pélvica contribui para caracterizar lesões anexiais com características ecográficas suspeitas. A tomografia axial computadorizada (TC) abdomino-pélvica permite a avaliação da extensão tumoral, identificação de doença irressuscável e exclusão de doença metastática que não de origem ovárica.

Serão considerados outros estudos tais como a determinação de marcadores tumorais antígeno carboidrato (CA 125), antígeno carcinoembrionário (CEA), ratio CA 125/CEA, CA 19.9 e CA 72.4, e estudo do tubo digestivo se clinicamente justificados. A imagiologia de intervenção ou laparoscopia diagnóstica e/ou estadiamento devem ser solicitadas no sentido de contribuir para a toma de decisão de administração de quimioterapia neoadjuvante.

### **QUAL O PAPEL DOS MARCADORES TUMORAIS NO DIAGNÓSTICO DO CANCRO DO OVÁRIO?**

O marcador tumoral CA 125 (valor normal < 35 U/ml), embora não específico do carcinoma epitelial do ovário é o mais frequentemente determinado no processo de diagnóstico desta neoplasia. A sua sensibilidade varia entre 24 e 97%, pois depende do estágio e do tipo histológico, sendo tão mais sensível quanto maior a extensão da doença. Só em 50% dos casos apresentam elevação no estágio I. Encontra-se aumentado em 83% dos câncros epiteliais do ovário e deve ser determinado como rotina perante uma suspeita da neoplasia ovárica. Na mulher pré-menopáusicas situações como endometriose, leiomiomatose, gravidez, doença inflamatória pélvica e adenomiose podem determinar a elevação do CA 125 e outras neoplasias, não ginecológicas (pulmão, mama, gastrointestinal) também podem cursar com a sua elevação.

Na mulher pós-menopáusicas um valor de CA 125 > a 35 UI/ml que cursa com uma massa pélvica tem um valor preditivo positivo de 85%. A sua determinação juntamente com a ecografia transvaginal aumenta consideravelmente a eficácia diagnóstica. Outros marcadores tumorais como CA 19.9, CA 72.4 e o CEA deverão ser requisitados em casos de doença avançada e quando um tumor do tubo digestivo primitivo ou síncrono não possa ser excluído. Na presença de

carcinomatose peritoneal o ratio CA 125/CEA > 25, sugere origem ovárica e o resultado oposto mais sugestivo de tumor de origem intestinal.

Outros marcadores como o CA 15.3 e CA 19.9, desidrogenase láctica,  $\alpha$ -fetoproteína, inibina e  $\beta$ -HCG podem ser úteis na investigação de outros tipos histológicos de cancro, como os tumores mucinosos e ou de células germinativas, entidades mais frequentes em idades jovens.

A determinação da *human epididymis protein 4* (HE4) (não considerado como exame de rotina), juntamente com a determinação do CA 125 e o algoritmo de risco de malignidade ovárica (ROMA) apresenta-se útil na avaliação da malignidade de uma massa pélvica. Contudo um estudo recente concluiu que a avaliação por ecografia transvaginal é superior na suspeita de malignidade de uma massa pélvica<sup>1</sup>.

### **COMO SE FAZ O ESTADIAMENTO DO CANCRO DO OVÁRIO?**

O estadiamento do cancro do ovário é cirúrgico. Só poderá ser aceite outro estadiamento que não cirúrgico, em casos de doença considerada irressuscável, ou se houver contra-indicação cirúrgica (nestas situações são aceitáveis os dados fornecidos pelos exames radiológicos).

A TC axial ou RM permitem em estádios mais avançados estabelecer um planeamento da cirurgia e ainda identificar os critérios de irressuscabilidade do tumor em cerca de 70 a 90% dos casos. A capacidade de deteção de implantes peritoneais em ambos os exames são dependentes da sua localização, tamanho e presença de ascite. Contudo, a TC é a modalidade de imagem de escolha com vista ao estadiamento do cancro do ovário, sendo indispensável na avaliação pré-operatória, tanto no sentido da otimização da cirurgia de citorredução máxima como pelo contrário, na de decisão de quimioterapia neoadjuvante.

Deverá ser considerada a radiografia do tórax que permite a identificação de derrame pleural ou metastases pulmonares. Na presença de derrame pleural deverá ser efetuado toracocentese diagnóstica, para estudo citológico do líquido pleural, com vista a estadiamento e orientação terapêutica.

A biópsia dirigida por US ou TC abdomino-pélvica deverá ser realizada nas situações em que a imagiologia nos orienta para o benefício de

quimioterapia neoadjuvante. Deverá também ser executada nas situações em que a origem primitiva é duvidosa.

Pode ser preconizada a realização de laparoscopia diagnóstica no sentido de selecionar as doentes que irão beneficiar ou não de uma cirurgia de citorredução máxima, ou para realização de biópsia para estudo anátomo-patológico.

A utilização de tomografia por emissão de positrões FDG-PET/TC no estudo do estadiamento do cancro do ovário ainda não está estabelecida. Pode ser uma mais valia na deteção de metástases em zonas de difícil interpretação por TC ou RM tais como: mediastino, regiões supra-claviculares, pequenos implantes peritoneais, ou adenopatias malignas de dimensões não aumentadas<sup>2</sup>. Exames do foro gastrointestinal, tais como recto-sigmoidoscopia/colonoscopia ou endoscopia digestiva alta (EDA) são indicados caso exista sintomatologia que assim o justifique.

A mamografia pode ajudar no diagnóstico e deve ser incluída nos exames pré-operatórios em mulheres com idade superior a 40 anos, que não a tenham realizado nos 6 a 12 meses prévios uma vez que a metastização ovárica, geralmente bilateral, pode ocorrer.

### **QUAL É O PAPEL DA RADIOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DO CANCRO DO OVÁRIO?**

Perante a suspeita clínica de um tumor aneal, o primeiro exame radiológico que deve ser realizado é a ecografia pélvica por via transvaginal e por via supra-púbica. Apesar de permitir uma ótima resolução da morfo-ecoestrutura da lesão, existem situações nas quais a abordagem isolada por ecografia pélvica por via transvaginal é manifestamente insuficiente. A ecografia pélvica por via supra-púbica é essencial perante tumores de origem incerta (nos quais é necessário caracterizar a sua posição anatómica relativamente às estruturas adjacentes), perante tumores anexiais situados em locais que ultrapassam o campo de visão limitado da sonda transvaginal e perante tumores de grandes dimensões (Fig.1).

O estudo ecográfico em modo B deve ser complementado com o estudo Doppler cor, com vista à deteção de eventual neovascularização tumoral, se a lesão anexial se apresentar sólida ou complexa.

Vários critérios ecográficos têm sido associados a malignidade como a existência de componentes sólidos numa lesão quística sob a forma de nódulos, vegetações, excrescências ou projeções papilares; parede ou septos com uma espessura > 3 mm; lesão totalmente sólida; lesão quística multiloculada > 100 mm; lesão de contornos irregulares ou lobulados; vascularização abundante dos componentes sólidos intra-lesionais; ascite e implantes peritoneais (Fig.1).

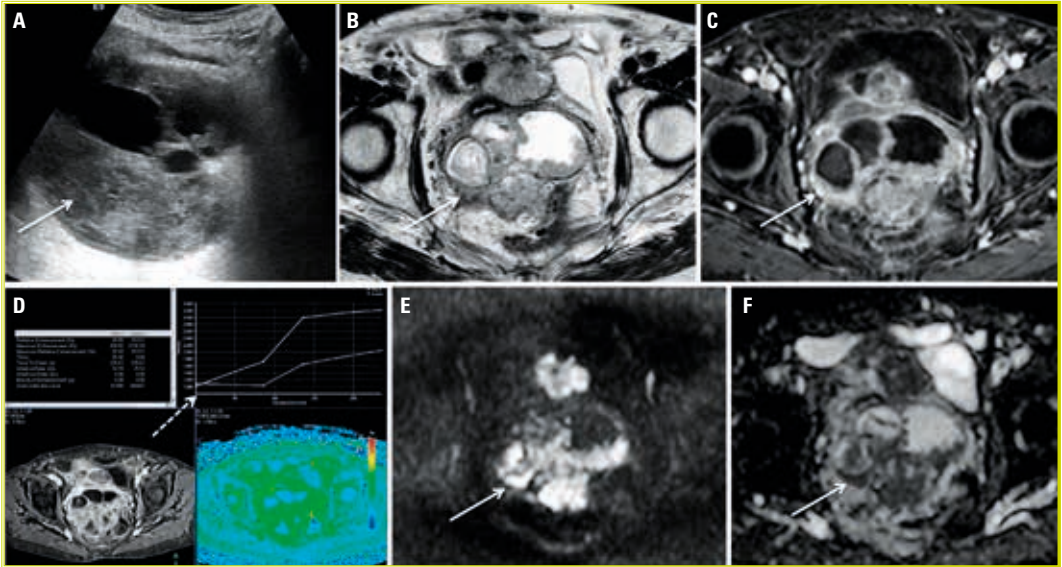
Na tentativa de melhorar a sensibilidade e a especificidade desta técnica foram criados vários modelos de risco e modelos matemáticos como o modelo de regras simples e o modelo de regressão logística (LR2). Já o modelo de risco clínico e ecográfico *The Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa Risk model (ADNEX model)* avalia as seguintes nove variáveis: diâmetro máximo da lesão; proporção de componentes sólidos; número de projeções papilares; presença de > 10 locos quísticas; presença de cone de sombra; ascite; idade; valor sérico do CA 125 e tipo de hospital.

Contudo, apesar da ecografia conseguir diferenciar a maioria das lesões anexiais benignas das malignas, existem lesões cuja natureza não consegue ser determinada por esta técnica, apresentando uma especificidade inferior a outras técnicas radiológicas e uma acuidade diagnóstica significativamente dependente da experiência do operador.

A RM convencional, apresenta um papel fundamental na determinação da natureza destas lesões indeterminadas (Fig.1). É uma técnica mais específica, permitindo o diagnóstico de um vasto número de lesões benignas, que pela avaliação ecográfica são por vezes consideradas indeterminadas/suspeitas, como: teratomas maduros; fibromas, endometriomas e leiomiomas subserosos pediculados<sup>3</sup>. O diagnóstico destas lesões permite que as mulheres sejam tratadas de modo conservador ou com uma excisão simples (preservando a fertilidade) num centro não especializado<sup>3</sup>.

O recente acréscimo de sequências funcionais à RM convencional (perfusão e difusão) traduziu-se numa acuidade de 91-98% na caracterização de lesões anexiais, independentemente da experiência do radiologista (2, 7 e 20 anos) (Fig.1)<sup>4</sup>.

Tem vindo a ser demonstrado o papel da perfusão, através da análise semi-quantitativa dinâmica da captação de contraste endovenoso pelas



**Figura 1.** Carcinoma seroso do ovário direito numa mulher com 88 anos. Ecografia pélvica por abordagem supra-púbica (A). Imagens de RM ponderadas em T2 no plano axial (B) e em T1 com saturação de gordura após administração de gadolínio no plano axial (C). Análise semi-quantitativa dinâmica da captação de contraste endovenoso pelo tumor através de curvas tempo-intensidade (D). Estudo de difusão com sequência ponderada em  $b = 1.000 \text{ smm}^2$  (E) e respetivo mapa de ADC (F). Volumoso tumor do ovário direito com componente quístico e sólido, apenas visualizado na sua totalidade por ecografia por via supra-púbica (A). As áreas sólidas do tumor apresentam sinal intermédio em T2 e as áreas quísticas hipersinal em T2 (B). Verifica-se uma captação ávida e precoce de contraste pelas áreas sólidas tumorais, traduzindo-se numa curva tempo-intensidade do tipo 3 (C e D). Os componentes sólidos tumorais revelam restrição à difusão (E e F).

lesões anexiais, pela análise de curvas tempo-intensidade.

Verificou-se que comparando a curva tempo-intensidade da lesão anexial com a do miométrio adjacente se definiam três padrões que se correlacionavam com o grau de malignidade da lesão (Fig.1).

Ultrapassando a limitação ecográfica relativa à dependência do operador, uma classificação por RM foi proposta para as lesões indeterminadas complexas – o *ADNEX MR SCORING system*. Esta classificação apresenta acuidades diagnósticas muito elevadas (AUC ROC > 0,94), com uma reprodutibilidade inter-observador praticamente perfeita ( $\kappa > 0,80$ ) tanto para radiologistas experientes como para radiologistas inexperientes<sup>5</sup>.

A RM pélvica deve ser realizada perante uma lesão anexial complexa com características ecográficas suspeitas; uma lesão de grandes

dimensões cuja origem é difícil de determinar por ecografia; uma lesão anexial sólida e perante a presença de uma lesão adjacente ao útero tornando difícil a determinação da sua origem.

### QUAL O PAPEL DAS BIÓPSIAS DIRIGIDAS POR RADIOLOGIA NESTA DOENÇA?

Se a doente não for candidata a cirurgia citorrredutora ótima mas a quimioterapia neoadjuvante, será necessário o diagnóstico histológico dos implantes peritoneais para determinação definitiva de doença primária do ovário. Nestas situações está indicada a biópsia de lesão acessível, habitualmente do grande epíloon, guiada por TC ou por ecografia, obviando a necessidade de biópsia cirúrgica ou laparoscópica<sup>6</sup>.

### QUAL O PAPEL DA RADIOLOGIA NA AVALIAÇÃO DA RESSECABILIDADE?

O estadiamento do cancro do ovário é cirúrgico. O estadiamento radiológico deve contudo ser aceite após determinação de irressecabilidade ou quando a cirurgia está contraindicada<sup>7</sup>.

Uma vez que o objetivo cirúrgico primário é a citorredução ótima ou completa (sem lesões visíveis macroscópicas), a avaliação radiológica pré-operatória é imprescindível para a determinação de quais as doentes com doença irressecável<sup>7</sup>.

A TC abdomino-pélvica com administração de contraste endovenoso é a técnica radiológica de eleição para a avaliação pré-cirúrgica de ressecabilidade do cancro do ovário (estadiamento pré-cirúrgico), bem como para o planeamento operatório<sup>6</sup>.

A RM abdomino-pélvica só deve ser realizada para este efeito se a doente é jovem, está grávida ou se existe contraindicação para a administração de contraste iodado endovenoso.

A ecografia não tem valor na avaliação da irressecabilidade do cancro do ovário, uma vez que é limitada no diagnóstico de implantes peritoneais, particularmente no abdómen superior<sup>6</sup>. Estudos recentes têm vindo a demonstrar o papel da tomografia por emissão de positrões (PET)/TC no diagnóstico de doença em situações de difícil acesso por RM e TC, contudo ainda não existe evidência científica suficiente para a determinação do seu valor no estadiamento pré-cirúrgico do cancro do ovário.

No relatório do radiologista deve constar a caracterização da lesão anexial assim como a avaliação das estruturas cujo envolvimento determina os vários estádios da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Devem ser referidas a presença ou a ausência de ascite bem como a sua localização e quantidade; metástases e/ou implantes peritoneais na pélvis e/ou fora da pélvis (> ou < 20 mm); adenomegalias (menor eixo > 10 mm e se cardiofrénicas > 5 mm); invasão da parede pélvica, da bexiga e/ou do cólon; derrame pleural e/ou metástases pleurais e a existência de complicações como trombose venosa e/ou hidronefrose<sup>6</sup>.

Os critérios de irressecabilidade do cancro do ovário devem ser definidos na instituição de acordo com a experiência da equipa cirúrgica de ginecologia oncológica.

Segundo as orientações da *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR), os critérios radiológicos que podem sugerir irressecabilidade da doença são: existência de implantes peritoneais > 20 mm no diafragma, no hilo hepático, na fissura intersegmentar, na retrocavidade dos epíloons, no ligamento gastrohepático, no ligamento gastrocólico e no mesentério; invasão da parede abdominal; doença pré-sagrada retroperitoneal e implantes peritoneais na superfície hepática com crescimento invasivo (subcapsulares) ou metástases no parênquima hepático<sup>6</sup>.

### QUAL O PAPEL DA LAPAROSCOPIA NA AVALIAÇÃO DA RESSECABILIDADE?

A presença de doença residual após a cirurgia constitui um dos mais importantes fatores de prognóstico nas doentes com cancro do ovário em estádios avançados. A cirurgia de citorredução tumoral constitui, assim, o elemento principal no tratamento do cancro do ovário. Só a citorredução tumoral ótima melhora a sobrevivência da doente.

A definição de citorredução ótima tem vindo a sofrer alterações, sendo atualmente aceite pela comunidade científica que corresponde a uma cirurgia em que a doente fica sem doença residual visível. A avaliação atual da previsibilidade de citorredução ótima baseia-se num conjunto de dados, que inclui marcadores tumorais, como o CA 125, critérios imagiológicos e dados obtidos pela laparoscopia.

A laparoscopia permite confirmar o diagnóstico de carcinoma do ovário e o tratamento cirúrgico nos estádios iniciais da doença quando executada por equipas com experiência em cirurgia oncológica. Nos estádios avançados permite a exploração da cavidade abdomino-pélvica, avaliando a extensão da doença. Nomeadamente a extensão do envolvimento do intestino, do mesentério, do diafragma e do envolvimento do tronco celiaco e pedículo hepático<sup>8,9</sup>.

Nas situações de informação inadequada ou contraditória quanto à extensão da doença, a laparoscopia permite selecionar as doentes em que é previsível a ressecabilidade (citorredução ótima) e as doentes em que a doença é irressecável, devendo estas últimas iniciar o seu tratamento com quimioterapia neoadjuvante.

A laparoscopia permite a deteção de lesões de reduzidas dimensões, está associada a internamentos



curtos e recuperação rápida, não atrasando desta forma o início do tratamento com citostáticos nos casos de doença irrisecável, quando comparada com a laparotomia. Embora estejam descritas complicações como disseminação da doença devido ao pneumoperitoneu e das metástases nas portas da laparoscopia, de acordo com os estudos publicados, estes não interferem com a sobrevivência das doentes.

## É POSSÍVEL IMPLEMENTAR O DIAGNÓSTICO PRECOZE?

Enquanto a mortalidade por cancro do ovário se mantiver elevada, a deteção precoce do cancro em estádios iniciais constitui um enorme desafio. Porém, os testes atualmente disponíveis carecem de sensibilidade e especificidade adequadas, ou seja, não existe um método de rastreio eficaz<sup>10</sup>.

Estudos prospetivos demonstram que o uso combinado do CA 125 e da ecografia transvaginal melhora a especificidade dos testes de deteção de casos cancros do ovário em fase pré-clínica. O impacto do rastreio na mortalidade por cancro do ovário está ainda por demonstrar<sup>10</sup>.

A necessidade de rastreio eficaz do cancro do ovário é particularmente importante para mulheres portadoras de mutações nos *BRCA1* e *BRCA2* e nos genes de reparação (*MLH1*, *MLH2*, *MSH6*, *PMS2*), alterações nas quais o risco de cancro do ovário é elevado. Estima-se que o cancro hereditário do ovário corresponda a 5-10% de todos os cancros do ovário. O cancro hereditário é diagnosticado em média 10 anos mais cedo que o cancro esporádico do ovário.

Poucos estudos existem relativamente aos resultados de intervenções efetuadas para redução do risco em mulheres com suscetibilidade genética para cancro do ovário. Em consequência, as recomendações são principalmente fundamentadas em opiniões de consenso.

Os testes/marcadores de cancro do ovário disponíveis, não estão suficientemente estudados de modo a justificarem o seu uso na rotina clínica com o objetivo de rastreio, mesmo na população com risco genético elevado. Apesar disso, estão publicadas orientações recomendando o rastreio com o doseamento sérico do CA 125 e ecografia transvaginal a cada 6 a 12 meses, com início aos

30-35 anos de idade ou 5-10 anos antes do caso positivo mais jovem.

## A QUE CENTROS SE DEVEM REFERENCIAR AS DOENTES COM SUSPEITA DE CANCRO DO OVÁRIO?

Perante a suspeita de cancro do ovário as doentes deverão ser encaminhadas para serviços de ginecologia com experiência no diagnóstico e tratamento do cancro do ovário. Sendo a cirurgia de extrema importância no tratamento desta doença, com impacto na sobrevivência, esta deverá ser executada por equipas experientes em cancro ginecológico. Como a experiência só se adquire com a concentração dos casos, será benéfico não dispersar a abordagem dos casos de cancro do ovário por muitos serviços, dada a dimensão do nosso país e a incidência do cancro do ovário em Portugal. Desta forma as doentes devem ser referenciadas para centros com equipas multidisciplinares experientes na abordagem de cancro do ovário. Contrariamente a outras patologias oncológicas ainda não estão previstos centros de referência nesta patologia.

## BIBLIOGRAFIA

1. González Martín A, Redondo A, Jurado M, et al. GEICO (Spanish Group for Investigation on Ovary Cancer) treatment guidelines in ovarian cancer. 2012.
2. NCCN Guidelines Version 1.2013. Epithelial Ovarian cancer /Fallopian Tube Cancer /Primary Peritoneal Cancer.
3. Spencer JA, Forstner R, Cunha TM, et al. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *Eur Radiol.* 2009; 20(1):25-35.
4. Thomassin-Naggara I, Toussaint I, Perrot N, et al. Characterization of complex adnexal masses: value of adding perfusion- and diffusion-weighted MR imaging to conventional MR imaging. *Radiology.* 2011;258(3):793-803.
5. Thomassin-Naggara I, Aubert E, Rockall A. Adnexal Masses: Development and Preliminary Validation of an MR Imaging Scoring System. *Radiology.* 2013;267(2):432-43.
6. Forstner R, Sala E, Kinkel K, et al. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol.* 2010;20(12):2773-80.
7. "Cancro ginecológico [Internet]". Coimbra, 24 de Novembro de 2012: Consenso Cancro ginecológico – Consensos Nacionais 2013; Disponível em: <http://www.spginecologia.pt/noticias-da-spg/consenso-cancro-ginecologico-consensos-nacionais-2013.html>. Acesso em 11/01/2015
8. Deffieux X, Castaigne D, Pomet C. Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16:Suppl. 1:35-40.
9. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:642.e1.
10. Mota F. Compêndio de ginecologia oncológica. LIDEL. 2012;259-87.

# Cirurgia do cancro do ovário

A.F. Jorge, C. Lopes e I. Boto

## QUAL A ABORDAGEM CIRÚRGICA DOS ESTÁDIOS PRECOSES (I/II DA FIGO)?

A cirurgia no estado precoce do cancro do ovário é uma cirurgia de estadiamento que consiste em:

- Laparotomia com incisão mediana.
- Colheita de líquido ascítico do fundo de saco de Douglas, se presente, para estudo citológico ou em alternativa citologia do lavado peritoneal com 500 ml de soro fisiológico.
- Anexectomia unilateral/ bilateral com exame extemporâneo.
- Histerectomia total, omentectomia infracólica, apendicectomia (nos tipos histológicos mucinosos).
- Biópsias peritoneais do fundo de saco de Douglas, peritoneu vesical, goteiras parieto-cólicas direita e esquerda.
- Citologia das cúpulas diafragmáticas.
- Linfadenectomia pélvica bilateral e lombo-aórtica.

A frequência de gânglios positivos no estágio I aparente é entre 5-20%<sup>1</sup>.

No final da intervenção cirúrgica deve ser avaliada e registada eventual doença residual, com referência ao número de lesões, suas dimensões e localização.

## QUAL A ABORDAGEM CIRÚRGICA DOS ESTÁDIOS AVANÇADOS?

A melhor opção terapêutica nas doentes com cancro do ovário avançado é a cirurgia de citoredução primária de máximo esforço cirúrgico, seguido de quimioterapia (QT) adjuvante.

Habitualmente é efetuada histerectomia total, anexectomia bilateral, omentectomia e remoção da doença metastática das superfícies peritoneais e intestino.

As ressecções intestinais são justificadas se detetada lesão estenosante/oclusiva ou se a doença residual for ausente ou mínima no final da intervenção cirúrgica.

As linfadenectomias pélvica e lombo-aórtica só devem ser efetuadas se, após cirurgia, não existir doença residual. A excisão de adenopatias volumosas poderá estar indicada<sup>2</sup>.

A quantidade de tumor residual é um dos fatores de prognóstico mais importantes para a sobrevivência. Eisenkop, et al., publicaram um estudo prospetivo em que se evidenciou um impacto favorável na sobrevivência das doentes com doença residual microscópica versus macroscopicamente mensurável<sup>3</sup>.

Quando as doentes apresentam um mau estado geral com comorbilidades que aumentam o risco cirúrgico e/ou doença com critérios radiológicos de irressecabilidade, é efetuada biópsia e preconizada QT neoadjuvante (habitualmente três ciclos de QT baseada em platina) seguida de cirurgia de intervalo.

Um estudo randomizado do *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, em cooperação com o *National Cancer Institute (NCI)* Canadano, publicado em 2010, comparou um grupo submetido a cirurgia primária seguida de seis ciclos de QT a um outro que recebeu três ciclos de QT seguida de cirurgia de intervalo citoredutora e três ciclos adicionais de QT. Verificou-se sobrevivência global (SG) e livre de progressão idêntica em ambos os grupos, com



menos complicações perioperatórias e pós-operatórias no segundo grupo<sup>4</sup>.

## **QUANDO ESTÁ INDICADA A CIRURGIA DE CITORREDUÇÃO INTERMÉDIA?**

A cirurgia de citorredução intermédia, também designada por cirurgia de intervalo, pode ser realizada em duas situações clínicas:

- Quando uma cirurgia primária de redução tumoral é incompleta, pela extensão, localização da doença, ou falta de experiência do cirurgião, é proposta QT e posteriormente efetuada cirurgia de citorredução;
- Nas situações de mau estado geral com comorbilidades e/ou doença com critérios radiológicos de irressecabilidade, tal como referido na resposta anterior, é efetuada biópsia e preconizada QT neoadjuvante seguida de cirurgia de intervalo.

## **QUANDO ESTÁ INDICADO O TRATAMENTO CIRÚRGICO DAS RECIDIVAS DO CANCRO DO OVÁRIO?**

Cerca de 30% dos carcinomas do ovário em estádios I-II e cerca de 70% em estádios avançados recidivam. Embora a maioria das recidivas seja tratada com quimioterapia, alguns casos selecionados poderão beneficiar da cirurgia.

O papel da cirurgia de citorredução na recidiva do carcinoma do ovário ainda não está totalmente clarificado e o seu conhecimento tem sido baseado sobretudo em estudos retrospectivos. Os dados de alguns estudos mostram benefícios na SG, sendo que o benefício é maior quando a cirurgia é ótima, sem doença residual macroscópica.

Na Conferência de Consenso sobre Cancro do Ovário em 1998, foram definidos os fatores que tornam as doentes com recidiva elegíveis para cirurgia de máxima citorredução:

- Intervalo livre de doença (ILD) > a 12 meses.
- Resposta à terapêutica de 1.ª linha (sensibilidade à platina).
- A resseção completa parece possível na avaliação pré-operatória.
- Bom *performance status*.
- Idade jovem.

Numa série de 267 doentes, Harter<sup>5</sup> relatou uma mediana de sobrevivência de 45 versus 19 meses entre cirurgia sem e com doença residual respetivamente. As variáveis associadas a resseção completa foram estado geral da doente (*Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] 0 vs. >0), estágio inicial (*International Federation of Gynecology and Obstetrics* [FIGO] I-II vs. III-IV), doença residual após cirurgia primária (nenhuma vs. presente) e ausência de ascite versus quantidade superior a 500 ml. A combinação destas quatro variáveis, validadas no *Descriptive Evaluation of Preoperative Selection Criteria for Operability in Recurrent Ovarian Cancer* (DESKTOP II), é preditiva de cirurgia completa em até cerca de 79% dos casos.

A extensão da doença peritoneal é também um importante fator a considerar. A carcinomatose e ascite volumosa têm sido consideradas contra-indicação à cirurgia da recidiva. O ILD é um outro fator importante, sendo consensual que a doença resistente à platina não deve ser submetida a cirurgia, enquanto os resultados melhores são obtidos com ILD > a 24 meses. O ensaio DESKTOP III, que avalia o impacto da cirurgia completa na SG, randomiza as doentes em ILD de 6 a 12 meses e > a 12 meses. Em conclusão, o objetivo na cirurgia da recidiva deve ser a excisão tumoral completa. O maior benefício parece existir em doentes com excelente estado geral, com boa resposta à QT, que tenham uma recorrência isolada, sem doença residual após remoção. Mesmo a resseção de metástases isoladas hepáticas, pulmonares, esplênicas ou ganglionares, pode melhorar a sobrevivência em doentes cuidadosamente selecionadas.

## **QUAIS AS SITUAÇÕES DE URGÊNCIA EM QUE ESTÁ INDICADO O TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CANCRO DO OVÁRIO?**

As doentes com carcinoma epitelial do ovário avançado ou recidivado, apresentam frequentemente um quadro clínico de obstrução intestinal, parcial ou total, que se pode atribuir à carcinomatose peritoneal e consequente ileos ou a bloqueio mecânico. A implementação de novas terapêuticas alvo como os antiangiogénicos, podem favorecer a formação de fístulas ou perfuração intestinal.

A terapêutica sistémica agressiva, a cirurgia prévia e a disseminação extensa, combinada com

a resposta inflamatória imunológica sistémica, tornam estas cirurgias muito complicadas, e associadas potencialmente a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade que podem ultrapassar os 30 e 10% respetivamente. Por esse motivo é necessário estabelecer um adequado balanço entre risco e benefício para planear as opções terapêuticas ótimas adaptadas às necessidades individuais: a conduta conservadora deverá ser a escolhida na ausência de abdómen agudo ou perfuração intestinal.

Se a esperança de vida for inferior a dois meses, não é recomendada a intervenção cirúrgica. Nas doentes cuja esperança de vida seja mais longa deverão ter-se em conta fatores como a idade, o estado geral e nutricional e a existência ou ausência de ascite rapidamente recorrente.

As intervenções cirúrgicas incluem várias técnicas e estratégias tais como: ressecções em bloco da porção intestinal lesada e ileostomia ou jejunostomia terminal proximal, porque frequentemente devido à carcinomatose e à inflamação, não existem planos de dissecação com possibilidade de anastomoses ou de técnicas de reparação.

A terapêutica de emergência no cancro avançado ou recidivado devido a obstrução intestinal, pode por vezes resultar no síndrome do intestino curto e na necessidade de terapêutica parenteral a longo prazo. Esta situação está associada a elevadas taxas de morbilidade e baixa SG.

Numa revisão Cochrane foi identificada<sup>6</sup> uma série que mostrou benefício no grupo de doentes submetido a cirurgia, quando comparado com o grupo tratado de modo conservador. Apesar de não existirem critérios que definam a operabilidade, a sobrevivência e a qualidade de vida, a cirurgia pode ser aceitável para estas doentes, que mediante a reposição da função intestinal, podem sair do meio hospitalar e usufruir de uma melhor qualidade de vida<sup>6</sup>. Estas cirurgias deveriam idealmente ser realizadas num contexto multidisciplinar, com adequadas infraestruturas e possibilidade de cuidados de suporte a médio prazo.

### **A LAPAROSCOPIA TEM ALGUM PAPEL NA ABORDAGEM DO CANCRO DO OVÁRIO?**

A laparoscopia é uma técnica que vem sendo cada vez mais utilizada na abordagem cirúrgica

do cancro do ovário quer em estádios precoces, quer avançados. Deve ter-se em conta o seguinte:

- Devem ser aplicados os mesmos princípios da cirurgia aberta à cirurgia laparoscópica;
- Deve ser unicamente realizada por equipas com treino em ginecologia oncológica e reservar-se a situações selecionadas.

No respeitante ao carcinoma do ovário em estádio inicial, muitos estudos se têm dirigido à viabilidade, segurança e vantagens do estadiamento laparoscópico do cancro do ovário.

Em doentes selecionadas<sup>7</sup>, com equipas altamente treinadas em ambas as vertentes cirúrgicas (laparoscópica e oncológica), o estadiamento cirúrgico laparoscópico é uma boa alternativa à laparotomia, com melhor visualização, menos dor pós-operatória, comparável eficácia e melhores resultados cirúrgicos, menor hemorragia e menos complicações perioperatórias além de estadios hospitalares mais curtos. No entanto, os custos operatórios são mais elevados. Os riscos da laparoscopia incluem o efeito do pneumoperitонеu com aumento do risco de disseminação iatrogénica, risco de rotura do tumor, e um considerável aumento da incidência de metástases na parede abdominal na porta de entrada dos trocars até 47% (que no entanto não parecem alterar os resultados globais).

Nos estádios avançados, a laparoscopia tem atualmente um papel na avaliação das doentes candidatas à citorredução completa. Permite a exploração da cavidade abdominal e pélvica com realização de biópsias para obtenção do diagnóstico histológico, verificando a extensão e a ressecabilidade do tumor, com maior exatidão que os exames de imagem. Permite evitar uma laparotomia desnecessária, contribuindo para uma melhor qualidade de vida em doentes com tumores irrecetáveis, candidatas a quimioterapia neoadjuvante.

### **O QUE É E EM QUE SITUAÇÕES ESTÁ INDICADA A CIRURGIA CONSERVADORA DO CANCRO DO OVÁRIO?**

A cirurgia conservadora do cancro do ovário raramente está indicada, mas deve ser considerada em mulheres com menos de 40 anos de idade (3 a 17% dos casos de cancro do ovário), que

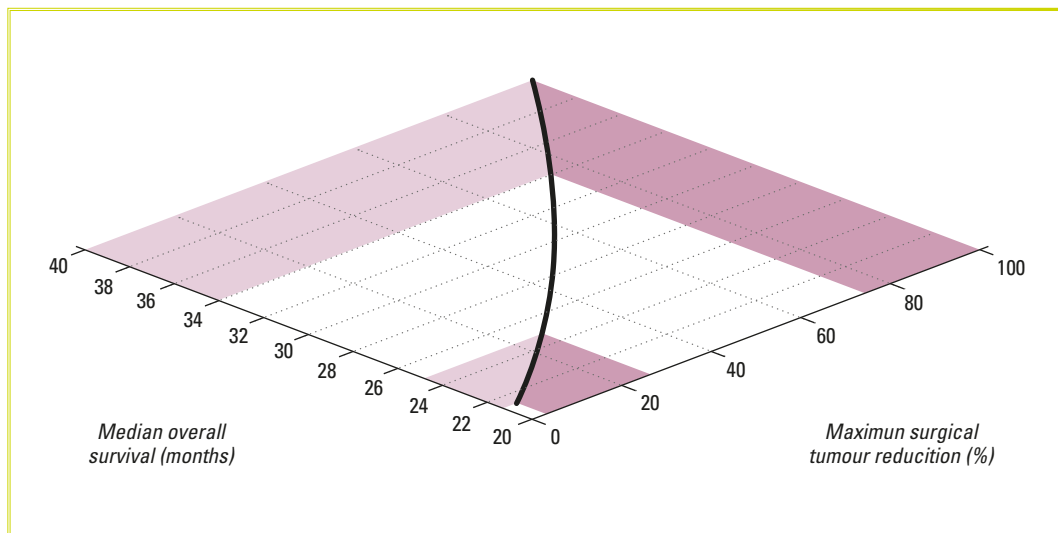


Figura 1. Adaptado de Bristow, et al.<sup>3</sup>.

desejem preservar a fertilidade. Apenas nos casos de cancro do ovário no estágio IA grau 1 ou 2, sem história de cancro hereditário do ovário, pode ser ponderada a cirurgia conservadora<sup>8</sup>.

Esta cirurgia consiste numa laparotomia exploradora com anexectomia unilateral e estadiamento completo (conforme referido na resposta à primeira questão), com preservação do útero e ovário contralateral.

Regra geral, o útero e ovário restante deverão ser excisados após a mulher ter completado o seu projeto reprodutivo.

### **COMO SE CLASSIFICA A DOENÇA RESIDUAL APÓS CIRURGIA CONSERVADORA DO CANCRO DO OVÁRIO?**

O cancro do ovário é uma neoplasia que é detetada, em 70 a 80% das situações, em estádios avançados (estádio III / IV da FIGO)<sup>9</sup>. A cirurgia, nesta patologia, é o primeiro e principal pilar de tratamento, independentemente do estágio. Por tal motivo, necessita que seja efetuada por uma equipa multidisciplinar e bem diferenciada, já que frequentemente são múltiplos e variados os órgãos envolvidos pela doença.

O ato cirúrgico implica uma laparotomia com incisão longitudinal supra/infraumbilical, que permita uma minuciosa exploração da cavidade abdominal (desde as cúpulas diafragmáticas, a todo o andar superior do abdómen, intestino delgado, cólon e pélvis), assim como uma cirurgia de estadiamento e citorredução corretas. A não visualização de qualquer disseminação macroscópica da doença implica efetuar, para além do lavado peritoneal, biópsias das goteiras parietocólicas, cúpulas diafragmáticas, peritoneu pré-vesical e do fundo de saco de Douglas, histeretomia total com anexectomia bilateral, biópsias de gânglios pélvicos e lombo - aórticos e omentectomia. A apendicectomia é obrigatória em todos os adenocarcinomas mucinosos, embora haja quem a preconize em todos os tipos de cancro, por ser local de metastização muitas vezes microscópica.

Só uma cirurgia adequada é que permite um correto estadiamento (FIGO), principalmente nos estádios iniciais, a fim de avaliar a necessidade ou não quimioterapia e estabelecer prognósticos. A agressividade cirúrgica só deverá ter lugar quando se prevê que a doença residual macroscópica é nula ou pequena.

Considera-se cirurgia ótima quando a doença macroscópica é nula. Sempre que este

objetivo não é conseguido considera-se cirurgia subótima. Outro tipo de cirurgia só terá razão de existir nas situações de fenómenos obstrutivos eminentes.

O conceito do benefício de máxima citorredução foi demonstrado por Meigs (1934) e Munnel (1968). Griffith (1975), Hoskins (1968), Eisenkop (1998), Pecorelli (1998), Bristow (2002) e du Bois (2009) concluíram que o mais importante fator de prognóstico no cancro do ovário era doença residual pós- cirurgia. Quanto menor a doença residual pós-cirurgia, tanto maior, quer o tempo de sobrevivência, quer o ILD pós-quimioterapia<sup>3</sup>.

Bristow, et al.<sup>3</sup>, demonstraram que quando a citorredução tumoral era inferior a 75%, a sobrevivência média era de 36,8 meses. Pelo contrário, quando era inferior a 25%, o tempo de sobrevivência caía para 23 meses (Fig. 1).

## **PORQUÊ A CONTROVÉRSIA SOBRE A LINFADENECTOMIA, DE FORMA SISTEMÁTICA, NA ABORDAGEM CIRÚRGICA DO CANCRO DO OVÁRIO?**

A metastização linfática tem um valor prognóstico inquestionável na oncologia, mas o benefício da linfadenectomia sistemática no cancro do ovário, ainda está por demonstrar. Nos estádios precoces (I-IIA) é fundamental, não só como forma de definir o estágio correto da doença, mas também de estabelecer a necessidade de tratamento adjuvante.

De acordo com vários estudos, cerca de 55% dos gânglios metastizados no cancro do ovário têm dimensões de 1 a 2 mm, o que torna difícil a sua pesquisa e consequentemente a informação adequada.

Sempre que a cirurgia não seja completa a linfadenectomia parece não trazer qualquer benefício. Poderá trazer um discreto aumento no ILD, mas sem qualquer influência na sobrevivência das doentes<sup>10</sup>.

## **AVANÇOS NA ABORDAGEM CIRÚRGICA DO CANCRO DO OVÁRIO**

A formação de equipas multidisciplinares nas diferentes vertentes cirúrgicas permite citorreduções mais agressivas, com menores riscos e mais bem conseguidas. A evolução de novas técnicas (por ex. suturas automáticas) vai possibilitar cirurgias mais completas, com menores complicações.

Finalmente só a descoberta de meios de despiste mais precoce do cancro do ovário permitirá cirurgias com maior eficácia.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, et al. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1991;40:103-6.
2. Panici PB, Maggioni A, Hacker NF, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:560-6.
3. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during platinum era :a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-59.
4. Vergote I, Troppe CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC and IV ovarian cancer. *N Eng J Med.* 2010;363:943-53.
5. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006 Dec;13(12):1702-10.
6. Kucukmetin A, Naik R, Galaal K, Bryant A, Dickinson HO. Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer [review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD007792.
7. Ghezzi F, Cromi A, Siesto G, Serati M, Zaffaroni E, Bolis P. Laparoscopy staging of early ovarian cancer: our experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19 Suppl 2:S7-S13
8. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol.* 2008;110:345-53.
9. Pecorelli S, Benedet J, Beller U, et al. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. Oxford, England: Isis Medical Media Ltd. 2001;6:1-184.
10. Du Bois A, Reuss A, Harter P, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarial-Karzinom; Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. Potential role of linadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1733-9.

# Tratamento sistémico do cancro do ovário

T. Carvalho Tavares, M. Ferreira e P. Cortes

## QUANDO HÁ INDICAÇÃO PARA TRATAMENTO NEOADJUVANTE?

Vários estudos têm demonstrado que a quimioterapia (QT) neoadjuvante no carcinoma do ovário reduz o tamanho e a extensão do tumor, aumentando a taxa de citorredução ótima; possibilita uma cirurgia menos extensa e com menor morbi/mortalidade; melhora a *performance status* (PS) da doente antes da cirurgia e permite avaliar a quimiossensibilidade do tumor.

No primeiro ensaio de fase III, de não-inferioridade (EORTC55971-NCIC), 670 doentes com carcinoma do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal, estádios IIIC-IV, foram randomizadas para cirurgia de citorredução primária seguida de seis ciclos de QT baseada em platina versus três ciclos de QT neoadjuvante baseada em platina, seguida de cirurgia de citorredução de intervalo e tratamento subsequente com o mesmo regime. A taxa de citorredução ótima (à data do ensaio considerada como doença residual < 1 cm) foi superior no braço da QT neoadjuvante (41,6 vs. 80,8%). A mediana de sobrevivência livre de progressão (SLP) foi 12 meses em ambos os braços. Não houve diferença significativa na sobrevivência global (SG) (29 vs. 30 meses; *hazard ratio* [HR] para morte = 0,98) e nem vantagem significativa na análise por subgrupos (idade, estágio, PS, tipo histológico ou presença/ausência de derrame pleural). Contudo, a QT neoadjuvante estava associada a menor morbi/mortalidade operatória (infecções, hemorragias e complicações venosas)<sup>1</sup>. Uma análise exploratória revelou que as doentes em estágio IIIC com metastases ≤ 45 mm

apresentavam maior SG com a cirurgia primária, enquanto as doentes em estágio IV com metastases > 45 mm tiveram melhor SG com a QT neoadjuvante.

Os dados do ensaio CHORUS, de fase III, em que foram recrutadas 550 doentes, com mais idade e pior PS, confirmaram que a sobrevivência com a QT neoadjuvante seguida de cirurgia não é inferior à cirurgia primária seguida de QT; e com menor morbi/mortalidade e tendencialmente com melhor qualidade de vida<sup>2</sup>. Na análise interina de outros dois ensaios aleatorizados (JCO0602, SCORPION) também ocorreram menos complicações pós-operatórias major no braço da QT neoadjuvante. De momento e até aos resultados de sobrevivência desses ensaios, a QT neoadjuvante não é uma opção-padrão para todas as doentes.

Nos estádios IIIC-IV, em que a doença é considerada irresssecável ou não é possível a citorredução primária ótima pela extensão da doença ou por comorbilidades que aumentam o risco cirúrgico, a QT neoadjuvante deve ser discutida sempre em grupo multidisciplinar. Na seleção das doentes deve ter-se em conta: critérios de ressecabilidade, idade, comorbilidades, PS e carga tumoral. A QT deve basear-se num duplete de platina e taxano e não está preconizado realizar mais do que três a quatro ciclos antes da citorredução, para evitar a emergência de clones resistentes.

## QUAL O PADRÃO ATUAL DO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA?

Vários estudos randomizados de fase III estabeleceram como padrão atual de QT, após cirurgia de

citoredução, a combinação endovenosa (EV) de paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 horas de infusão/carboplatina área sob a curva (AUC) 5-7,5 de 21/21 dias, 6 ciclos se citoredução ótima. A duração do tratamento pode ser superior de acordo com a resposta e a tolerância das doentes.

Os ensaios GOG111 e *European-Canadian Intergroup* demonstraram que o esquema paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> 24 ou 3 horas de infusão)/cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup>) era superior, em termos de SLP e SG, ao padrão prévio ciclofosfamida (750 mg/m<sup>2</sup>)/cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup>).

No ensaio GOG158, de não-inferioridade, 792 doentes, em estágio III e citoredução ótima, foram randomizadas para paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> 24 horas de infusão)/cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup>) versus paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> 3 horas de infusão)/carboplatina AUC 7,5. Não houve diferenças significativas na SLP (19,4 vs. 20,7 meses) e na SG (48,7 vs. 54,7 meses), mas o braço do paclitaxel/carboplatina (PC) foi de mais fácil administração e melhor tolerância<sup>3</sup>. Resultados semelhantes de eficácia foram observados no ensaio AGO-OVAR3, incluindo doentes em estágio IIB-IV e citoredução ótima ou subótima, e com melhor qualidade de vida nas doentes tratadas com PC.

### EXISTE ALGUMA INDICAÇÃO PARA TRIPLETOS NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA?

Com o intuito de melhorar a eficácia do tratamento primário no carcinoma do ovário, vários ensaios clínicos avaliaram a adição de um terceiro citotóxico (epirrubicina, topotecano, gemcitabina, doxorubicina lipossômica peguilada [DLP]) ao esquema padrão PC mas sem benefício em nenhum subgrupo de doentes tratadas com esses tripletos.

No maior desses ensaios (GOG182 - ICON5), 4.312 doentes em estágio III - IV foram randomizadas para cinco diferentes tratamentos: PC 8 ciclos versus PC + gemcitabina (800 mg/m<sup>2</sup> dias 1 e 8) ou DLP (30 mg/m<sup>2</sup> 6/6 semanas) 8 ciclos versus topotecano (1,25 mg/m<sup>2</sup> dias 1 a 3)/carboplatina AUC 5 (dia 3) 4 ciclos + PC 4 ciclos versus gemcitabina (1 g/m<sup>2</sup> dias 1 e 8)/carboplatina AUC 6 (dia 8) 4 ciclos + PC 4 ciclos. Não houve melhoria significativa na SLP nem na SG com nenhum dos esquemas experimentais e com toxicidade hematológica superior<sup>4</sup>.

### COMO PROCEDER FACE À REAÇÃO ANAFILÁTICA À CARBOPLATINA?

As reações de hipersensibilidade a um agente de quimioterapia são definidas como uma reação não esperada com sinais e sintomas não atribuíveis à toxicidade conhecida do fármaco.

A incidência global das reações de hipersensibilidade à carboplatina varia entre 1 e 44%, sendo que o risco é de 1 a 5% nos primeiros um a cinco ciclos, chegando aos 27% a partir do 7.º ciclo, e com uma incidência de 44% quando as doentes são retratadas pela 3.ª vez. É recomendado que as doentes tratadas com carboplatina sejam informadas do risco de hipersensibilidade, especialmente após múltiplos ciclos de tratamento<sup>5</sup>. Os hospitais de dia para administração de citostáticos devem estar equipados adequadamente para responder a reações anafiláticas graves. Recomenda-se a implementação de orientações escritas para administração imediata de fármacos, em caso de reação.

É fundamental o reconhecimento precoce de sinais e sintomas indicativos de potencial reação de hipersensibilidade, que podem variar, nas formas suaves, de *rash* cutâneo, prurido, urticária, *flushing*, edema da face e mãos, até formas mais graves com broncospasmo, taquicardia, hipo ou hipertensão, convulsões e dor torácica.

Quando uma reação ocorre, a infusão de carboplatina deve ser imediatamente interrompida, a doente monitorizada e iniciada administração de anti-histamínicos e corticosteroides. No caso de reações mais graves, com dispneia, espasmo laríngeo ou brônquico, deve ser feita oxigenoterapia, administrados broncodilatadores e corticosteroides em doses elevadas (entre 100 e 1.000 mg de hidrocortisona). A administração de epinefrina deverá ser considerada em casos de hipotensão ou sintomas obstrutivos das vias aéreas. A monitorização deve manter-se até resolução dos sintomas ou durante várias horas no caso de reações severas.

O dilema é a retoma ou não do tratamento com carboplatina após a ocorrência de uma reação de hipersensibilidade. No caso de reações graves, com risco de vida iminente para o doente, não deverá ser retomado o tratamento com carboplatina ou outro sal de platina. Nas



reações suaves a moderadas existem algumas alternativas:

- Administração de pré-medicação com corticosteroides e anti-histamínicos e diminuição do ritmo de infusão da carboplatina. Esta possibilidade deve ser instituída apenas se se tratar de uma primeira reação à carboplatina.
- Realização de protocolos de dessensibilização à carboplatina.
- Substituição por outro sal de platina (cisplatina).
- Realização de testes cutâneos de hipersensibilidade para prever reações alérgicas a doentes que vão ser novamente tratados com carboplatina ou para prevenir reações cruzadas com o outro sal de platina.

## **O QUE FAZER FACE À REAÇÃO ANAFILÁTICA AO PACLITAXEL?**

Enquanto as reações de hipersensibilidade à carboplatina são adquiridas, ou seja, o seu risco aumenta com a exposição prolongada ao fármaco, relativamente ao paclitaxel estas são imediatas e ocorrem tipicamente na primeira ou segunda infusão. Há evidências que o excipiente do paclitaxel, o cremophor EL (não presente no docetaxel), parece induzir a libertação de histamina e o aparecimento de hipotensão, podendo ser responsável, em parte, pelas reações de hipersensibilidade ao fármaco. Independentemente do mecanismo subjacente às reações de hipersensibilidade, os sinais e sintomas associados são sobreponíveis.

Para o paclitaxel estão reportadas incidências que variam entre 8 e 45%, sendo que 95% estão descritas na primeira ou segundas infusões. São reações que ocorrem rapidamente, com 80% dos doentes a desenvolverem sintomas durante os primeiros 10 minutos da infusão. O tratamento com paclitaxel deve compreender sempre a realização de pré-medicação com corticosteroide (dexametasona), anti-histamínico e antagonista H2 (ranitidina, cimetidina). Deve estar sempre disponível equipamento de suporte e reanimação adequados.

Quando ocorre uma reação de hipersensibilidade ao paclitaxel<sup>6</sup> a perfusão deverá ser interrompida e administrada terapêutica de suporte, semelhante à descrita para a carboplatina. Se as reações forem suaves a moderadas, e apenas se se tratar de uma reação após a primeira exposição ao paclitaxel,

o tratamento deve ser retomado após alívio total dos sintomas e com um ritmo de perfusão do paclitaxel mais reduzido. O retratamento após reações graves ou se ocorrer sem ser na primeira exposição é desaconselhado, fora do âmbito de protocolos de dessensibilização. Em qualquer circunstância, a decisão de retratar com paclitaxel deverá ser baseada na relação entre o risco de reações adversas graves, o potencial benefício de continuar com o tratamento e o acesso a protocolos de dessensibilização. A substituição por outro fármaco, como o docetaxel, poderá ser uma opção.

## **QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL: SIM OU NÃO?**

Três grandes ensaios de fase III demonstraram benefício na sobrevivência com a QT intraperitoneal (IP) versus EV no carcinoma do ovário em estágio III com pequeno volume de tumor residual após citorredução.

O estudo GOG104, que investigou ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> EV/cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> IP ou cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> EV 6 ciclos, após citorredução ótima (tumor residual < 2 cm), demonstrou vantagem significativa na SG nas doentes tratadas com QT IP (49 vs. 41 meses, p = 0,02).

No ensaio GOG114, as doentes em estágio III e tumor residual < 1 cm foram randomizadas para o esquema endovenoso paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> 24 horas de infusão)/cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup> dia 2) 6 ciclos versus carboplatina AUC 9 EV, 28/28 dias 2 ciclos + paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> 24 horas de infusão)/cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup> IP dia 2) 6 ciclos. Houve benefício significativo na SLP (22 vs. 28 meses, p = 0,01) mas apenas borderline na SG (52 vs. 63 meses, p = 0,05) e com pior toxicidade hematológica para o braço com cisplatina IP.

O ensaio GOG172 randomizou doentes em estágio III e tumor residual < 1 cm para paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> 24 horas de infusão)/cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup> EV dia 2) versus paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> 24 horas de infusão)/cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup> IP dia 2) + paclitaxel (60 mg/m<sup>2</sup> IP dia 8), 21/21 dias, 6 ciclos. Verificou-se uma melhoria significativa da SG (49,7 vs. 65,5 meses, p = 0,03) com a QT IP, mas apenas 42% das doentes completaram os 6 ciclos e 34% descontinuaram o tratamento por complicações relacionadas com o cateter. A

toxicidade grau 3/4 foi significativamente mais comum no grupo da QT IP (infeciosa, hematológica nomeadamente leucopenia e trombocitopenia, gastrointestinal, renal, neurológica, metabólica, dor abdominal e astenia) e com pior qualidade de vida.

Uma meta-análise de nove ensaios randomizados, incluindo 2.119 doentes tratadas com QT EV versus QT incluindo citotóxico(s) IP após cirurgia de citorredução primária, concluiu que a QT IP aumenta a SG (HR: 0,81; IC 95%: 0,72-0,90) e a SLP (HR: 0,78; IC 95%: 0,70-0,86), embora à custa de elevada toxicidade, incluindo complicações relacionadas com o cateter<sup>7</sup>.

Mais recentemente, o ensaio GOG252 avaliou se a QT IP (paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> EV dias 1, 8 e 15/ carboplatina AUC 6 IP versus paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>, 3 horas de infusão/cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> IP, dia 2 + paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> IP, dia 8, 21/21 dias, 6 ciclos) versus a QT EV (paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>, dias 1, 8 e 15/carboplatina AUC 6, 21/21 dias, 6 ciclos), ambas combinadas com bevacizumab (15 mg/kg, dia 1, ciclo 2 a ciclo 22), melhorava a SLP das doentes em estádios II-III após citorredução ótima (tumor residual ≤ 1 cm). Foram aleatorizadas 1.560 doentes, 84% em estágio III e 57% sem tumor residual após cirurgia. Apesar da melhor tolerância (≥ 84% das doentes completaram os 6 ciclos de QT) e menor neurotoxicidade grau 2 com a carboplatina IP e a cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> IP (24 vs. 48% no ensaio GOG172), não houve diferenças na mediana de SLP entre os três braços (carboplatina IP 28,7 vs. cisplatina IP 27,8 vs. carboplatina EV 26,8 meses).

Apesar da eficácia demonstrada da QT IP no estágio III com doença residual < 1 cm, ainda existe controvérsia quanto à interpretação dos resultados destes ensaios, nomeadamente pelo não uso do padrão atual de QT EV como braço controlo. A toxicidade e a complexidade de administração da QT IP têm impedido a generalização da sua aplicação na prática clínica. A combinação da platina IP (cisplatina vs. carboplatina) com várias formas de administração de taxanos e/ou terapias-alvo, a dose (cisplatina IP 75 vs. 100 mg/m<sup>2</sup>), o número de ciclos e o mecanismo de administração da QT IP considerados ótimos continuam por definir. Não existe evidência para combinar a QT IP com bevacizumab, apesar de ainda se aguardar pelos dados da SG do ensaio

GOG252. Estão também por identificar quais os subgrupos de doentes (por subtipo histológico, perfil molecular, sensibilidade à platina) que mais beneficiam da QT IP.

### **TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO: QUAL A EVIDÊNCIA PARA A QUIMIOTERAPIA?**

A cirurgia de ressecção máxima combinada com quimioterapia englobando derivado da platina e paclitaxel permite obter remissão clínica completa em cerca de 75% dos casos de carcinoma epitelial do ovário. No entanto, após 18 a 28 meses, aproximadamente 75% das respondedoras recidivam. Neste contexto, surge o conceito de terapêutica de manutenção como uma possível estratégia para prevenir ou atrasar a recidiva, após a obtenção de uma remissão clínica com o tratamento de quimioterapia de primeira linha. Os primeiros ensaios com quimioterapia iniciaram-se na década de noventa. Desde então, foram avaliadas várias combinações de agentes citotóxicos, sem resultados satisfatórios. Os ensaios clínicos incluíram o prolongamento dos esquemas de quimioterapia de indução ou a administração de citotóxicos em monoterapia. A única estratégia que resultou num aumento significativo da SLP, embora com deterioração da qualidade de vida e sem impacto na SG, foi a manutenção do tratamento com paclitaxel. Este benefício foi demonstrado no ensaio de fase III do American Intergroup, SWOG-GOG178<sup>8</sup>. Neste ensaio, 277 doentes com carcinoma epitelial do ovário, em remissão clínica completa após quimioterapia com cisplatina e paclitaxel, foram aleatorizados para receberem paclitaxel por 3 ou 12 ciclos adicionais, na dose de 175 mg/m<sup>2</sup> cada 28 dias. Foi obtido um aumento significativo, mas modesto, na SLP favorecendo o braço de tratamento com paclitaxel durante 12 ciclos, com mediana de SLP de 28 vs. 21 meses (p = 0,0023)<sup>8</sup>. A toxicidade da terapêutica de manutenção incluiu a alopecia mantida e o aumento da neuropatia periférica no braço de maior duração de terapêutica (29 vs. 16% de neuropatia de grau II-III)<sup>8</sup>.

Na ausência de ensaios que demonstrem um impacto na SG as recomendações internacionais não advogam a utilização de quimioterapia de



manutenção no tratamento do carcinoma epitelial do ovário.

## **TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO: QUAL A EVIDÊNCIA PARA A HORMONOTERAPIA E PARA OS TRATAMENTOS BIOLÓGICOS?**

O carcinoma do ovário expressa com frequência recetores hormonais e pode ser sensível à terapêutica hormonal. No entanto, não obstante a relevância da terapêutica hormonal no cancro da mama e a importância dos recetores hormonais como fator preditivo, somente um pequeno número de ensaios avaliaram esta terapêutica, no contexto de carcinoma do ovário com doença avançada. A terapêutica hormonal pode ser uma opção, em doentes com carcinoma do ovário avançado, sobretudo com doença recidivante resistente à platina e assintomática ou paucissintomáticas. A evidência científica que suporta esta opção terapêutica baseia-se em ensaios de fase II com pequeno número de doentes, com tamoxifeno, inibidores da aromatase (sobretudo letrozol) e fulvestran. A hormonoterapia de manutenção em contexto adjuvante e o valor preditivo dos recetores hormonais no carcinoma do ovário nunca foi estudado em ensaios prospectivos bem desenhados e como tal não tem evidência científica que suporte a sua utilização.

Mais recentemente, foram alcançados resultados promissores com tratamentos biológicos de manutenção, nomeadamente com agentes antiangiogénicos (bevacizumab, pazopanib e nintedanib) e com inibidores da poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) (olaparib). Bevacizumab, um anticorpo monoclonal anti-fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) foi o primeiro antiangiogénico a demonstrar benefício clínico, concomitantemente com quimioterapia em primeira linha e como terapêutica de manutenção, no carcinoma avançado do ovário. Dois ensaios de fase III, em doentes com carcinoma do ovário após cirurgia de citorredução máxima (GOG218 e ICON7), demonstraram um aumento significativo da mediana de SLP para o braço com bevacizumab concomitante seguido de manutenção, comparativamente com quimioterapia isolada ou com bevacizumab concomitante mas sem manutenção<sup>9,10</sup>. No entanto, não

foi demonstrado um aumento de SG exceto num subgrupo de doentes do ICON7 com estágio IV ou III e com doença residual superior a 1 cm. Olaparib, um inibidor da PARP foi estudado em dois ensaios de fase II aleatorizados em doentes com carcinoma do ovário sensível à platina. A terapêutica de manutenção com olaparib, administrada após terapêutica com platina em doença recidivante originou um aumento da SLP, sobretudo nos doentes com mutação *BRCA*<sup>11</sup>. No entanto, este benefício da SLP não se traduziu numa melhoria da SG o que pode ser explicado em parte, tal como noutras estratégias de manutenção, pela existência de várias alternativas terapêuticas após progressão e pelo *crossover*.

## **QUAIS AS DOENTES QUE NÃO NECESSITAM DE QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE?**

A maioria dos casos de carcinoma do ovário são diagnosticados em estádios avançados e só aproximadamente 25 a 30% em estádios iniciais (I ou II). As doentes diagnosticadas em estádios II a IV têm indicação para quimioterapia adjuvante baseada numa platina e num taxano. Em doentes em estádios iniciais o ensaio ICON 1 confirmou o benefício da quimioterapia adjuvante sobretudo em doentes de alto risco de recidiva, estágio IB e IC grau II e III e qualquer estágio com grau III ou histologia de carcinoma de células claras<sup>12</sup>. Estes dados foram corroborados numa meta-análise *Cochrane* que demonstrou um benefício da quimioterapia adjuvante com platina comparativamente com observação em doentes com carcinoma do ovário em estádios iniciais. Foi demonstrada uma vantagem na SG (HR: 0,71) e na SLP (HR: 0,67), no entanto, cerca de dois terços dos doentes incluídos nos dois maiores ensaios tinham tido um estadiamento subótimo. Os Consensos Nacionais de Cancro Ginecológico 2013 recomendam quimioterapia adjuvante nos estádios iniciais IA ou IB G3 e IC ou histologia de células claras e qualquer estágio. As doentes com estádios IA ou IB G1 ou G2, desde que adequadamente estadiadas, apresentam um prognóstico excelente e podem ser adequadamente tratadas com cirurgia, sem necessidade de quimioterapia adjuvante.

## QUAL A TERAPÊUTICA ÓTIMA NOS ESTÁDIOS PRECOSES (I/II DA FIGO)?

A realização de terapêutica adjuvante nos estádios precoces é considerada nas doentes com características de alto risco, incluindo tumores de grau II ou III, estádios IC ou II, ou tumores de células claras (estudos ACTION e ICON 1).

A duração da terapêutica adjuvante permanece controversa (3 vs. 6 ciclos). Um estudo randomizado GOG 157 avaliou três versus seis ciclos de PC em estádios precoces (IA e IB grau II ou III, estádio IC ou estádios II, ou células claras I ou II) tendo-se verificado uma diminuição de 24% nas taxas de recorrência com a realização de seis ciclos de quimioterapia, embora sem significado estatístico. No entanto, uma análise exploratória no subgrupo dos tumores serosos revelou uma diferença significativa na sobrevivência livre de recorrência a favor da realização de seis ciclos de tratamento, embora sem tradução em aumento da SG<sup>13</sup>. Na ausência de novos dados a associação de PC deve ser considerada standard, mantendo-se a controvérsia quanto ao número de ciclos.

Regimes recomendados:

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, endovenoso, dia 1 + carboplatina AUC 5-7, endovenosa, D1; cada 21 dias.
- Docetaxel 60-75 mg/m<sup>2</sup>, endovenoso, dia 1 + carboplatina AUC 5-7, endovenosa, dia 1; cada 21 dias.
- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>, endovenoso, dia 1, dia 8 e dia 15 + carboplatina AUC 5-7, endovenosa, dia 1; cada 21 dias.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:943-53.
2. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9990):249-57.
3. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003;21:3194-200.
4. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol.* 2009;27:1419-25.
5. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity Reactions Associated with Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review. *Met Based Drugs.* 2010;2010.
6. Lenz HJ. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. *The Oncologist.* 2007;12:601-9.
7. Jaaback J, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3): CD005340.
8. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(13):2460-5.
9. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2473-83.
10. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2484-96.
11. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1382-92.
12. Swart AC. On behalf of ICON Collaborators. Long-term follow-up of women enrolled in a randomized trial of adjuvant chemotherapy for early stage ovarian cancer (ICON1). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2007;25(18 suppl): Abstr 5509.
13. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32.

# Terapêuticas alvo no cancro do ovário

J. Savva-Bordalo, A. Clara e A. Costa

## QUAL O PAPEL DA INIBIÇÃO DA ANGIOGÊNESE NO CANCRO DO OVÁRIO?

A angiogénese tem um papel fundamental na fisiologia normal e na patogénese do cancro do epitelial do ovário (CEO), assim como na progressão, formação de ascite e metastização<sup>1</sup>. Contudo, a neovascularização formada, desorganizada, resulta num fluxo sanguíneo pobre e numa elevada permeabilidade vascular, o que poderá impedir o aporte adequado dos fármacos antineoplásico sistémicos como a quimioterapia (QT) ao tumor e aumentar o potencial de metastização<sup>2</sup>. O *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e o *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR) são fatores essenciais no controlo da angiogénese, uma vez que ambos são expressos no CEO. O aumento da expressão de VEGF está associada especificamente ao desenvolvimento de ascite maligna<sup>3</sup>. Este é o racional para que o VEGF e o VEGFR sejam os principais alvos na investigação e prática clínica do tratamento de CEO com fármacos antiangiogénicos. A inibição da via do VEGF permite a inibição da angiogénese através do bloqueio de tradutores de sinal e ativadores da transcrição. Assim, há uma normalização da estrutura e função da vasculatura sanguínea, o que permite um maior aporte de fármacos ao leito tumoral e diminuição do potencial de metastização<sup>4</sup>.

## QUAIS OS FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS MAIS ESTUDADOS NO CANCRO DO OVÁRIO?

Os fármacos antiangiogénicos mais estudados no CEO pertencem à classe dos anticorpos

monoclonais (bevacizumab) e os inibidores tirosina-quinase (TKI) (Tabela 1).

O bevacizumab é o único antiangiogénico implementado na prática clínica do tratamento de doentes com CEO em algumas situações, como será descrito na secção seguinte. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao VEGF, impedindo que este se ligue ao seu recetor. Assim, bloqueia o crescimento e manutenção da neovascularização<sup>5</sup>.

Agentes mais recentes como os TKI têm sido alvo de estudo no CEO. O pazopanib inibe VEGF, PDGF e recetores c-kit<sup>6</sup>. O trebananib está envolvido no bloqueio de uma via VEGF-independente com angiopoietinas (Ang1 e Ang2). A Ang1 tem um papel na estabilização das junções endoteliais e a Ang2 na proliferação endotelial, aumentando assim a densidade de vasos sanguíneos<sup>7</sup>. O trebananib é um antagonista destas angiopoietinas, através da inibição da sua ligação aos recetores TKI<sup>7,8</sup>. O nintedanib é outro TKI que se encontra ainda em estudo e tem como alvo o VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 e outros (Tabela 1)<sup>9</sup>. O pazopanib e o cediranib são dirigidos ao VEGFR-1, -2, -3; PDGFR- $\alpha/\beta$ ; FGFR-1, -3; e c-kit<sup>10,11</sup>.

## EM QUE FASE DO TRATAMENTO DO CANCRO DO OVÁRIO A ANTIANGIOGÊNESE É MAIS EFICAZ?

Em contexto adjuvante, o bevacizumab ainda não demonstrou aumento da sobrevivência global (SG) ou da qualidade de vida<sup>12</sup>, embora tenha mostrado um aumento da sobrevivência livre de progressão (SLP)<sup>13,14</sup>. A incorporação do

**Tabela 1.** Fármacos antiangiogénicos mais estudados no COE

Anticorpos monoclonais	Alvo
– Bevacizumab	VEGF
Inibidores tirosina-quinase	Alvo
– Pazopanib	VEGF PDGF c-kit
– Trebananib	Ang1 e Ang2
– Nintedanib	VEGFR-1, -2, -3 PDGFR- <i>alfa/beta</i> , FGFR-1, -2, -3, <i>Src</i> , e <i>Flt-3</i>
– Pazopanib	VEGFR-1, -2, -3 PDGFR- <i>alfa/beta</i> , FGFR-1, -2, -3, c-kit
– Cedirabib	VEGFR-1, -2, -3 PDGFR- <i>alfa/beta</i> , FGFR-1, -2, -3, c-kit

VEGF: vascular endothelial growth factor; PDGF: platelet-derived growth factor; Ang1 e Ang2: angiopoietinas; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor; FGFR: fibroblast growth factor receptors.

bevacizumab em primeira linha de tratamento foi avaliada em dois grandes ensaios de fase III do *Gynecologic Oncology Group* (GOG) 218<sup>13</sup> do *International Collaborative on Ovarian Neoplasms* (ICON) 7<sup>14</sup>.

No GOG 218, 1.873 doentes em estágio III ou estágio IV foram aleatorizadas em três braços. No grupo I foram efetuados seis ciclos de QT *standard* com carboplatina área sob a curva (AUC) 6 associado ao paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 a cada 21 dias, concomitantemente com placebo do ciclo 1 ao 6, seguidos de manutenção do placebo até ao 15.º mês. No grupo II foi administrado bevacizumab (15 mg/kg no dia 1, ciclo 2 a 6) concomitantemente com a QT *standard*, seguido de placebo até ao 15.º mês. No grupo III, o bevacizumab foi administrado com a QT seguida de bevacizumab (15 mg/kg no dia 1, cada 21 dias) até ao 15º mês. Apesar de ter sido demonstrado um aumento significativo da SLP (14,1 vs. 10,3 meses) no grupo III, não foi evidenciado um aumento significativo da SG (39 meses em todos os braços)<sup>13</sup>. O *crossover* de 40% das doentes para o grupo III não permite a estimativa da SG com precisão adequada<sup>12,15</sup>. Um estudo de

custo-eficácia revelou ainda que a adição de bevacizumab à QT *standard* não foi favorável<sup>16</sup>.

No ICON 7, 1.528 doentes em estádios iniciais com características de mau prognóstico ou em estádios avançados foram aleatorizadas para seis ciclos de QT *standard* com ou sem bevacizumab (7,5 mg/kg) durante a QT, seguida de manutenção com bevacizumab durante 12 ciclos adicionais<sup>14</sup>. A SLP foi superior no braço do bevacizumab (24 vs. 22 meses) mas não houve diferenças na SG ou na qualidade de vida. No entanto, nas doentes de alto risco (estádio III com doença residual > 1,0 cm após cirurgia ou estágio IV) o bevacizumab conferiu um aumento estatisticamente significativo da SLP (18 vs. 14 meses) e também da SG (37 vs. 29 meses)<sup>14</sup>. Assim, neste subgrupo de doentes, a incorporação de bevacizumab no tratamento de primeira linha, é presentemente uma recomendação formal nos consensos internacionais e nacionais, dado o impacto na SG.

No GOG 262, doentes em estágio II a IV, operadas, foram aleatorizadas para carboplatino e paclitaxel convencional vs. esquema dose-dense. O bevacizumab foi opcional em ambos os braços. Não foi demonstrada vantagem significativa com a adição de bevacizumab<sup>17</sup>.

O *standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer* (AGO-OVAR) 16 mostrou um aumento significativamente a SLP (18 vs. 12 meses) com a realização de pazopanib vs. placebo como terapêutica de manutenção durante 52 semanas, em doentes estágio II-IV, que tenham tido benefício clínico após a cirurgia de citorredução e, pelo menos, seis ciclos de QT primária. Contudo, este tripleto revelou uma toxicidade grave, nomeadamente fadiga, diarreia, edemas periféricos, elevação de gamaglutamiltransferase (GGT) e alanina aminotransferase (ALT). Não houve tradução em termos de SG<sup>6</sup>.

Na recidiva na doença platino-sensível, há dois ensaios de fase II que avaliaram o uso do bevacizumab em monoterapia<sup>18</sup> ou associado a ciclofosfamida metronómica<sup>19</sup>. Apesar de ter sido demonstrada alguma eficácia, não há nenhuma recomendação para o seu uso nestas circunstâncias. O ensaio OCEANS mostrou benefício da associação de bevacizumab à QT com carboplatina e gencitabina, registando-se um aumento

significativo da SLP (12 vs. 8 meses) e adição de dois meses à SG (34 vs. 33 meses)<sup>20</sup>. No entanto, este aumento da SG foi à custa do *crossover* para o braço do bevacizumab em 31% das doentes do grupo controlo<sup>20</sup>. No estudo GOG 213, as doentes com doença platinossensível foram aleatorizadas para tratamento cirúrgico (citorredução secundária vs. ausência de tratamento cirúrgico) e separadamente para tratamento médico (carboplatino e paclitaxel com ou sem bevacizumab). Foi demonstrado um aumento significativo na SLP (14 vs. 10 meses) e verificada uma tendência para a SG (42 vs. 37 meses) para o braço que fez bevacizumab<sup>21</sup>.

Na doença platinorresistente, o bevacizumab mostrou vantagens quando associado à monoterapia com paclitaxel, topotecano, ou doxorubicina peguillada lipossómica, de acordo com o estudo AURELIA<sup>22</sup>. Neste ensaio verificou-se um aumento significativo da SLP (3,4 vs. 6,7 meses) e da taxa de resposta global (11,8 vs. 27,3%) nas doentes que efetuaram bevacizumab. Dado o perfil de segurança do bevacizumab, a seleção das doentes com menor risco de perfuração é fundamental. No ensaio AURELIA, o subgrupo de doentes com ascite refratária obteve o maior benefício com a terapêutica combinada. Em monoterapia, dois estudos de fase II mostraram algum benefício clínico<sup>18,23</sup>, não estando contudo o seu uso preconizado.

O trebananib mostrou resultados promissores quando combinado com o paclitaxel semanal, no ensaio TRINOVA-1<sup>24</sup>. As 919 doentes, com um intervalo livre de platino  $\leq$  12 meses, foram aleatorizadas para efetuar paclitaxel semanal associado a trebananib ou placebo. A SLP foi superior no braço que realizou trebananib (7,2 vs. 5,4 meses) mas não houve impacto na SG e demonstrou-se um aumento de eventos adversos (edema, derrame pleural, ascite e neuropatia periférica)<sup>24</sup>, embora estes sejam, no geral, bem tolerados. Os resultados do uso do trebananib associado à QT em primeira linha (TRINOVA-3) e na recidiva em doentes platinorresistente (TRINOVA-2) são ainda aguardados.

Vários estudos de fase III estão em curso para os restantes TKI. A associação de nitendanib com a carboplatina e paclitaxel está a ser avaliada em tratamento de primeira linha, seguida de nitenidanib de manutenção. Por fim, o cediranib,

mostrou um aumento significativo da SG quando efetuado concomitantemente com carboplatina e paclitaxel, e sequencialmente em manutenção na doença platinossensível, ainda que à custa de efeitos laterais que não foram desprezíveis (hipertensão, hemorragia e fadiga)<sup>25</sup>.

## EXISTEM BIOMARCADORES PREDITIVOS DO BENEFÍCIO DOS FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS?

Até à data ainda não foi validado nenhum biomarcador preditivo do benefício dos antiangiogénicos. O CA 125 não é igualmente considerado um marcador fidedigno ou exato na predição de resposta aos agentes antiangiogénicos, nomeadamente ao bevacizumab<sup>26</sup>, devendo o seu valor ser usado com precaução e integrado com os restantes elementos de avaliação de resposta, uma vez que o seu aumento nem sempre acompanha a resposta clínica e imagiológica.

## O QUE É A POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE E COMO FUNCIONA A SUA INIBIÇÃO?

A poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) constitui um grupo de proteínas nucleares envolvidas na regulação de inúmeras funções biológicas essenciais na reparação de ácido desoxirribonucleico (ADN), como: modificação de histonas, regulação da cromatina, participação no comprimento de telómeros, estabilização de cromossomas e envolvimento na apoptose. O principal membro da família PARP é a PARP-1, que funciona como sensor do dano de DNA e molécula de sinalização, partilhando funções enzimáticas e de recrutamento<sup>27</sup>.

A inibição da PARP promove a persistência de *single strand breaks* (SSB) que se convertem em *double strand breaks* (DSB) durante o processo de replicação de DNA. Em condições celulares normais, as DSB são reparadas por recombinação homóloga. Nos indivíduos portadores de mutações *BRCA1* ou *BRCA2*, a deficiência na reparação do dano de DNA através de recombinação homóloga, torna-os particularmente sensíveis à inibição da PARP que pode constituir um alvo terapêutico, numa estratégia definida como letalidade sintética<sup>27</sup>.

### QUAL A RELEVÂNCIA DA INIBIÇÃO DA POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE NO TRATAMENTO DO CANCRO DO OVÁRIO?

De entre os fármacos-alvo estudados no tratamento do cancro do ovário, os antiangiogénicos e inibidores da PARP são dos fármacos mais amplamente estudados. As mulheres portadoras de mutação germinal nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, têm um risco aumentado de cancro do ovário (15-56%), particularmente o tipo mais comum, o seroso de alto grau, relativamente à população em geral (1,4%). As mutações somáticas nos genes *BRCA1/2* no cancro esporádico do ovário são menos frequentes, cerca de 15%<sup>28</sup>.

Em cerca de 50% das doentes com tumor seroso de alto grau, as células tumorais apresentam um defeito na recombinação homóloga, resultado de mutação germinal ou somática, inativação epigenética do *BRCA1* ou defeitos na via de recombinação homóloga independente do *BRCA1/2*, ou resultante de mutação noutros genes como: *RAD51D*, *ATM*, *PALB2*, *RAD51C*, *BRIP1*. A disfunção das vias relacionadas com as proteínas *BRCA1/2* leva ao aparecimento do fenótipo *BRCAness*. Este fenótipo parece relacionar-se com a resposta tanto à platina como aos inibidores da PARP<sup>28</sup>.

O olaparib é um inibidor da PARP que tem sido investigado como terapêutica oral, tendo demonstrado atividade antitumoral em ensaios de fase 1 e 2 em doentes com tumor do ovário seroso de alto grau, associado a mutação *BRCA* ou esporádico. Independentemente da mutação *BRCA* ser germinal ou somática, os tumores são sensíveis à inibição da PARP, uma vez que há a perda da função do gene intratumoral<sup>29</sup>.

### EXISTEM BIOMARCADORES PREDITIVOS DO BENEFÍCIO DOS INIBIDORES POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE?

Os biomarcadores preditivos relacionam o *outcome* com a intervenção, enquanto os marcadores de prognóstico são intrínsecos, relacionam-se com o *outcome*, independentemente da terapêutica. Os tumores serosos do ovário podem ser divididos em dois tipos, podendo estas funcionar

como marcadores preditivos: tipo 1 – tumores serosos de baixo grau e células claras, associados a menores taxas de resposta; tipo 2 – tumor seroso de alto grau, geralmente mais quimiossensível<sup>30</sup>. Estes dados sugerem que a quimiossensibilidade/resistência pode ser considerada como preditivo para determinar o tratamento individual para cada doente. Deste modo, os biomarcadores preditivos permitem identificar a suscetibilidade à intervenção, desempenhando um papel importante na individualização terapêutica.

As mutações germinais *BRCA1* e *BRCA2* predizem o aumento de taxas de resposta, a SLP e o aumento de sensibilidade a *DNA-damaging agents*, incluindo platina e inibidores da PARP, funcionando como biomarcadores preditivos<sup>28</sup>.

Atualmente, torna-se evidente que o conhecimento do *status* mutacional de um indivíduo, não só nos dá a informação sobre a probabilidade de risco de doença, mas também pode influenciar a seleção do tratamento mais benéfico, o que coloca o teste genético na fase inicial do plano de tratamento<sup>28,29</sup>. Nos carcinomas serosos de alto grau, além da mutação germinal, há evidência de que as mutações somáticas também podem influenciar a escolha terapêutica.

### EM QUE FASE DO TRATAMENTO DO CANCRO DO OVÁRIO A INIBIÇÃO DA POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE É MAIS PERTINENTE?

Apesar da cirurgia radical e elevadas taxas de resposta à platina e taxanos em primeira linha, a taxa de recorrência do tumor seroso é elevada, e a sensibilidade à platina diminui a cada recorrência, traduzindo-se numa menor possibilidade de resposta à QT. A resistência à platina é clinicamente definida como progressão de doença no intervalo inferior a seis meses após exposição à platina, associando-se a taxas de resposta entre 10-20%. A refratoriedade à platina é definida como a doença que progride sob este tratamento, associando-se a taxas de resposta à QT inferiores a 10%.

Atualmente, pensa-se que uma alternativa de abordagem é prolongar a resposta tumoral ao tratamento baseado na platina, utilizando manutenção com um fármaco bem tolerado. Esta



abordagem pode atrasar a progressão de doença e consequente reinício de QT. Neste sentido, os inibidores da PARP têm sido estudados como terapêutica de manutenção, sendo a fase mais pertinente para a sua utilização no tratamento do cancro do ovário.

Até à data, o fármaco mais estudado é o olaparib em monoterapia. No estudo de Ledermann, et al., foram incluídas 265 mulheres com tumor seroso do ovário recorrente, sensível à platina, aleatorizadas para terapêutica oral com olaparib (400 mg, duas vezes por dia) vs. placebo. Foi demonstrado um benefício no braço do olaparib, com uma SLP de 8,4 meses no grupo do olaparib versus 4,8 meses no grupo placebo, sendo que nos doentes com mutação *BRCA1* ou *BRCA2* a diferença na SLP foi de 6,9 meses contra os 1,9 meses nos doentes sem mutação. Os resultados neste ensaio podem dever-se à grande percentagem de indivíduos com mutação *BRCA* incluídos (germinal ou somática): 56% no grupo do olaparib vs. 50% no grupo placebo. Os doentes com tumores *wild-type* em que se verificou resposta ao olaparib, provavelmente teriam um defeito na recombinação homóloga relacionado com alterações genéticas mais raras ou inativação epigenética *BRCA1*. Não se verificaram diferenças na SG<sup>29</sup>.

Os efeitos adversos mais comuns foram fadiga e anemia, sem diferenças de acordo com a presença ou não de mutação *BRCA*. Atualmente, estão em curso ensaios de fase 3 em monoterapia e tenta-se também perceber o benefício da associação, nomeadamente com antiangiogénicos.

## **A IMUNOTERAPIA TEM RELEVÂNCIA NO TRATAMENTO DO CANCRO DO OVÁRIO?**

No cancro do ovário epitelial há evidência clínica da influência do sistema imunitário na resposta ao tratamento<sup>31</sup>. Tumores com infiltrados de células T estão associados a maior SLP e maior SG, particularmente neoplasias ricas em linfócitos T CD8+ e/ou CD3+. A presença de células T supressoras, recrutadas pelas células tumorais, está associada a pior prognóstico. Nas últimas décadas, as imunoterapias têm vindo a ser testadas na abordagem do cancro do ovário, todavia, a sua eficácia é modesta<sup>31</sup>.

A maioria dos cancros do ovário apresenta sobre-expressão de recetores do folato  $\alpha$  ( $\alpha$ -FR), associada a pior prognóstico. Farletuzumab é um anticorpo monoclonal anti- $\alpha$ -FR. Estudos de fase 1 e 2 no cancro do ovário recidivado sensível à platina mostraram vantagem na SLP com farletuzumab e QT seguido de farletuzumab em manutenção; estudos de fase 3 foram negativos<sup>31</sup>.

Catumaxomab, anticorpo trifuncional contra a molécula de adesão celular *Epithelial cell adhesion molecule* (EpCAM), destrói as células tumorais que expressam EpCAM, responsáveis pela ascite maligna, recrutando linfócitos T CD3+. Em estudos de fase 2, catumaxomab associado a QT diminuiu a necessidade de paracentese e aumentou a qualidade de vida.

Os estudos de fase 3 com os anticorpos anti-CA 125, em manutenção (oregovomab e abagovomab), mostraram boa tolerabilidade mas sem impacto na SLP ou SG<sup>31</sup>.

Cerca de 70% dos cancros do ovário sobre-expressam EGFR, tornando-o num alvo promissor. O cetuximab e panitumumab, anticorpos monoclonais anti-EGFR, foram estudados no cancro do ovário. O cetuximab em monoterapia na doença metastática recorrente mostrou algum benefício clínico; em combinação com QT, os resultados foram mais vantajosos. O panitumumab foi usado na doença resistente aos platinos em combinação com a doxorrubicina lipossômica e mostrou aumento da taxa de resposta, sem influência na SG.

O pertuzumab, anticorpo monoclonal que inibe a dimerização de HER2, mostrou em combinação com QT, na doença resistente aos platinos, melhor taxa de resposta em estudo de fase 1 e 2. O estudo de fase 3, nos carcinomas de ovário de baixo grau, resistentes aos platinos, com sobre-expressão de HER3 mensageiro ácido ribonucleico (mRNA) (PENELOPE) não mostrou vantagem em termos de SLP<sup>32</sup>.

CTLA-4 é uma molécula importante na ativação dos linfócitos T reguladores, que suprime a resposta imunológica tumoral. O ipilimumab é um anticorpo anti-CTLA-4, aprovado para tratamento do melanoma metastizado e está a ser avaliado no cancro do ovário em estudos de fase 2. O tremelimumab é outro anticorpo, anti-CTLA-4, que está a ser estudado no carcinoma de ovário recorrente, em ensaios de fase 2, em associação com o olaparib<sup>33</sup>.

A proteína -1 programadora da morte celular (PD1) e o seu ligando (PD-L1) constituem promissores alvos terapêuticos no tratamento do cancro. No carcinoma do ovário, o valor de prognóstico da expressão de PD-1 ou PD-L1 ainda não está definido, os resultados dos estudos são discordantes, provavelmente devido aos diferentes métodos usados para avaliar a sua expressão<sup>33</sup>.

O primeiro anti-PD-1 a ser testado no carcinoma do ovário foi o nivolumab. Num estudo de fase 2, publicado por Hamanish, et al., nivolumab foi administrado a dois coortes de doentes platinorresistentes, previamente submetidas a, pelo menos, duas linhas de QT, nas doses 1 ou 3 mg/kg. No braço de 3 mg/kg foram observadas duas respostas completas. No conjunto dos dois coortes, a taxa de resposta foi de 15% e a taxa de controlo de doença de 45%. Os principais efeitos laterais foram, hipotiroidismo, linfocitopenia, febre, rash, astenia, anemia, artralgia e arritmia<sup>33</sup>.

Em todos os estudos publicados, os inibidores de imunes checkpoints foram usados em monoterapia na recidiva platinorresistente, com taxas de resposta inferiores a 15%, sendo que apenas poucos doentes apresentaram períodos longos de doença controlada. Numa tentativa de melhorar os resultados, estão a decorrer ensaios de fase 1 e 2, sobretudo com pembrolizumab, em combinação com QT e inibidores da PARP<sup>33</sup>.

As vacinas com células dendríticas contra antígenos associados ao tumor, têm tido resultados promissores no cancro do ovário, como terapêutica de manutenção, em estudos de fase 1 e 2. As vacinas com peptídeos, particularmente as recombinadas com vetores víricos, têm vindo a ser estudadas na recidiva do cancro do ovário.

Em suma, ainda não está aprovada nenhuma imunoterapia para cancro do ovário, contudo existem dados promissores desta abordagem, sobretudo em combinação com outras modalidades terapêuticas, nomeadamente como "terapêutica de manutenção".

### **QUE OUTRAS TERAPIAS-ALVO ESTÃO EM ESTUDO PARA O TRATAMENTO DESTA DOENÇA?**

Como previamente referido, os avanços mais importantes dos últimos cinco anos incluíram a terapêutica antiangiogénica e os inibidores da

PARP. Outras abordagens-alvo incluem antagonista dos folatos, as vias de sinalização de PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MEK e a família HER.

Os resultados do estudo PRECEDENT que avaliou o vintafolide (potente alcaloide da vinca conjugado com ácido fólico) na doença, resistente aos platinos, combinado com doxorubicina lipossómica peguilada. Foi constatada vantagem em termos de resposta e SLP, sendo maior o benefício nos doentes com lesões com hiperexpressão de  $\alpha$ -FR, detetada através de *single-photon emission computed tomography* (SPECT) scan com ertafofolatide. Estes dados de fase 2 não foram confirmados na fase 3, tendo o estudo PROCEED sido suspenso por inutilidade.

A desregulação da via PI3K/AKT/mTOR é comum nos carcinomas de células claras, estando associada a pior prognóstico. Neste subtipo histológico, a associação de temsirolimus com a QT *standard* está ser avaliada em ensaio de fase<sup>34</sup>. O estudo de fase II, no carcinoma do ovário platino resistente com temsirolimus em monoterapia foi negativo<sup>33</sup>.

Os carcinomas serosos de baixo grau são caracterizados por mutações dos genes *KRAS*, *BRAF*, *HER2* que conduzem a ativação permanente desta via de transdução de sinal. Estes tumores tendem a ser refratários à QT. Um estudo de fase 1/2 com selumetinib (inibidor oral da MEK1/2 cinases) em doentes com cancro do ovário seroso de baixo grau recidivado (n = 52), apresentou resultados promissores: resposta completa num caso; resposta parcial em sete doentes e estabilização de doença em 33 casos; mediana SLP = 11 meses. O bevacizumab também é ativo nos carcinomas serosos de baixo grau<sup>34</sup>.

A sobre-expressão de HER3 no cancro do ovário está associada a pior prognóstico e resistência aos taxanos. Um anticorpo anti-HER3 (MM-121), seribantumab, foi estudado num ensaio de fase 2 em associação ao paclitaxel, no cancro do ovário avançado resistente aos platinos, não se verificando aumento da SLP<sup>33</sup>.

Olaratumab, um anticorpo anti-platelet-derived growth factor  $\alpha$  (anti-PDGFR $\alpha$ ), que em estudo *in vitro* aumenta a eficácia da QT no carcinoma do ovário, está a ser estudado, num ensaio de fase 2, na doença platinorresistente, em associação à doxorubicina lipossómica peguilada<sup>33</sup>.

O crescente conhecimento da patogénese molecular dos vários subtipos de cancro do ovário



e a identificação de fatores preditivos de resposta permitirão num futuro próximo uma melhor seleção das doentes a serem submetidas às diferentes terapêuticas-alvo. Estas poderão ser mais eficazes e constituir a base para o tratamento personalizado<sup>32</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Burger RA. Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):230-8.
2. Brown MR, Blanchette JO, Kohn EC. Angiogenesis in ovarian cancer. *Bailliere's best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology.* 2000;14(6):901-18.
3. Ramakrishnan S, Subramanian IV, Yokoyama Y, Geller M. Angiogenesis in normal and neoplastic ovaries. *Angiogenesis.* 2005;8(2):169-82.
4. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):699-708.
5. Aravantinos G, Pectasides D. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. *J Ovarian Res.* 2014;7:57.
6. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:3374.
7. Eskander RN, Tewari KS. Incorporation of anti-angiogenesis therapy in the management of advanced ovarian carcinoma—mechanistics, review of phase III randomized clinical trials, and regulatory implications. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2):496-505.
8. Robson EJ, Ghatage P. AMG 386: profile of a novel angiopoietin antagonist in patients with ovarian cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011;20(2):297-304.
9. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008;68(12):4774-82.
10. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(7):2012-21.
11. Lindsay CR, MacPherson IR, Cassidy J. Current status of cediranib: the rapid development of a novel anti-angiogenic therapy. *Future Oncol.* 2009;5(4):421-32.
12. Hall M, Gourley C, McNeish I, et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence. *Br J Cancer.* 2013;108(2):250-8.
13. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-83.
14. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484-96.
15. Oliver KE, McGuire WP. Ovarian cancer and antiangiogenic therapy: caveat emptor. *J Clin Oncol.* 2014;32(30):3353-6.
16. Cohn DE, Kim KH, Resnick KE, O'Malley DM, Straughn JM Jr. At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1247-51.
17. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(8):738-48.
18. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JJ. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5165-71.
19. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):76-82.
20. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-45.
21. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. A phase III randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer (Gynecologic Oncology Group 0213). Scientific Plenary #3 Presented at the 2015 Annual Meeting for Women's Cancers. March 28, 2015. Chicago, IL.
22. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1302-8.
23. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5180.
24. Monk BJ, Poveda A, Vergote I, et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):799-808.
25. Ledermann JA, Perren TJ, Raja FA, et al. Randomized double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer: Results of the ICON 6 trial. Late Breaking Abstract. European Cancer Congress, Abstract 10. Amsterdam. 2013.
26. Azad NS, Annunziata CM, Steinberg SM, et al. Lack of reliability of CA125 response criteria with anti-VEGF molecularly targeted therapy. *Cancer.* 2008;112(8):1726-32.
27. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP Inhibitors for BRCA 1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Ann Oncol.* 2014;25:32-40.
28. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2512-9.
29. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:852-61.
30. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004;164:1511-8.
31. Chester C, Dorigo O, Berek J, Kohrt H. Immunotherapeutic approaches to ovarian cancer treatment. *Journal for Immunotherapy of Cancer. J Immunother Cancer.* 2015;3:7.
32. Bax HJ, Josephs DH, Pellizzari G, et al. Therapeutic targets and new directions for antibodies developed for ovarian cancer. *MABS.* 2016;8(8):1437-55. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/loi/kmab20>
33. Mittica G, Genta S, Aglietta M, Valabrega G. Immune Checkpoint Inhibitors: A New Opportunity in the Treatment of Ovarian Cancer? *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):1169.
34. Lopez J, Banerjee S, Kaye SB. New developments in the treatment of ovarian cancer—future perspectives. *Annals of Oncology* 2014. 2013;10:69-76.

# Tratamento das recidivas

M. Nave, S. Broco e S. Sousa

## QUAIS AS ALTERNATIVAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA PLATINO SENSÍVEL?

A definição da recidiva de cancro do ovário platino sensível baseia-se no intervalo livre de progressão após o fim do tratamento inicial com quimioterapia baseada em platina. Quando este intervalo de tempo é igual ou superior a seis meses, a probabilidade de resposta a regime de quimioterapia contendo platina é cerca de 30% (sendo maior quanto maior o intervalo livre de progressão). Nesta população o tratamento deve incluir a reexposição à platina. Estudos randomizados de fase III mostraram benefício do uso de terapêutica combinada em comparação com monoterapia, em termos de taxa de resposta e de aumento de sobrevivência livre de progressão (SLP). A melhoria da sobrevivência global (SG) com os esquemas de terapêutica combinada, apenas nos estudos ICON-4 e AGO-OVAR 2.2 que compararam regime de platina em monoterapia com terapêutica combinada de platina e paclitaxel. Os resultados mostraram um aumento de SG no grupo tratado com a combinação (29 vs. 24 meses;  $p = 0,02$ )<sup>1</sup>. O estudo AGO-OVAR 2.5 comparou a associação de carboplatina e gemcitabina com carboplatina em monoterapia tendo-se verificado um aumento da SLP no braço da terapêutica combinada (8,6 vs. 5,8 meses;  $p = 0,0031$ ) mas sem aumento da SG e com maior toxicidade da associação. Outros estudos testaram esquemas de terapêutica combinada usando outros fármacos: o estudo CALYPSO comparou a associação de carboplatina e paclitaxel com carboplatina e doxorrubicina lipossómica peguilada; o braço experimental

provou não ser inferior em termos de eficácia (SLP de 11,3 meses no braço experimental vs. 9,4 meses;  $p = 0,005$ ), com um perfil de toxicidade diferente mas com menor taxa de descontinuação do tratamento por toxicidade no braço com antraciclina. O estudo OCEANS avaliou o papel do bevacizumab na recidiva do cancro do ovário sensível à platina; este estudo randomizou doentes para a associação de carboplatina e gemcitabina com e sem bevacizumab; verificou-se um aumento da SLP com o uso de bevacizumab (12,4 vs. 8,4 meses;  $p < 0,0001$ ), sem diferença na SG<sup>2</sup>. O uso de terapêutica combinada de trabectedina e doxorrubicina lipossómica pode também ser uma opção, nomeadamente nas doentes com reações anafiláticas à platina. Um estudo de fase III comparou um regime de monoterapia de doxorrubicina lipossómica peguilada com a associação trabectedina e doxorrubicina lipossómica peguilada. Nas doentes com recidiva platino sensível a associação foi mais eficaz em termos de SLP (9,2 vs. 7,5 meses;  $p = 0,73$ ). Em doentes com recidiva de cancro do ovário associado a mutação *BRCA1* ou *2*, em resposta a regime de quimioterapia com platina, pode ser considerado uso de terapêutica de manutenção com olaparib (inibidor da PARP) até à progressão. Com efeito, o estudo 19 randomizou doentes com recidiva de cancro do ovário e em resposta a tratamento de quimioterapia baseado em platina, para terapêutica de manutenção com olaparib *versus* placebo. Na população com mutação *BRCA*, o uso de olaparib aumentou significativamente a SLP (de 4,3 meses vs. 11,2;  $p < 0,0001$ )<sup>3</sup>. Em resumo, são várias as opções para o tratamento da recidiva de cancro do ovário sensível à platina. A única em que está

demonstrado benefício de sobrevivência é a associação com paclitaxel. A escolha de outras associações de platina seja, com gemcitabina (com ou sem bevacizumab), ou ainda com doxorubicina lipossômica deve ter em conta o perfil de toxicidade de cada um dos esquemas, as toxicidades tardias e as preferências da própria doente.

### **NAS RECIDIVAS DE CANCRO DO OVÁRIO, QUANDO EXISTE INDICAÇÃO PARA MONOTERAPIA?**

Em doentes com comorbilidades importantes, ou contraindicação ao uso de poliquimioterapia, ou ainda doentes pouco sintomáticas nas quais a taxa de resposta não seja um objetivo principal, a terapêutica com carboplatina isolada pode ser considerada, dado que se trata de uma alternativa menos tóxica quando comparada com os esquemas de associação (e embora os resultados em termos de SLP sejam inferiores, as diferenças em termos de SG não são tão óbvias, com exceção da associação carboplatina e paclitaxel).

### **ATÉ QUANDO SE DEVE REPETIR A PLATINA NO TRATAMENTO DAS DOENTES COM RECIDIVA DE CANCRO DO OVÁRIO?**

Doentes em resposta a terapêutica de 2.<sup>a</sup> linha com platina terão um intervalo de tempo até à próxima recidiva cada vez menor até que o tumor se torna virtualmente resistente à platina e a outros esquemas de terapêutica. A platina mantém-se uma alternativa terapêutica até esta fase. No entanto, o seu uso está limitado por reações de hipersensibilidade frequentes após exposição repetida ao fármaco e toxicidades cumulativas.

### **QUAL A MELHOR ABORDAGEM DA DOENÇA PARCIALMENTE SENSÍVEL?**

Doentes com intervalo livre de progressão entre 6 e 12 meses beneficiam ainda de terapêutica baseada em platina. A trabectedina associada a doxorubicina lipossômica pode ser uma opção de acordo com os resultados do estudo OVA 301 (que comparou doxorubicina lipossômica peguilada em monoterapia com a associação de trabectedina e

doxorubicina lipossômica peguilada e que incluiu também doentes com doença parcialmente sensível à platina (definida como recaída entre os 6 e os 12 meses). A combinação teve impacto na SLP mas não na SG<sup>4</sup>. Este estudo não teve platina no braço controlo, mas é possível que a combinação de trabectedina com doxorubicina lipossômica permita estender o tempo até reexposição à platina. A possível vantagem desta extensão está a ser testada em estudos prospetivos.

### **QUAIS AS ALTERNATIVAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA PLATINO-RESISTENTE?**

Classifica-se como doença platino-resistente aquela que progride em até seis meses após o último ciclo de platina. Há uma entidade específica, a doença platino-refratária, que é aquela cuja progressão acontece durante o tratamento ou até quatro semanas após a última administração desse fármaco. O tratamento de doentes com carcinoma do ovário platino-resistente/refratário visa essencialmente a qualidade de vida e controlo de sintomas, sendo o prognóstico considerado reservado<sup>5</sup>. A cirurgia como alternativa terapêutica nestes casos deve ser ponderada apenas na necessidade de palição de sintomas. Há estudos de fase III publicados de monoterapia com paclitaxel (semanal ou tri-semanal), doxorubicina lipossômica peguilada, gemcitabina, topotecano, entre outros, com taxas de resposta semelhantes (não superiores a 15%) e SLP entre 3 a 4 meses<sup>5</sup>. Assim, a opção por um destes fármacos relativamente a outro deverá ser feita com base nas terapêuticas prévias realizadas, perfis de toxicidade, conveniência de administração, custos e opção da doente. Sabe-se que, no tratamento da doença platino-resistente, os esquemas de combinação não melhoram significativamente as taxas de resposta nem a sobrevivência, quando em comparação com a monoterapia, acrescentando toxicidade, pelo que quimioterapia em monoterapia é a opção terapêutica correta.

De acordo com os resultados publicados do estudo AURELIA, que avaliou o uso de bevacizumab em carcinoma do ovário platino-resistente (doentes submetidas previamente até duas linhas terapêuticas), as doentes em que, à quimioterapia (paclitaxel semanal, doxorubicina lipossômica peguilada ou topotecano) foi adicionado o bevacizumab tiveram

um aumento na SLP (HR: 0,48; IC 95%: 0,38-0,60) e das taxas de resposta avaliadas por RECIST<sup>5</sup>. Na análise de subgrupos constatou-se que o paclitaxel semanal em associação ao bevacizumab apresentou melhores resultados e nas doentes com ascite a eficácia clínica foi evidente, habitualmente sem necessidade de paracenteses de novo, após a realização do primeiro ciclo. Assim, o uso de bevacizumab pode ser uma alternativa neste subgrupo de doentes, dependendo das condições clínicas das mesmas, inicialmente associado à quimioterapia e depois em manutenção até toxicidade ou progressão.

### **A HORMONOTERAPIA TEM INDICAÇÃO NAS RECIDIVAS DO CANCRO DO OVÁRIO?**

O papel da hormonoterapia no carcinoma do ovário está ainda por definir. O suporte para o uso de fármacos como os inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol) ou antiestrogénicos (tamoxifeno) é dado por estudos fase II, que mostraram taxas de resposta completa entre 8 a 17% e de controlo de doença (incluindo doença estável) até 55%, com bom perfil de toxicidade<sup>6</sup>. Em muitos destes estudos, os doentes não foram selecionados com base na positividade para recetores hormonais, o que pode ter condicionado as taxas de resposta obtidas e impedir a determinação adequado do benefício clínico da hormonoterapia<sup>6</sup>. Nas normas de orientação da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a hormonoterapia (inibidores da aromatase, acetato de leuprolido, acetato de megestrol, tamoxifeno) não é considerada como tratamento de eleição na recorrência, mas é classificada como «potencialmente ativa»<sup>6</sup>. Assim, e com base também na percentagem de controlo de doença acima referida, a hormonoterapia pode ser considerada como uma opção terapêutica<sup>6</sup>. São necessários estudos prospetivos para avaliar a eficácia da hormonoterapia e quais os subgrupos de doentes que mais podem beneficiar com o seu uso.

### **QUAL A DURAÇÃO ÓTIMA DO TRATAMENTO NA RECIDIVA DO CANCRO DO OVÁRIO?**

O tratamento da recidiva do carcinoma do ovário não tem intuito curativo, no entanto,

algumas mulheres apresentam sobrevivências prolongadas, com várias remissões da sua doença.

Classicamente, a escolha do tipo e da duração do tratamento é influenciada por vários fatores: uns dependentes da própria doença (tipo e localização da recorrência, possibilidade de tratamento cirúrgico combinado, resposta e duração da mesma à quimioterapia anterior) e outros dependentes da própria doente (vontade da doente, *performance status* e toxicidades residuais de tratamentos anteriores). Atualmente, o *status* mutacional do gene *BRCA* assume um papel relevante na seleção do tratamento da recidiva, dado permitir a utilização do olaparib como terapêutica de manutenção, com bom perfil de toxicidade, num subgrupo com mutação *BRCA*. A duração ótima da quimioterapia no tratamento da recorrência não está ainda estabelecida. Alguns estudos efetuados neste contexto contemplam um máximo de seis ciclos de quimioterapia, à semelhança do tratamento adjuvante, no entanto, outros, e sobretudo aqueles que incluem outro tipo de fármacos, permitem o tratamento até à progressão ou à toxicidade.

Na presença de várias alternativas de tratamento que permitem abordagens sequenciais e de novas terapêuticas, como o bevacizumab e o olaparib, na maioria das vezes bem toleradas, é possível efetuar tratamentos mais prolongados com controlo sintomático importante e impacto positivo na sobrevivência e qualidade de vida.

Na prática, na ausência de toxicidade limitante, o tratamento deve ser mantido até resposta máxima.

### **É POSSÍVEL TOMAR A DECISÃO DE TRATAR COM BASE NO CA 125?**

Vários estudos demonstraram que os níveis de CA 125 se correlacionam com o *status* da doença na maioria dos casos. Este marcador pode elevar-se cerca de 2 a 5 meses antes da deteção imagiológica da recorrência e, em cerca de um terço das mulheres, cerca de seis meses antes do desenvolvimento de sintomas. Faz por isso parte das *guidelines* para o seguimento dos tumores epiteliais do ovário.

A recorrência do cancro do ovário não é curável pelo que não é claro se a deteção mais

precoce pode ter impacto quer na sobrevivência quer na qualidade de vida.

Esta questão foi alvo de um estudo multicêntrico, fase III da EORTC (OV-05), com 1.442 doentes, com resposta completa após 1.ª linha de quimioterapia baseada em platinos. O seguimento foi feito com avaliações do CA 125 e exame clínico a cada três meses. As doentes que apresentaram elevações do marcador, superiores ao dobro do normal foram randomizadas para tratamento imediato ou quando clinicamente indicado. O tratamento com base na elevação exclusiva do CA 125 foi iniciado 4,8 meses mais cedo, sem benefício em termos de SG, condicionando até uma pior qualidade de vida no grupo das tratadas mais precocemente<sup>7</sup>.

Em suma, com base neste estudo não há indicação para quimioterapia em doentes assintomáticas com elevação do CA 125 que não tenham sinais clínicos ou evidência imagiológica de recorrência.

### **QUAL O PAPEL DA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA NO TRATAMENTO DA RECIDIVA DO CARCINOMA DO OVÁRIO?**

Sabe-se que, apesar de cirurgia de citorredução ótima seguida de quimioterapia convencional, grande parte das doentes com carcinoma do ovário vão apresentar recidiva da sua doença que, na maioria dos casos, é confinada à cavidade abdominal. O racional que defende a administração intraperitoneal de quimioterapia tem por base esta característica particular do carcinoma do ovário e, de facto, já foi demonstrada melhoria na SLP e SG em estudos randomizados fase III (GOG 104, 114 e 172) quando se associou quimioterapia intraperitoneal à endovenosa. No entanto, este não é um tratamento usado na prática clínica na maioria dos centros considerando a sua elevada toxicidade, que levou a que, nos estudos atrás referidos, a maioria dos doentes não completasse os seis ciclos previstos. Outra forma de administrar a quimioterapia diretamente na cavidade abdominal é fazendo-o no ato operatório, usando a técnica da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). A justificação para o uso de quimioterapia hipertérmica tem por base os estudos que demonstraram

que, desta forma, há um aumento da atividade citotóxica da cisplatina, uma vez que as altas temperaturas podem ultrapassar a resistência a esse fármaco<sup>8</sup>. Sabe-se ainda que há um aumento da penetração intraperitoneal da cisplatina quando administrada intraperitonealmente em associação à hipertermia, por aumento da sua acumulação intracelular<sup>8</sup>. O efeito citotóxico parece estar amplificado também como resultado da perda de capacidade de reparação do ADN das células<sup>8</sup>. Vários fármacos podem ser utilizados nesta técnica, sendo que todos eles deverão ser termoestáveis e ter um alto peso molecular (platinos, taxanos, mitomicina C e doxorubicina<sup>8</sup>).

Apesar do HIPEC ser um tratamento promissor, o seu uso permanece controverso. Os dados publicados são todos retrospectivos, heterogêneos e não demonstraram benefício em termos de sobrevivência. Encontram-se a decorrer oito estudos prospetivos randomizados fase III, sobre a utilização de HIPEC em doentes com carcinoma do ovário em diferentes fases da sua doença<sup>8</sup>.

Aguardam-se, com muita expectativa, os resultados destes ensaios, que poderão modificar a prática clínica atual. Até à apresentação dos resultados dos estudos, e com base na informação actual disponível na literatura, o HIPEC não deve ser proposto como tratamento na recidiva do carcinoma do ovário, exceto em contexto de ensaio clínico e/ou em doentes selecionados e em centros de referência.

### **QUANDO DECIDIR SOBRE CUIDADOS PALIATIVOS NO CANCRO DO OVÁRIO?**

O cancro do ovário resistente à quimioterapia primária ou que recorre em algum momento, após terapêutica primária com quimioterapia é geralmente incurável. No entanto, algumas mulheres com doença recorrente têm sobrevivências prolongadas, obtendo benefício clínico com várias linhas de tratamento.

De acordo com alguns estudos, a maioria das doentes com neoplasias ginecológicas recebem tratamento antineoplásico durante os últimos seis meses de vida. Uma das razões referidas para este fenómeno é o fato dos oncologistas terem a

tendência para sobrestimar a sua sobrevivência em cerca de 30%<sup>9</sup>, referenciando para cuidados paliativos, muitas vezes tardiamente.

Estima-se que uma mulher com um tempo livre de recorrência de seis meses ou menos em relação à linha prévia de tratamento tenha uma sobrevivência esperada igual ou inferior a 3 meses<sup>10</sup>. Mulheres com ausência de benefício clínico ou benefício mínimo (considerando-se estabilização de doença como benefício clínico) com duas linhas de tratamento consecutivas têm um mau prognóstico devendo ser consideradas para cuidados paliativos. Obviamente as que apresentam um mau *performance status* ou não pretendem prosseguir com tratamento antineoplásico deverão ser consideradas para o melhor tratamento de suporte.

Idealmente, e de acordo com as guidelines da NCCN os cuidados paliativos deveriam ser iniciados, concomitantemente com terapêuticas antineoplásicas, sempre que a sobrevivência esperada seja inferior a seis meses.

### BIBLIOGRAFIA

1. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003;361:2099-106.
2. Aghajanian C, Blank S, Goff B, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:1-7.
3. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1382-92.
4. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3107-14.
5. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
6. Yokoyama Y, Mizunuma H. Recurrent epithelial ovarian cancer and hormone therapy. *World J Clin Cases*. 2013; 1(6):187-90.
7. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9747): 1155-63.
8. Chiva LM, Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2015;136:130-5.
9. Glare P, Virik K, Jones M, et al. A systematic review of physicians's survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ*. 2003;327:195-8.
10. Flemming G, Seldman J, Lengyel. *Epithelial Ovarian Cancer-Treatment of Persistent/Recurrent Disease. Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 6ª edição. 2013;24.



# Situações específicas na abordagem do cancro do ovário

J. Belo, A. Guimarães e T.A. Santos

## COMO SE DEFINE «DOENTE JOVEM» E «DOENTE IDOSA» EM CANCRO DO OVÁRIO?

O cancro do ovário pode ocorrer em qualquer idade – engloba diferentes subtipos histológicos, representando doenças diferentes em relação à sua biologia, patogénese e evolução clínica.

O carcinoma epitelial é o mais comum, com uma maior incidência acima dos 50 anos de idade. É um tumor que atinge preferencialmente mulheres da peri e pós-menopausa, verificando-se um aumento da sua incidência com a idade (40% dos casos acima dos 65 anos) e uma diminuição após os 80 anos.

A probabilidade de que um tumor epitelial primário seja *borderline* ou invasor numa doente com idade inferior a 40 anos é de aproximadamente uma em 10 mulheres, mas após esta idade aumenta para uma em três<sup>1</sup>.

Menos de 1% dos tumores epiteliais malignos ocorre antes dos 21 anos. Neste grupo etário 2/3 das neoplasias malignas são tumores das células germinativas.

## DOENTES JOVENS: É POSSÍVEL A PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE?

O tratamento clássico das mulheres com cancro do ovário inclui a histerectomia (HT) total com anexectomia bilateral com a consequente perda da fertilidade futura. No entanto, em doentes adequadamente selecionadas (e que aceitem vigilância rigorosa) pode ser considerada uma cirurgia menos radical com conservação do útero e do ovário contralateral. A remoção do ovário

após a gravidez não parece ser necessária<sup>2</sup>. As mulheres submetidas a cirurgia conservadora por tumores do ovário iniciais apresentam taxas de recidiva de 5-29% e sobrevivência aos cinco anos de 83-100%<sup>3</sup>. Os tumores *borderline* do ovário têm habitualmente bom prognóstico pelo que a cirurgia conservadora e preservadora da fertilidade está preconizada apesar do risco de recidiva ser um pouco superior ao que se verifica com o tratamento radical (5-15 vs. 0-5%) mas sem impacto na sobrevivência destas doentes<sup>3</sup>.

Depois da quimioterapia as doentes devem aguardar pelo menos seis meses antes de tentar uma gravidez dado o efeito dos fármacos citotóxicos nos ovócitos<sup>4</sup>.

## QUANDO SE DEVE DISCUTIR A POSSIBILIDADE DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM DOENTES JOVENS COM CANCRO DO OVÁRIO?

Existindo vários subtipos histológicos de cancro do ovário com prognósticos diferentes a possibilidade de realização de uma cirurgia conservadora ou mesmo de procedimentos de estimulação ovárica para criopreservação de ovócitos deve ser analisada caso a caso. Os tumores malignos de células germinativas representam o grupo mais frequente de tumores não-epiteliais malignos do ovário que ocorrem em mulheres muito jovens (menos de 20 anos) devendo proceder-se à anexectomia bilateral de início, se surgem num contexto de disgenesia gonadal ou secundariamente nos casos de teratomas imaturos quando persistem lesões ováricas

após a quimioterapia<sup>5</sup>. Estas neoplasias são frequentemente unilaterais e têm normalmente bom prognóstico e boa resposta à quimioterapia pelo que a realização de anexectomia unilateral deve ser considerada se existir desejo de fertilidade.

Nas mulheres jovens portadoras de tumores epiteliais malignos no estágio FIGO IA, grau 1 e 2, serosos, mucinosos ou endometrióides submetidas a cirurgia de estadiamento completa com desejo de fertilidade pode optar-se pela terapêutica conservadora e poupadora da fertilidade. Nos tumores unilaterais IC, grau 1 a indicação de terapêutica conservadora é ainda controversa<sup>3,6</sup>. Nas situações em que esteja indicada quimioterapia adjuvante deve discutir-se com a doente a possibilidade de preservação da fertilidade através da criopreservação de ovócitos. A estimulação ovárica pode ser proposta nas doentes portadoras de tumores *borderline* do ovário em estágio I<sup>7</sup>. As portadoras de mutações *BRCA1/2* que desenvolvem cancro do ovário podem ser submetidas a criopreservação de ovócitos para preservação da fertilidade com eventual realização de diagnóstico genético pré-implantação para seleção dos embriões não portadores da mutação, estando contraindicada a criopreservação de tecido ovárico pelos riscos inerentes ao desenvolvimento de cancro após a sua reimplantação<sup>3</sup>.

### AS DOENTES IDOSAS DEVEM SER OPERADAS DE FORMA DIFERENTE?

A cirurgia continua a ter um papel primordial no tratamento do cancro epitelial do ovário. A taxa de morbilidade/mortalidade altera consoante a idade, tendo sido considerada como fator prognóstico independente em vários estudos, sendo a doença residual, a idade e *performance status* (PS) os principais fatores que influenciam a recuperação.

A sobrevivência da doente está relacionada com o sucesso da cirurgia primária. Atualmente, como previamente referido, considera-se ótima quando não apresenta doença residual visível.

Mulheres com idade superior a 69 anos apresentam um baixo nível de sobrevivência comparativamente às mais jovens, mesmo após a correção para estágio, doença residual e PS<sup>8</sup>.

O sucesso da cirurgia passa por uma avaliação completa e minuciosa, por uma cuidadosa

preparação pré-operatória e tratamento no pós-operatório. A anamnese e o exame clínico pré-operatório completos diminuem os riscos da cirurgia, devendo incluir avaliação cuidada de comorbilidades que possam ser agravadas pela cirurgia ou pela anestesia. Sabendo que o prognóstico da doença está associado à boa conduta cirúrgica, será importante equilibrar a doente no sentido da redução de risco operatório e das complicações pós-operatórias.

O objetivo primeiro do cirurgião é tratar a doente, prolongando a sobrevivência livre de recorrência, e isso está em correspondência direta com a boa conduta cirúrgica, ou seja de máximo esforço cirúrgico.

Nem sempre é possível prever a resposta ao tratamento de cada doente ou quanto esta irá beneficiar com a cirurgia, mas a morbilidade associada a cada tratamento deve ser considerada nas decisões a tomar, ponderando riscos e benefícios da cirurgia. A idade não será o fator determinante na decisão da extensão da cirurgia.

Em relação à cirurgia da recorrência do cancro do ovário, não é razoável pensar como objetivo final conseguir a cura. O papel do clínico é escolher entre esquemas de tratamentos mais consentâneos com o prolongar a vida com melhor qualidade e mínima morbilidade.

### AS DOENTES IDOSAS DEVEM FAZER TRATAMENTO SISTÊMICO DIFERENTE<sup>9</sup>?

Parece haver um consenso na literatura internacional de que as doentes idosas com carcinoma do ovário são subtratadas. No entanto esta noção de subtratamento terá mais a ver com a agressividade cirúrgica e com a preparação anestésica do que com o tratamento de quimioterapia adjuvante. A definição de doente idosa depende das séries analisadas e varia desde um limite mínimo de 65 até um limite inferior de 75 anos noutras séries. Este dado é muito importante porque o PS e o estado de reserva biológica de órgão é muito diferente para uma mulher de 65 ou de 75 anos. Mais do que a idade cronológica da doente interessará a idade biológica que poderá ser avaliada quer através de inquéritos de *self assessment* geriátricos, quer através da capacidade de ultrapassar a toxicidade induzida pelos



ciclos iniciais de quimioterapia. Para uma doente no limite inferior da definição de idade idosa, o risco de complicações com a terapêutica *standard* será muito semelhante à de doentes mais novas, enquanto uma doente com 75 ou 80 anos terá um perfil de toxicidades muito diferente. Como tal, a recomendação seria de tratar as doentes mais novas e em fase de tratamento primário, com *full dose* de terapêutica dupla. Para as doentes com PS mais elevados e idades mais avançadas a monoterapia, nomeadamente com carboplatina, pode ser uma opção mais adequada. No contexto de doença metastática ou na recidiva a escolha de terapêutica depende dos fármacos disponíveis, da sua eficácia na palição de sintomas e da reserva de órgão da doente. O ajuste da sequência de drogas far-se-á através das monoterapias com platinos nas doentes sensíveis e das monoterapias com gemcitabina, topotecano, doxorubicina lipossômica peguilada, taxanos e etoposido nas doentes platino-resistentes.

### **IMPACTO DOS TRATAMENTOS DO CANCRO DO OVÁRIO NO REGRESSO DAS DOENTES À VIDA ATIVA: SEQUELAS DA CIRURGIA**

A melhoria das técnicas cirúrgicas e anestésicas reduziram os riscos da cirurgia oncológica. No entanto, a recuperação física e emocional deste tipo de cirurgia demora algum tempo.

A disseminação do cancro de ovário na superfície peritoneal pode implicar a necessidade de procedimentos cirúrgicos mais radicais, como por exemplo nas ansas intestinais, bexiga, reto e estruturas extrapélvicas, como baço, fígado e diafragma, para a obtenção de uma citorredução ótima ou satisfatória. Este tipo de intervenção origina mais comorbilidade e riscos no pós-operatório.

As cirurgias do aparelho digestivo, nomeadamente colostomias são por vezes necessárias em situação de doença avançada.

O tempo de recuperação é muito individualizado mas após uma grande cirurgia é natural a doente sentir-se vulnerável e com cansaço fácil, apresentar anorexia, intolerância alimentar, dificuldade na digestão, obstipação e em alguns casos, dor crónica.

Problemas cognitivos, tais como a dificuldade de concentração ou perda de memória e a preocupação com a imagem física, pela presença de

uma longa cicatriz abdominal, podem trazer sequelas emocionais.

Após as primeiras seis semanas da cirurgia, a doente poderia gradualmente voltar à atividade normal. No entanto, o tratamento do cancro do ovário é habitualmente complementado com quimioterapia, prolongando o tempo de recuperação.

No caso das mulheres pré-menopáusicas, as consequências tardias da ooforectomia bilateral provocam frequentemente um início repentino dos sintomas da menopausa, devido à interrupção da produção hormonal ovárica. Afrontamentos alterações do humor e secura vaginal podem ser sintomas particularmente graves, nestas circunstâncias clínicas. Verificou-se, também, um aumento do risco cardiovascular e osteoporose relacionado com as mudanças dos níveis hormonais. Pode ainda, verificar-se diminuição da libido, e eventual dispareunia, com graves repercussões a nível da vida sexual.

### **IMPACTO DOS TRATAMENTOS DO CANCRO DO OVÁRIO NO REGRESSO DAS DOENTES À VIDA ATIVA: SEQUELAS DO TRATAMENTO SISTÊMICO**

O impacto a médio e a longo prazo dos tratamentos do carcinoma do ovário embora semelhantes aos de outras patologias mais frequentes como o carcinoma da mama, são de intensidade e de grau de potenciais complicações muito diferentes. O retorno das doentes à vida ativa prende-se com várias vertentes psicofisiológicas, incluindo as decorrentes da toxicidade de órgão objetiva, secundária ao uso de citostáticos. As toxicidades mais relevantes são a neuropatia periférica, a redução da acuidade visual e auditiva, o aumento do peso, a fadiga induzida pelos tratamentos e da fotossensibilidade que limita uma progressiva readaptação das doentes à vida ativa. A estes fatores, associam-se uma maior suscetibilidade a processos infecciosos e a fadiga decorrente de meses de tratamento.

No caso das mulheres em pré-menopausa acresce a menopausa iatrogénica provocada pela cirurgia, não se podendo excluir a contribuição da quimioterapia sistémica na perturbação da mineralização óssea. Em todas as doentes a alteração da autoimagem pelo aumento do peso e pela alopecia iatrogénica contribui para dificultar

o regresso à vida ativa. Outra toxicidade específica é a alteração dos leitos unguais decorrente do tratamento com taxanos. Além de esteticamente agressiva, esta situação é incapacitante, sendo fonte de mal-estar dada a incapacidade de utilização adequada das extremidades, atingidas durante vários meses após termino da quimioterapia.

Aos fatores já descritos, associam-se outros predominantemente do foro psicológico como a incapacidade para aceitar uma incompleta recuperação do estado de saúde existente previamente ao início do processo patológico, bem como a depressão e a disfunção cognitiva decorrente relacionadas com o designado «*chemobrain*». Todos estes fenómenos que se enxertam em personalidades muitas vezes já previamente fragilizadas, concorrem para um retorno laboral muitas vezes difícil e que por tal se deseja gradual e progressivo no sentido de minimizar as probabilidades de completa incapacidade de readaptação laboral efetiva<sup>10</sup>.

O estádio inicial dos casos de carcinoma do ovário é normalmente avançado, o que vai ditar um agravamento do prognóstico com reflexo no perfil psicológico das doentes submetidas a quimioterapia sistémica e conseqüentemente, no seu retorno à vida profissional.

### **COMO SE DEVE FAZER A VIGILÂNCIA DESTAS DOENTES APÓS A TERAPÊUTICA PRIMÁRIA ESTAR CONCLUÍDA?**

Nenhum outro tema gera mais controvérsia e ocasiona maior antagonismo de posições do que a utilização dos marcadores tumorais, nomeadamente o CA 125, no seguimento das doentes após terapêutica adjuvante para carcinoma do ovário. Embora uma subida do CA 125 no contexto de uma doença em remissão clínica possa ser altamente preditivo de recidiva (tempo médio para desenvolvimento de sintomas ou de doença radiológica mensurável será de três a seis meses), não existe evidência de que o tratamento sistémico imediato com ou sem platina, seja mais eficaz do que o tratamento protelado até ao aparecimento de sintomas. Há ainda que ter em linha de conta a ansiedade gerada nas doentes pela execução de um teste determinante para a presença de tumor ainda que clinicamente invisível. A ansiedade de ter conhecimento do valor do CA

125 torna-se crescente com cada consulta, resultando numa situação descrita por alguns autores como a «dependência do CA 125». Tendo em conta que o carcinoma do ovário recidivado após a quimioterapia primária é incurável, a seleção do tratamento de quimioterapia deve pautar-se por uma ponderação entre a maior eficácia antitumoral e um perfil de efeitos laterais menos agressivo, tendo em linha de conta o grupo etário a que se destina. É consenso geral que valores elevados de marcador tumoral numa doente sintomática devem ser tratados. O tratamento de doentes assintomáticas com recidiva já não é alvo de decisão consensual e o tratamento de doentes com uma recidiva isolada de marcadores tumorais parece não ter indicação para ser iniciado<sup>11</sup>.

### **APOIO PSICOSSOCIAL EM DOENTES COM CARCINOMA DO OVÁRIO<sup>12-14</sup>**

O apoio necessário para as doentes não se encontra formalizado como acontece por exemplo para as doentes com carcinoma da mama. Existe contudo uma série de apoios clínicos, psicológicos, organizativos, provenientes de associações de doentes, institucionais (Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados (<http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/>) ou particulares (<http://www.gep.msess.gov.pt/estudos/cartasocial.php>), ligados a autarquias ou associações locais que podem ser ativados independentemente do recurso dos insubstituíveis apoios emocionais prestados por familiares e amigos. Paralelamente algumas associações de doentes não especificamente com patologia maligna do ovário, prestam igualmente cuidados e apoio às doentes ginecológicas<sup>15,16</sup>.

Uma nova vertente dos cuidados psicossociais decorre da generalização dos testes genéticos para a suscetibilidade aumentada de carcinoma da mama e de ovário. Dadas as notícias que vieram a lume recentemente sobre as cirurgias profiláticas em nomes bem conhecidos do público, bem como o início de ensaios clínicos dirigidos especificamente a doentes com alterações genéticas específicas que conferem aumento de suscetibilidade a estas neoplasias, prevê-se um aumento exponencial das solicitações de doentes, familiares e portadores assintomáticos às clínicas de risco oncológico familiar.

## É POSSÍVEL, NA PRÁTICA CLÍNICA, A PROMOÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA?

A qualidade de vida é um conceito simples mas com uma avaliação complexa, baseada em percepções subjetivas, experiências e expectativas das pessoas que a expressam<sup>17</sup>.

O carcinoma epitelial do ovário é o mais fatal dos câncros ginecológicos, observando-se uma sobrevivência de cerca de 43% aos cinco anos e 33% aos 10 anos<sup>18</sup>.

O diagnóstico de cancro condiciona uma variedade de problemas emocionais e físicos. Aprender a viver com a doença e o desejo de sobrevivência, proporciona que esse seja um momento especial para sensibilizar a mulher da importância da adoção de estilos de vida e hábitos saudáveis. Fazer escolhas de forma a manter-se saudável e dentro do possível, proporcionar o «sentir-se bem».

Neste contexto, é importante conseguir: manter um peso «normal», adotando uma dieta equilibrada e rica em vegetais, evitar o consumo de bebidas alcoólicas, abstenção tabágica e fazer exercício físico moderado. Estudos indicam que sobreviventes de cancro de ovário que mantiveram ou aumentaram a atividade física referiram uma melhoria na qualidade de vida e uma diminuição na incidência de depressão, ansiedade e angústia<sup>18</sup>.

O bem-estar psicológico está associado positivamente à capacidade de aceitar a doença, ao sentimento de esperança, ao enfrentar a doença de um modo positivo e consequentemente a uma melhor qualidade de vida.

Algumas técnicas de relaxamento, meditação e yoga, podem ajudar a aliviar a ansiedade e melhorar o humor.

Incentivar a saída e diversão e programar atividades que a doente goste, também contribui para melhorar o humor e moderar o stress, sendo essencial conseguir uma boa habilitação na gestão do stress com aumento da resiliência.

As mulheres com episódios de depressão ou ansiedade no passado, ou cujos sintomas são graves podem justificar tratamento, sendo importante a colaboração da psico-oncologia.

É boa prática clínica a preocupação com a qualidade de vida da doente oncológica,

transmitindo a mensagem de que «há vida para além do cancro».

## BIBLIOGRAFIA

1. Berek JS. Ovary cancer. In: Berek JS, Novak's Gynecology. Thirteenth edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2002;1163-233.
2. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. International Journal of Gynecological Cancer. Official Journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(5):951-63. doi:10.1097/GC.0b013e31821bec6b
3. Lambertini M, Ginsburg ES, Partridge AH. Update on fertility preservation in young women undergoing breast cancer and ovarian cancer therapy. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2015;27(1):98-107. doi:10.1097/GCO.0000000000000138
4. Henes M, Neis F, Krämer B, et al. Possibilities of Fertility Preservation in Young Patients with Ovarian Cancer. 2014; 1-4.
5. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. International Journal of Gynecological Cancer. Official Journal of the International Gynecological Cancer Society 2011;21(5):951-63. doi:10.1097/GC.0b013e31821bec6b
6. Huber D, Cimorelli V, Usel M, Bouchardy C, Rapiti E, Pignat P. How many ovarian cancer patients are eligible for fertility-sparing surgery? European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. 2013;170(1):270-4. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.06.039
7. Denschlag D, Von Wolff M, Amant F, et al. Clinical recommendation on fertility preservation in borderline ovarian neoplasm: Ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery. Gynecologic and Obstetric Investigation. 2010;70(3):160-5. doi:10.1159/000316264
8. Pickel H. Prognostic factors in ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 8-12
9. Johnson SJ, Sorg RA, Borker RD, Duh MS. Chemotherapy Treatment Patterns in Elderly Patients Initially Diagnosed With Advanced Ovarian Cancer. Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer. 2012;5(2):67-77.
10. <http://www.cancer.org/treatment/survivorshipduringandaftertreatment/stayingactive/workingduringandafter treatment/returning-to-work-after-cancer-treatment>
11. Hopkins ML, Coyle D, Le T, Fung MF, Wells G. Cancer Antigen 125 in Ovarian Cancer Surveillance: A Decision Analysis Model. Current Oncology. Curr Oncol. 2007;14(5): 167-72.
12. <http://www.ipolisboa.min-saude.pt/Default.aspx?Tag=CONTENT&ContentId=1478>
13. <https://sites.google.com/site/ipoportogenetica/consulta>
14. <http://www.croc.min-saude.pt/>
15. <http://www.apamcm.org/>
16. [www.ligacontracancro.pt](http://www.ligacontracancro.pt).
17. Silva CHD, Derchain SFM. Qualidade de vida em mulheres com câncer ginecológico: uma revisão da literatura. Revista Brasileira de Cancerologia. 2006;52(1):33-47.
18. Duska L. Overview of the approach to survivors of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal carcinomas. UpToDate. 2015. (consult. 11/06/2015). <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-approach-to-survivors-of-epithelial-ovarian-fallopian-tube-or-peritoneal-carcinomas>

# Cancro do ovário hereditário

M. Teixeira, P. Machado e A. Luís

## COMO SE IDENTIFICAM MULHERES EM RISCO DE CANCRO DO OVÁRIO HEREDITÁRIO?

Os testes genéticos de cancro hereditário não são adequados para a população em geral, havendo critérios de elegibilidade estabelecidos para garantir uma abordagem coerente e equitativa. O primeiro passo é avaliar a probabilidade de estarmos em presença de um doente e família com predisposição hereditária, tendo em conta a história pessoal e familiar de cancro, dando particular ênfase à existência de neoplasias associadas com determinadas síndromes hereditárias bem estabelecidas, especialmente se diagnosticadas em idade mais jovem do que é habitual na população em geral. Caso a doente e/ou a família preencha os critérios estabelecidos (ver página seguinte), deverá ser referenciada para aconselhamento genético para que lhe seja disponibilizada toda a informação necessária para a obtenção de um consentimento informado antes da eventual colheita de amostra de sangue para testes genéticos de predisposição hereditária para cancro.

O aconselhamento genético tem como objetivos rever em detalhe a história familiar (dando especial atenção a quem já tenha sofrido de cancro e em que idade), ajudar com a recolha de registos médicos pertinentes, explicar as diferenças entre cancros esporádicos e cancros hereditários, interpretar o padrão de cancro na história familiar, discutir a possibilidade de realizar testes genéticos e, se tal estiver indicado, quem é o melhor caso índice da família, rever o procedimento de um teste genético, caso esteja disponível,

incluindo os resultados possíveis. Deve ser discutido o potencial impacto na dinâmica familiar e outros riscos, benefícios e limitações (nomeadamente questões psicológicas, legais e sociais) e ainda informar sobre as recomendações atuais para o rastreio e/ou prevenção de cancros para os quais o consultante possa ter um risco mais elevado.

Na maioria das situações, a confirmação da existência de predisposição hereditária para cancro requer a realização de um teste genético para um ou mais genes, sendo que a identificação de uma mutação patogénica no caso índice permite o diagnóstico molecular da síndrome hereditária para a qual existia suspeita clínica, bem como o teste de portador (preditivo ou pré-sintomático) nos familiares em risco.

## QUAIS OS GENES ASSOCIADOS A CANCRO DO OVÁRIO HEREDITÁRIO?

Os principais genes associados ao cancro do ovário hereditário são o *BRCA1* e o *BRCA2*, estando a existência de mutações patogénicas nestes genes associadas à síndrome de cancro da mama/ovário hereditário<sup>1,2</sup>. Mutações germinativas que alteram a função do gene *BRCA1* conferem um risco cumulativo de 40-50% ao longo da vida para cancro do ovário (mais frequentemente carcinoma seroso, mas também de outros carcinomas não mucinosos), sendo o risco cerca de metade para as mutações patogénicas no gene *BRCA2*<sup>1,2</sup>. Causas mais raras de predisposição hereditária para tumores do ovário são as mutações nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* na

síndrome de Lynch (risco de cerca de 10% para cancro do ovário, sendo 85% dos casos do tipo de células claras e em 10% do tipo endometrióide), no gene *STK11/LKB1* na síndrome de Peutz-Jeghers (risco de 18-21%, principalmente para tumores dos cordões sexuais e tumores das células de Sertoli), no gene *PTCH1* na síndrome de Gorlin (2-25% de risco para fibromas do ovário) e no gene *SMARCA4* para carcinoma de pequenas células do ovário do tipo hipercalemico<sup>1-3</sup>. Mutações germinativas nos genes *BRIP1*, *RAD51C* e *RAD51D* estão também associadas a risco elevado para cancro do ovário com relevância clínica<sup>2</sup>.

### **O RASTREIO DE CANCRO DO OVÁRIO GENÉTICO DEVE SER ALARGADO A TODAS AS MULHERES?**

Embora mutações germinativas nos genes que predis põem para cancro do ovário sejam relativamente raras na população em geral, elas são responsáveis por 10-20% de todos os casos de cancro do ovário. Dadas as implicações para a prevenção e tratamento dos doentes e dos seus familiares, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda que todas as mulheres com cancro do ovário epitelial, entre outros critérios, devem ser referenciadas para avaliação personalizada do risco, aconselhamento genético e eventualmente teste genético<sup>2</sup>. Uma vez que o cancro do ovário faz parte de várias síndromes hereditárias de predisposição para cancro, a avaliação no âmbito do aconselhamento genético permitirá definir a indicação para a realização de teste genético e os genes a testar. A probabilidade de identificação de uma mutação patogénica dependerá da história pessoal e familiar de cancro (incluindo o tipo histológico), da idade de diagnóstico e do número de familiares do sexo feminino não afetadas<sup>2</sup>, devendo esta avaliação clínica determinar se está ou não indicado o estudo genético. Por outro lado, sempre que o clínico ponderar a utilização de inibidores das poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), poderá realizar-se a pesquisa de mutações *BRCA1/BRCA2* no tumor para se detetarem mutações somáticas para além de mutações germinativas<sup>4</sup>, já que há evidência de que ambas são preditivas de resposta a esta terapia dirigida.

### **QUAIS OS RESULTADOS POSSÍVEIS NA ANÁLISE DE UMA DOENTE QUE FEZ RASTREIO GENÉTICO?**

O rastreio genético é realizado através do teste de índice, que normalmente é realizado ao indivíduo afetado no qual é mais provável que seja encontrada a mutação familiar, caso ela exista. O teste de índice envolve geralmente testar gene(s) inteiro(s), no sentido de tentar identificar uma mutação que interfira com a função do próprio gene. Se for identificada uma mutação patogénica (ou seja, nos casos em que existam dados suficientes para afirmar que uma mutação altera a função do gene de modo significativo), a síndrome de cancro hereditário é confirmada e podem realizar-se testes de portador aos restantes membros da família, sendo que os filhos ou irmãos do caso índice na maioria das situações têm 50% de hipóteses de ter herdado a mesma mutação. Se não for identificada uma mutação, a existência de cancro hereditário não está completamente descartada, já que é possível que exista uma mutação que não seja detetável com a tecnologia atual ou um outro gene mutado na família, não estando disponível teste de portador aos familiares. Por último, podem encontrar-se variantes de significado desconhecido, situação em que não se confirma, mas também não se exclui, a presença de predisposição hereditária na família, sendo necessários estudos adicionais (de segregação ou funcionais) para tentar obter evidência conclusiva de patogenicidade ou benignidade.

Quando uma mutação patogénica é identificada, fica disponível aos familiares adultos o teste de portador para essa mutação específica, que pode ter apenas dois resultados: portador da mutação familiar, tendo herdado o risco elevado para desenvolver tipos de cancro específicos, ou não portador da mutação familiar, situação em que o indivíduo não herdou o risco elevado e apresenta o mesmo risco da população em geral.

### **O RASTREIO DE PAINÉIS MULTIGÉNICOS TÊM INDICAÇÃO EM CANCRO DO OVÁRIO?**

Além de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, a principal causa do cancro do ovário hereditário,

mutações noutros genes também podem estar associadas a um aumento de risco deste tipo de cancro, como é o caso, entre outros, dos genes de reparação implicados na síndrome de Lynch. Recentemente, novos genes de suscetibilidades para cancro do ovário têm sido identificados, como por exemplo o *RAD51C*, *RAD51D*, e *BRIP1*. Adicionalmente, foi verificado que muitos dos genes da via da Anemia de Fanconi (*FA/BRCA*), previamente identificados no cancro da mama, estavam mutados em algumas mulheres com cancro do ovário. Até à data, os genes cujas mutações têm sido mais frequentemente associadas ao cancro do ovário epitelial hereditário são: *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *BARD1*, *CHEK2*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD50*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e *TP53*<sup>5,6</sup>. Mutações no gene *STK11* foram associadas a tumores dos cordões sexuais e tumores das células de Sertoli, no gene *PTCH1* a fibromas do ovário e no gene *SMARCA4* a carcinoma de pequenas células do ovário do tipo hipercalcémico. É importante salientar, que mutações noutros genes que não *BRCA1* e *BRCA2*, são individualmente raras, contudo agrupadas podem representar uma proporção significativa de casos.

Tendo em conta o recente desenvolvimento de tecnologias de alto rendimento, como a sequenciação de nova geração, torna-se agora viável (baixo custo, elevada qualidade e rapidez) o estudo de painéis multigénicos. Os estudos a decorrer permitirão definir mais claramente a relevância, aplicabilidade e benefício clínico do rastreio de mutações nos genes mais recentemente identificados como de suscetibilidade para o cancro do ovário hereditário.

Allison Kurian, do *Stanford University Cancer Institute* (SCI), apresentou na reunião anual da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2016, um estudo onde incluíram cerca de 96.000 mulheres que foram testadas para um painel de 25 genes relacionados com cancro hereditário. Foram detetadas mutações em 7% das doentes, das quais 44% nos genes *BRCA1/2* e 56% noutros genes. Foi observada uma associação significativa com história pessoal de cancro do ovário nos seguintes 11 genes: *STK11*, *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *BRIP1*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN* e *ATM*.

Num outro estudo, Susan Ramus, et al. testaram cerca de 3.000 mulheres com cancro do

ovário epitelial para mutações germinais dos genes *BRIP1*, *BARD1*, *PALB2* e *NBN*. Apenas no gene *BRIP1* verificaram um aumento da frequência de mutações patogénicas face ao grupo de controlo<sup>7</sup>. Paralelamente, verificaram que os genes *RAD51C* e *RAD51D* se confirmavam como genes de suscetibilidade para cancro do ovário<sup>8</sup>. Tanto o gene *BRIP1*, como os *RAD51C* e *RAD51D* conferem um risco moderado para cancro do ovário.

Entretanto, as *guidelines* relativas ao cancro da mama/ovário hereditário da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) foram também revistas em 2016, tendo em consideração a utilização de painéis multigénicos, com recomendações relacionadas sobretudo com a inclusão de genes de risco moderado. Para muitos destes genes a informação/conhecimento atual ainda é limitada e a deteção de variantes de significado clínico desconhecido é cada vez mais frequente. Por estas e outras razões, o rastreio multigénico, idealmente, só deverá ser oferecido no contexto de equipas especializadas para o aconselhamento pré e pós-teste<sup>9</sup>.

### COMO SE PREVINE O CANCRO DO OVÁRIO GENÉTICO?

As mutações germinais nos genes *BRCA* são responsáveis pela maioria do cancro do ovário genético. Neste contexto, a prevenção inclui vigilância, salpingo-ooforectomia profilática (SOP) e quimioprevenção.

A vigilância inclui realização de observação ginecológica, ecografia pélvica e endovaginal e CA 125 sérico. Não é consensual a idade de início e sua periodicidade e não está comprovado o seu benefício na redução da mortalidade por cancro do ovário. Associa-se a um número elevado de falsos positivos e a proporção de cancros do intervalo detetados durante a vigilância é elevada, a maioria em estádios avançados.

A SOP é a estratégia de prevenção mais eficaz. Associa-se a redução de risco de cancro ginecológico associado a mutação *BRCA* de 80-96%, redução de risco de cancro da mama em cerca de 50% e redução da mortalidade específica e global. Domchek, et al. e Finch, et al. confirmaram em estudos prospetivos, uma redução de mortalidade global de 60 e 77% respetivamente<sup>10,11</sup>. Durante o procedimento existe a possibilidade de



deteção de cancro oculto (os estudos mostram uma prevalência de 2,6 a 4,4%).

Deve ser esclarecido o risco cirúrgico, persistência de risco de cancro do peritoneu (risco cumulativo entre 1 e 4,3%), indução de menopausa precoce e eventual necessidade de terapêutica hormonal de substituição. Recomenda-se a SOP a partir dos 35-40 anos e após completar descendência mas esta recomendação pode ser individualizada atendendo à idade de diagnóstico de cancro do ovário na família ou ao tipo de mutação (a mutação *BRCA2* associa-se a um menor risco de cancro do ovário e a idade de diagnóstico mais tardia).

Dado que o cancro ginecológico associado a mutação *BRCA* pode ter origem na porção distal das trompas de Falópio, a fimbriectomia tem sido sugerida como uma estratégia de redução de risco, oferecendo um adiar da menopausa cirúrgica. Este procedimento é investigacional não devendo ser recomendado como atitude definitiva de redução de risco nas portadoras *BRCA1/2*.

A quimioprevenção com anticontraçtivos orais (ACO) de baixa dosagem reduzem o risco de cancro do ovário nas portadoras de mutação *BRCA* em 44-60%. Existe uma correlação forte entre a duração de ACO e o grau de proteção de cancro do ovário. Embora alguns estudos tenham mostrado um aumento de risco de cancro da mama com o uso de ACO, esta associação permanece controversa.

## **EXISTE TRATAMENTO ESPECÍFICO PARA O CANCRO DO OVÁRIO GENÉTICO?**

O cancro do ovário associado a mutação *BRCA* quando comparado com o cancro do ovário esporádico associa-se a taxas de resposta mais elevadas e aumento da sobrevivência global. A maior sensibilidade à quimioterapia sobretudo aos sais de platina pode explicar o melhor prognóstico.

As células com mutação *BRCA*, com défice da reparação do ADN por recombinação homóloga, são alvos ideais para inibidores da PARP, fármacos desenvolvidos segundo o conceito de letalidade sintética.

O olaparib é um inibidor PARP estudado em vários ensaios de fase II. Alguns estudos incluíram exclusivamente doentes com mutação *BRCA* e

verificam-se respostas em doença platino sensível e platino resistente; nos ensaios que incluíram doentes com cancro do ovário de alto grau, o *status* de mutação *BRCA* assume um valor preditivo de resposta ao olaparib. Os dois ensaios que avaliam terapêutica de manutenção com olaparib documentam um benefício da sobrevivência livre de progressão no braço do olaparib (Ledermann, et al., HR 0,18; (0,11-0,31);  $p < 0,00001$  e Oza, et al. HR 0,21 (0,08-0,55);  $p = 0,0015$ )<sup>12</sup>.

O olaparib foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) em Outubro de 2014 na seguinte indicação: monoterapia como tratamento de manutenção em doentes com cancro do ovário platino sensível recorrente, com mutação *BRCA*, após resposta a tratamento com quimioterapia baseada em sais de platina.

Outros inibidores da PARP estão em estudo em ensaios de fase II e III (veliparib, rucaparib, niraparib, BMN 673) em monoterapia ou em associação com quimioterapia, antiangiogénicos ou com inibidores da PI3K.

## **EXISTEM FATORES MODIFICADORES DA PENETRÂNCIA *BRCA1* E *BRCA2*?**

Mutações patogénicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* conferem alto risco de cancro da mama e ovário. Todavia, o risco não é igual em todos os portadores de mutações nestes genes, podendo variar consoante diversos fatores, entre eles, o tipo de cancro, a idade em que surge e a localização da mutação *BRCA1/2*<sup>13,14</sup>. Esta variabilidade na penetrância (penetrância: proporção de indivíduos portadores de uma mutação em que se manifestará a doença) levantou a hipótese de que outros fatores genéticos e/ou não genéticos possam modificar o risco de cancro nos portadores *BRCA1/2*. Um crescente número de estudos nesta área tem vindo a contribuir para a identificação de novos fatores.

## **Localização das mutações *BRCA1/2***

Através de estudos de correlação genótipo-fenótipo, tem-se verificado que diferentes localizações das mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, podem estar associadas a diferentes riscos. Sabe-se que o risco de cancro do ovário é consideravelmente

superior em portadores de mutação *BRCA1*, comparativamente com portadores *BRCA2* (16-68% e 11-27%, respetivamente)<sup>13,14</sup>. Recentemente, Rebbeck, et al., através da análise de mais de 32.000 portadores *BRCA*, observaram que mutações localizadas em determinadas regiões destes genes (*BRCA1*: c.1380 a c.4062; *BRCA2*: c.3249 a c.5681) parecem conferir um risco aumentado de cancro do ovário [*Ovarian Cancer Cluster Region* (OCCR)]. Apesar de se localizarem no exão 11, estas regiões diferem ligeiramente das descritas previamente e para além destas duas regiões, foi ainda identificada uma região adicional no gene *BRCA2* (c.6645 a c.7471)<sup>14</sup>.

### Modificadores genéticos

Até à data, os maiores estudos sobre fatores genéticos modificadores do risco de cancro ovário, são provenientes do *Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2* (CIMBA), uma enorme colaboração internacional estabelecida em 2005, reunindo informação de mais de 15.000 portadores *BRCA1* e 10.000 portadores *BRCA2*, com respetivos genótipos/fenótipos. Utilizando abordagens mais direcionadas (genes candidatos) ou *Genome-Wide Association Studies* (GWAS), este consórcio tem identificado diversos *loci* associados a diferentes riscos de cancro do ovário (aumentado ou diminuído). Presentemente, os principais fatores genéticos modificadores do risco de cancro do ovário, incluem os *loci* indicados na tabela 1.

Mais recentemente, Kuchenbaecker, et al. do CIMBA identificaram seis novos *loci* de susceptibilidade para cancro do ovário: 1p36, 1p34.3, 4q26, 6p22.1, 9q34.2 e 17q11.2<sup>15</sup>.

O risco conferido por estes *single nucleotide polymorphisms* (SNP) e outros modificadores genéticos, são todos relativamente baixos, mas se forem tomados em conta de uma forma global, poderão ter um impacto significativo no risco de cancro nos portadores de mutação *BRCA1/2*, e consequentemente uma futura aplicabilidade clínica.

### Modificadores ambientais, hormonais e reprodutivos

Outros estudos têm avaliado fatores ambientais/estilo de vida, hormonais e reprodutivos,

**Tabela 1.** Modificadores genéticos do risco de cancro do ovário

Portadores <i>BRCA1</i>		Portadores <i>BRCA2</i>	
Cromossoma	SNP	Cromossoma	SNP
2q33	D302H	2q31	rs717852
2q36.3	rs1801278	2q36.3	rs1801278
2q36.3	rs13306465	3q25.31	rs2665390
3q25.31	rs2665390	8q24	rs10088218
4q32.3	rs4691139	9p22.2	rs3814113
8q24	rs10088218	17q21.31	rs17631303
9p22.2	rs3814113	17q21.32	rs9303542
17q21.31	rs17631303	19p13.1	rs8170
19p13.1	rs8170	19p13.1	rs6739200
19p13.1	rs6739200		

como modificadores do risco em portadores *BRCA1/2*, associando o número de filhos, o uso de contraceptivos orais, a laqueação de trompas e a anexectomia bilateral, a uma redução do risco de cancro do ovário<sup>13</sup>.

Existe consenso relativamente à existência de fatores modificadores da penetrância em portadores de mutação *BRCA1* e *BRCA2*, sendo que a aplicabilidade deste conhecimento na gestão do risco daqueles portadores, atualmente, apenas é consensual no que respeita à cirurgia preventiva.

### A TERAPÊUTICA DE SUBSTITUIÇÃO HORMONAL ESTÁ INDICADA APÓS ANEXECTOMIA PROFILÁTICA?

A menopausa induzida cirurgicamente provoca uma redução abrupta dos valores do estradiol, progesterona e testosterona acompanhada por um aumento das gonadotrofinas. A realização de SOP antes da idade da menopausa fisiológica pode resultar no aparecimento de sintomas (afrontamentos e suores noturnos, dispareunia, secura vaginal, disfunção sexual, alterações do sono), comprometendo a qualidade de vida e pode associar-se a potenciais consequências a



longo prazo: risco aumentado de osteopenia e osteoporose, doença cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico e alterações cognitivas.

A terapêutica hormonal de substituição (THS) pode ser considerada, na dose mínima eficaz, por um curto período de tempo e até à idade da menopausa fisiológica (50 anos) para reduzir a sintomatologia da deficiência estrogénica prematura. Na ausência de histerectomia (HT) está indicada terapêutica combinada com estrogénios e progestagénios.

Em estudos realizados na população em geral, a THS foi associada a risco de cancro da mama, sendo esse risco superior com a combinação de estrogénios e progestagénios. Embora sejam escassos os estudos nas portadoras de mutação *BRCA*, Rebbeck, et al. concluíram que o uso de THS não minimizou o benefício da SOP na redução de risco de cancro e Eisen, et al. mostraram que o uso de THS não se associa a um aumento de risco de cancro da mama em portadoras de mutação *BRCA1*<sup>16</sup>.

## **EXISTE INDICAÇÃO PARA HISTERECTOMIA, ALÉM DA ANEXECTOMIA, NA CIRURGIA PREVENTIVA DO CANCRO DO OVÁRIO GENÉTICO?**

Relativamente às portadoras de mutação *BRCA*, não existe uma indicação categórica para associar a HT à SOP e a decisão deve ser individualizada (aconselhada se existir patologia benigna uterina). Realizar HT reduz o risco de cancro do endométrio induzido pelo tamoxifeno (utilizado com tratamento adjuvante do cancro da mama ou como quimioprevenção) e simplifica a ACO, se esta for considerada, eliminando a necessidade de associar um progestagénio à terapêutica estrogénica. A HT reduz a possibilidade de cancro do endométrio papilar seroso, embora permaneça incerto se a mutação *BRCA1* aumenta o risco desta neoplasia e com este procedimento é removida a totalidade da trompa de Falópio

(região intersticial) embora o risco de carcinoma nesta localização seja negligenciável.

Realizar HT em associação à SOP aumenta a complexidade do procedimento e risco cirúrgico, custos e taxa de complicações.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Folkins AK, Longacre TA. Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology*. 2013 Jan;62(1):2-30.
2. NCCN Guidelines. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian, v1 2017. September 19<sup>th</sup> 2016. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf)
3. Witkowski L, Carrot-Zhang J, Albrecht S, et al. Germline and somatic SMARCA4 mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nat Genet*. 2014;46(5):438-43.
4. Warren RD, Mensenkamp AR, Simons M, et al. Novel BRCA1 and BRCA2 tumor test as basis for treatment decisions and referral for genetic counselling of patients with ovarian carcinomas. *Hum Mutat*. 2016; doi: 10.1002/humu.23137.
5. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):347-53.
6. The Ovarian Cancer Association Consortium (<http://apps.ccge.medschl.cam.ac.uk/consortia/ocac/>)
7. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2 and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11).
8. Song H, Dicks E, Ramus S, et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26):2901-7.
9. New NCCN Guidelines for Hereditary Breast and Ovarian Cancer, June 8th 2016.
10. Domchek SM1, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-75.
11. Finch AP1, Lubinski J1, Møller P1, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15): 1547-53.
12. Gunderson CC1, Moore KN. PARP inhibition in ovarian cancer: state of the science. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):8-10.
13. Barnes DR, Antoniou AC. Unravelling modifiers of breast and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: update on genetic modifiers. *J Intern Med*. 2012; 271(4):331-43.
14. Rebbeck T, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*. 2015;313(13):1347-61.
15. Kuchenbaecker KB, Ramus SJ, Tyrer J, et al. Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. *Nat Genet*. 2015;47(2):164-71.
16. Meaney-Delman D, Bellcross CA. Hereditary breast/ovarian cancer syndrome: a primer for obstetricians/gynecologists. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(3):475-512.

# Investigação no cancro do ovário

H. Nabais, N. Afonso e D. Pereira da Silva

## O QUE É PERTINENTE INVESTIGAR NO CANCRO DO OVÁRIO – PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO

No cancro epitelial do ovário (CO), diagnosticado em 75% dos casos, em estádios avançados e com terapêuticas de eficácia limitada, a prevenção primária e secundária são determinantes.

Na prevenção primária conhecer os fatores de risco é crucial, sendo poucos os que têm hoje uma evidência claramente demonstrada (Tabela 1)<sup>1</sup>, para além da idade, história familiar e algumas mutações genéticas.

Cerca de 5-15% dos casos de CO são hereditários, principalmente relacionados com mutações nos genes *BRCA1/2* e nos genes de reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN) (síndrome de Lynch). As novas metodologias têm permitido a identificação de outros genes associados a esta patologia, mas a sua relevância em termos de risco e a definição do seu papel na prevenção primária continuam em estudo.

O rastreio é uma área em investigação constante, não se tendo determinado benefício com nenhuma das metodologias avaliadas, na população geral.

Os principais desafios no rastreio do CO são dois. Em primeiro lugar, a janela entre o desenvolvimento da doença e a disseminação é muito estreita, limitando a oportunidade para a deteção precoce. Em segundo lugar, a especificidade tem de ser muito alta para evitar cirurgias não necessárias e as suas eventuais complicações.

O estudo *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) – Cancer Screening Trial* avaliou a determinação simples do CA 125 associado à

ecografia transvaginal (ET). Não mostrou redução na taxa de mortalidade, mas associou-se a um aumento significativo de falsos positivos.

Na perspetiva de aumentar a sensibilidade do CA 125, foi desenvolvido o *Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA)*. Este avalia as flutuações do CA 125 no tempo, a partir do valor basal, determinando um risco estimado de CO através de um modelo matemático que integra as variações do CA 125 e a idade da mulher. Por exemplo, o estudo que decorreu no Reino Unido (*United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening [UKCTOCS]*) obteve uma sensibilidade de 89,5%, especificidade de 99,8% e um valor preditivo positivo de 37,5%, mostrando que é possível detetar o CO em estádios precoces. No entanto, é necessário mais tempo de *follow-up* para demonstrar se reduz a mortalidade e não aumenta o número de cirurgias desnecessárias (falsos positivos)<sup>2</sup>.

Na população de alto risco, a fase 1 do ensaio *United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS)* avaliou a determinação anual do CA 125 e a ET, não mostrando sensibilidade para a deteção dos estádios precoces, embora aumente a taxa de cirurgias com citorredução completa. A fase 2 deste estudo (integração do score ROCA de quatro em quatro meses e ET anual) mostra uma sensibilidade entre 75-100%, especificidade de 96,1% e um valor preditivo positivo de 13%, aguardando-se dados de mortalidade<sup>3</sup>.

Os novos conhecimentos em termos da heterogeneidade e história natural do CO permitem novas linhas de investigação sobre métodos de rastreio, nomeadamente moléculas séricas

**Tabela 1.** International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Cancer Research Fund (WCRF)/ American Institute for Cancer Research (AICR) classifications

Risco aumenta (provas: suficiente ou convincente)	Pode aumentar o risco (provas: limitado ou provável)	Risco diminui (provas: suficiente ou convincente)	Pode diminuir o risco (provas: limitado ou provável)
Amianto Terapêutica hormonal compensação (somente estrogénio – 53%) Tabaco (31-49%)	Uso perineal de talco em pó (24-35%) Radiação-X, radiação gamma Adulto - IMC superior 28	Contracetivos orais (25-28%)	Aleitamento materno (24%) Vegetais não-amiláceos (não salgados ou em conserva)

IMC: índice de massa corporal.

específicas, ADN tumoral circulante, colheita de células (por exemplo, a nível cervical) para estudo de mutações, avaliação da microvascularização por ecografia, autofluorescência, avaliação de mutações de médio/baixo risco e fatores epidemiológicos.

A existir rastreio eficaz, este será provavelmente multimodal, integrando, para além de melhores testes de rastreio, a estratificação de populações com riscos diversos.

## O QUE É PERTINENTE INVESTIGAR NO CANCRO DO OVÁRIO – CIRURGIA

Sendo a cirurgia a terapêutica de primeira linha na maioria dos casos de CO, persistem algumas controvérsias.

De acordo com as *guidelines* publicadas em 2016 pela *Society of Gynecologic Oncology* (SGO) e *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), nos estádios avançados, a quimioterapia neoadjuvante com cirurgia de intervalo é uma opção quando a citorredução primária tem uma probabilidade, baixa ou razoável, de a doença residual ser inferior ou igual a 1 cm<sup>4</sup>.

No entanto, a controvérsia sobre o momento mais adequado para a cirurgia de citorredução nos estádios avançados persiste. Muitos autores continuam a considerar que a cirurgia primária seguida de quimioterapia, deve ser o tratamento padrão. A quimioterapia neoadjuvante com cirurgia de citorredução de intervalo (complementada por quimioterapia após a cirurgia) é para a maioria dos autores uma abordagem preconizada apenas nas doentes com doença irrissecável (definida

por critérios radiológicos e, eventualmente, laparoscópicos) ou quando exista uma contraindicação médica temporária à cirurgia<sup>5</sup>.

Está em curso o ensaio *Trial on Radical Upfront Surgery in Advanced Ovarian Cancer* (TRUST), que pretende estabelecer qual a melhor conduta terapêutica nos estádios avançados e quais os fatores de prognóstico, em termos de ressecabilidade e sobrevivência<sup>5</sup>.

Embora controversa, a possibilidade de nova cirurgia pode ser considerada nos casos em que a primeira intervenção não tenha sido completa. Os dados conhecidos mostram que esta situação é aceitável quando a primeira cirurgia, que deve ser de máximo esforço cirúrgico, não foi efetuada por uma equipa de ginecologia oncológica.

Também a linfadenectomia é um ponto importante de discussão. Nos estádios precoces, a linfadenectomia sistemática pélvica e para-aórtica tem um papel prognóstico, sendo necessário definir se tem significado terapêutico, e qual o número necessário de gânglios para se poder considerar um estágio N0. Nos estádios avançados também não está claro qual a melhor conduta, se a linfadenectomia sistemática ou se a citorredução das lesões macroscopicamente identificáveis, embora a maioria dos autores defenda que a primeira abordagem tem impacto positivo na sobrevivência global (SG), na taxa de recorrência e na resposta à quimioterapia<sup>6</sup>.

A cirurgia na recidiva também não é consensual, embora os ensaios mais recentes pareçam mostrar que a citorredução completa aumenta a SG e a sobrevivência livre de doença em doentes selecionados. São vários os ensaios prospetivos em curso com o objetivo de esclarecer este

ponto, como são exemplo *Descriptive Evaluation of Preoperative Selection Criteria for Operability in Recurrent Ovarian* (DESKTOP) III e *Surgery for Ovarian Cancer Recurrence* (SOCceR).

No contexto da preservação da fertilidade, a cirurgia conservadora é aceite para o estágio IA G1/2, discutindo-se a possibilidade de alargar esta abordagem para os estádios IA G3 e alguns IC<sup>7</sup>. Se nesta abordagem estiver indicada quimioterapia adjuvante, está por determinar qual a melhor forma de proceder à proteção da função ovárica (por exemplo, os análogos GnRh e os inibidores específicos da apoptose dos oócitos) e à preservação de material genético (criopreservação de oócitos, de embriões e de tecido ovárico, e transplantação de tecido ovárico).

### O QUE É PERTINENTE INVESTIGAR NO CANCRO DO OVÁRIO? TRATAMENTO SISTÊMICO

O tratamento sistémico do CO envolve citotóxicos convencionais eventualmente associados ao antiangiogénico bevacizumab, quer no tratamento neoadjuvante ou pós-cirúrgico, quer em contexto paliativo. A maioria das doentes responde à quimioterapia à base de platino, mas a duração da resposta é variável e frequentemente insatisfatória.

No desenho de ensaios clínicos no contexto do CO recorrente, é importante considerar diferentes subgrupos em função do tratamento anterior. Classicamente, estes subgrupos eram definidos pelo intervalo livre de platino (ILTp). Contudo, e de acordo com o *5<sup>th</sup> Ovarian Cancer Consensus Conference* (OCCC) do *Gynecologic Cancer Intergroup* (GCIg)<sup>12</sup> de novembro de 2015, deve ser utilizada uma definição mais abrangente definida como “intervalo livre de tratamento” (ILT). Esta designação considera a crescente utilização de esquemas de tratamento que não incluem platino e o uso de agentes biológicos, como antiangiogénicos, inibidores da poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) e imunoterapia. Assim, será considerado não apenas o ILTp, mas também o intervalo livre de tratamento não platino (ILTnp) e o intervalo livre de tratamento com agente biológico (ILTb).

Na atual era da terapêutica individualizada, e tendo em consideração a heterogeneidade biológica

do CO, a investigação deve centrar-se na especificidade de cada subtipo histológico, com foco em particulares alterações moleculares/genéticas<sup>8</sup>, e explorando biomarcadores que permitam identificar as doentes que mais irão beneficiar com determinado tratamento. Nesse sentido, é importante investigar grupos mais homogêneos e identificar “alvos” e vias de sinalização potencialmente associadas à sensibilidade/resistência a tratamentos. Já foram identificadas algumas terapêuticas promissoras por se demonstrarem “específicas de subtipo histológico”<sup>6</sup>: no CO mucinoso, a oxaliplatina e as fluoropirimidinas; no CO de células claras, os inibidores *mammalian target of rapamycin* (mTOR) (como o temsirolimus); e no CO com mutação *BRCA* ou deficiência de recombinação homóloga (mais frequente no CO epitelial não mucinoso, particularmente no subtipo seroso de alto grau), os inibidores da PARP. Das vias de sinalização ou mutações importantes que poderão levar à identificação de alvos terapêuticos, destacam-se: via hormonal; via *PI3KCA/AKT1/mTOR*; mutação *TP53*; mutação *BRCA1/2/PARP1*; *mitogen-activated protein cinase 1 e 2* (MAP2K1/2) e MET protooncogene. Algumas doentes nunca apresentam resposta ao tratamento sistémico e um número significativo recidiva após uma resposta inicial, pelo que a investigação de mecanismos de resistência intrínseca ou adquirida, em particular os associados a alterações da via de reparação do ADN, adquiriu grande importância<sup>9</sup>. O aprofundamento dos conhecimentos da biologia do CO, incluindo a importância no microambiente, e especificamente da angiogénese, na capacidade de invasão e metastização tumoral, justifica a continuação do estudo de agentes antiangiogénicos, com a identificação de fármacos ativos e da melhor forma de os integrar no tratamento. O papel da imunidade, nomeadamente dos *tumor infiltrating lymphocytes* (TIL), suporta a investigação da imunoterapia nesta neoplasia, por se mostrar promissor na identificação de novos fármacos para o tratamento do CO. A multiplicidade de tratamentos disponíveis para o CO justifica promover a investigação de novas estratégias terapêuticas para além da terceira linha de tratamento, assim como estudos que incluam doentes com idade superior a 70 anos.

Em resumo, a identificação da terapêutica sistémica “ótima” para cada doente, enquadrada

num subgrupo, de acordo com características de tratamentos anteriores e com a sintomatologia actual, passa pelo melhor conhecimento de diferenças biológicas e clínicas, de alterações genéticas e moleculares e de formas de intervenção no microambiente tumoral (angiogénese e imunoterapia), assim como por estabelecer o valor prognóstico e preditivo de resposta a tratamentos.

## **QUAL A IMPORTÂNCIA DA INVESTIGAÇÃO DE BIOMARCADORES NO CANCRO DO OVÁRIO?**

Muitos biomarcadores têm importância prognóstica, independentemente do tratamento realizado. Alguns estão associados ao risco de recidiva, por exemplo, a mutação *KRAS* ou *BRAF* associam-se a menor risco de recorrência no CO seroso de baixo grau. Os biomarcadores considerados preditivos estão associados à resposta a determinado tratamento. Especificamente, no CO tem sido difícil identificar biomarcadores “preditivos de resposta”. Esta neoplasia é caracterizada pela sua heterogeneidade, com uma variedade de subtipos distintos na biologia e na resposta a tratamentos, e só será possível a terapêutica individualizada através da identificação de biomarcadores exequíveis, validados e reprodutíveis na prática clínica, que permitam prever a probabilidade de resposta a determinado tratamento<sup>7</sup>. A impossibilidade, até à data, de identificar marcadores preditivos de resposta a inibidores do vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), no sentido de identificar doentes com maior probabilidade de responder a antiangiogénicos, é elucidativa desta dificuldade no CO. De facto, não foi possível identificar nenhum biomarcador preditivo do benefício do bevacizumab, e o benefício da associação deste fármaco parece ser independentemente do ILTp. Por outro lado, a identificação de mutações *BRCA1/2*, presente em cerca de 10-15% das doentes com CO epitelial não mucinoso, particularmente frequente no carcinoma seroso de alto grau, permitiu a constituição de um subgrupo diferente no prognóstico e na resposta a fármacos, e justificou a sua investigação de forma independente. Esta investigação permitiu já confirmar a maior eficácia de fármaco inibidor da PARP (olaparib) no tratamento destas

doentes com mutação *BRCA*. A seleção ou estratificação de doentes, em contexto de ensaio clínico, em função do perfil histológico, genómico ou de acordo com biomarcadores, é fundamental, no entanto, constitui um desafio pela dificuldade em obter o número de doentes necessário, particularmente nos subtipos menos frequentes. Atualmente é aceite a inclusão do teste germinativo *BRCA*, já validado, como fator de estratificação em ensaios clínicos de CO, sendo que defeitos na recombinação homóloga e perda da heterozigotia aguardam ainda validação. Outros potenciais biomarcadores, como o p53 e a ciclina E, poderão ser incluídos mas requerem mais investigação para serem validados. A importância da validação, não apenas em termos preditivos, mas também de sensibilidade e de especificidade, de um biomarcador, é de elevada importância, e é obrigatoriamente prévia à limitação de uma determinada terapêutica à população definida de acordo com o marcador. Na atual investigação clínica, a colheita de material do tumor pré e pós-tratamento, assim como de células tumorais ou ADN em circulação, permite a investigação de potenciais alvos terapêuticos, assim como de mecanismos de resistência a terapêuticas, e será fundamental para a evolução do tratamento do CO.

## **QUAL O VALOR DA SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA E DA SOBREVIVÊNCIA GLOBAL COMO ENDPOINTS NOS ENSAIOS CLÍNICOS DE CANCRO DO OVÁRIO?**

A escolha do *endpoint* em cada ensaio clínico em CO depende do objetivo pretendido, mas deve ser relevante e inequívoco<sup>10</sup>. A SG, como *endpoint* primário, apresenta a grande vantagem de ser de avaliação objetiva, independente do investigador. A SG era considerada o *endpoint* mais adequado quando eram menos as opções na doença recorrente e com menor impacto na sobrevivência após progressão. Atualmente, com a multiplicidade de terapêuticas para a doença recorrente, e a franca melhoria das terapêuticas de suporte, há maior dificuldade em que estudos bem desenhados e que identificam terapêuticas com impacto na sobrevivência livre de progressão (SLP) revelem significância também a nível da SG.

Para além disso, a avaliação do impacto na SG implica a inclusão de grande número de doentes e um longo período de seguimento, tornando os estudos mais dispendiosos e muito demorados. A permissão de *crossover*, planeado ou não planeado, permitindo ao braço “controlo” a possibilidade de ser tratado com o fármaco investigacional, reduz, ainda mais, a probabilidade de que um estudo que evidenciou melhoria, com significado estatístico, da SLP, venha a apresentar idêntico impacto na SG. Tendo em consideração estas razões, a SLP passou a ser considerada um *endpoint* adequado para ensaios clínicos no CO, avançado pelo *Gynecologic Cancer Intergroup* em 2010. No recente 5th-OCCC do GCIIG foram redefinidos estes *endpoints*. Assim, para subgrupos de doentes em que seja expetável sobrevivência igual ou inferior a 12 meses, deve ser considerada a SG como o *endpoint* mais adequado, uma vez que se espera uma SLP curta. Nos casos de sobrevivência expetável superior a 12 meses, é aceite a SLP como *endpoint* de eficácia. No entanto, são reconhecidas limitações à utilização da SLP como *endpoint* no CO. A definição e avaliação subjetiva de progressão de doença e variabilidade do momento em que são realizadas as avaliações de resposta constituem a maior crítica relativa a este *endpoint*. Estas questões poderão ser minimizadas através de estudos “cegos” e da uniformização de critérios de resposta e avaliação por revisores independentes. No 5th-OCCC também foi estabelecida a necessidade de resultados de SLP serem reforçados por outras medidas de benefício clínico, como, por exemplo, o tempo até terapêutica subsequente ou morte, ou *patient reported outcomes* (PRO).

### **QUAL A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DOS INDICADORES REPORTADOS PELOS DOENTES (PATIENT REPORTED OUTCOMES)?**

Os PRO são atrativos por permitirem uma avaliação mais global da eficácia clínica, valorizando a perceção do doente relativamente ao tratamento e, sobretudo, à toxicidade. No CO são particularmente importantes na qualidade de vida das doentes: o controlo da dor; a menor necessidade de paracentese e a normalização do trânsito intestinal. Os PRO estão dependentes dos dados

disponíveis e, não infrequentemente, há falta de informação com desequilíbrio entre os dois ramos de tratamento. Ainda, para garantir a objetividade da informação fornecida pelos doentes, é necessário que sejam “cegos” relativamente ao tratamento que lhes foi atribuído. Mantém-se a necessidade de recolher dados relativos à toxicidade independente dos PRO, para estabelecer o perfil de segurança do fármaco. Por outro lado, é difícil avaliar o impacto de uma terapêutica pela avaliação de PRO quando a doente se encontra assintomática ou quando os sintomas que refere estão associados a outro tipo de intervenção, como, por exemplo, uma cirurgia prévia. Os questionários utilizados na avaliação de qualidade de vida, incluem PRO, tais como: o questionário validado pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)-QLQ-C30; o *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G); o *MD Anderson Cancer Centre's Symptom Index* (MDASI); o *Patient-Reported Outcomes – Version of the Common Terminology Criteria for Adverse* (PRO-CTCAE) e o *Patient Reported Outcome Measurement Information System* (PROMIS). Uma ferramenta desenvolvida pelo GCIIG, *Measure of Ovarian Symptoms and Treatment* (MOST), está atualmente em validação e poderá vir a ser utilizada de forma global em estudos clínicos em CO.

A impossibilidade de um *endpoint* isolado avaliar fielmente benefícios e riscos de uma terapêutica justifica a integração de múltiplos *endpoints* centrados, quer no tumor quer na doente, que deve incluir informação sobre: sobrevivência, taxa de resposta, progressão, toxicidade e PRO.

### **HISTÓRIA DA INVESTIGAÇÃO NO CANCRO DO OVÁRIO**

Foi no início do século XX, em 1904, que teve lugar em Lisboa a primeira iniciativa com o objetivo de criar uma comissão para o estudo do cancro em Portugal. Foi a partir desse núcleo, onde o Professor Francisco Gentil teve ação preponderante, que o Instituto Português de Oncologia (IPO) teve a sua génese, vindo a ser fundado em Lisboa, no ano de 1923. Ficou sob a tutela do Ministério da Educação, o que sinalizava que a vertente do ensino e investigação estava na primeira linha da sua missão.



O conceito da necessidade de unidades específicas de ensino, tratamento e investigação da doença oncológica foi-se afirmando, o que levou à criação do Centro de Coimbra do IPO em 1953 e do Centro do IPO Porto em 1974. Foi nos centros do IPO que se organizaram as unidades específicas vocacionadas para a abordagem do cancro genital, nas quais o CO estava inserido.

Em Lisboa e no Porto, a organização dessas unidades tinha por base a cirurgia, a que se associavam outras especialidades em grupos multidisciplinares: anatomia patológica; ginecologia; medicina interna na vertente do tratamento médico (não estava formalizada a especialidade de oncologia médica); radioterapia e radiologia. Progressivamente evoluiu-se para um papel mais preponderante da ginecologia e da oncologia médica.

Cabe aqui destacar o papel desempenhado em Coimbra pelo Professor Carlos Freire de Oliveira, com repercussões nacionais e internacionais. Esteve sempre vocacionado para a oncologia, em particular para o CO, como foco dos seus interesses profissionais, e foi pioneiro da participação de centros portugueses na EORTC. Esta participação levou à inclusão de doentes em ensaios clínicos e o envolvimento noutras iniciativas da EORTC, que foram também marcantes para a investigação do CO entre nós. O mesmo aconteceu nos centros de Lisboa e do Porto do IPO, com destaque para a ação determinante desempenhada no Porto pela Dra. Maria Teresa Osório, que foi uma impulsionadora marcante daquele centro para o seu envolvimento progressivo nas atividades de investigação e difusão de resultados. Foram fases de grande desenvolvimento, onde se criaram os grupos cooperativos de estudo do cancro ginecológico, desenvolveram-se trabalhos cooperativos de índole nacional e passaram-se a registar os dados de vários centros nacionais no *Annual Report da International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO).

A emancipação da oncologia médica como disciplina autónoma desempenhou um papel de normalização da atividade assistencial e de investigação do CO. Houve reforço da multidisciplinaridade e da implementação de ensaios clínicos como peça estrutural da abordagem do CO.

O desenvolvimento de grupos de investigação no nosso país desde o início do século XXI, teve repercussões na investigação sobre CO com

trabalhos publicados em revistas internacionais de grande impacto.

## IMPORTÂNCIA DOS GRUPOS COOPERATIVOS

A oncologia sempre teve um lugar de destaque no seio dos organismos científicos nacionais da área da ginecologia.

Foi no âmbito da Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG) que foram criados, em 1983, dois grupos cooperativos: Grupo Cooperativo de Cancro da Mama e Grupo Cooperativo de Cancro Ginecológico (GCCG). Além de Carlos Freire de Oliveira e Maria Teresa Osório, personalidades impulsionadoras da ginecologia oncológica no país, deve ser referido também o papel do Dr. Menezes e Sousa, na área cirúrgica e da Dra. Vera Tomé, na área da oncologia médica e da investigação clínica. O GCCG teve um papel dinamizador e de articulação entre os serviços que tinham unidades vocacionadas para esta área – serviços de ginecologia dos três centros do IPO, do Hospital da Universidade de Coimbra (HUC) e da Maternidade Bissaya Barreto – mas envolveu progressivamente todos os serviços do país que tinham alguma casuística em tumores do ovário. Foi lançada uma base de dados sobre a prevalência dos tumores raros do ovário, que deu origem a uma apresentação num congresso de ginecologia. Divulgaram-se os ensaios clínicos internacionais em curso na época, o que levou ao aumento da inclusão de doentes nesses estudos e a um incremento da participação nacional na EORTC.

O GCCG evoluiu para a criação da Associação Portuguesa de Investigação Oncológica (APIO). A ginecologia oncológica ganhava progressivamente foro de disciplina com conteúdo específico e necessidade de especialização a nível internacional, o que motivou a criação em Portugal dos Ciclos de Estudos Especiais em Ginecologia Oncológica a partir de 1991. A dinâmica estava criada e foi com naturalidade que surgiu, em 1996, a Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica (SPGO) no seio da SPG.

A SPGO teve um papel importante no desenvolvimento desta área da especialidade, com várias iniciativas de trabalhos cooperativos e com a publicação em 2003 das primeiras *guidelines* nacionais sobre diagnóstico, tratamento e



seguimento do cancro ginecológico, entre os quais estavam as linhas de orientação sobre o CO. Os consensos foram regularmente revistos e mantêm plena atualidade e importância nos dias de hoje.

### **FORMAÇÃO EM GINECOLOGIA ONCOLÓGICA. O QUE FALTA DESENVOLVER?**

A abordagem multidisciplinar, em centros de referência, é a mais indicada na gestão do diagnóstico, tratamento e seguimento das doentes com CO. No que se refere aos especialistas em ginecologia, de acordo com a portaria n.º 613/2010, o programa de formação da área profissional de especialização de ginecologia/obstetrícia, inclui a ginecologia oncológica como um estágio opcional com uma duração máxima de seis meses, assegurando apenas uma formação generalista. Uma diferenciação consistente em ginecologia oncológica é essencial, como se demonstra nas taxas de sobrevivência do tratamento cirúrgico do CO, quando efetuado por uma equipa de ginecologia, geral ou oncológica.

Nos Estados Unidos da América (EUA), a subespecialidade de Ginecologia Oncológica foi estabelecida em 1972 com o desenvolvimento de programas de formação de três anos, após a especialidade. Em Portugal, o reconhecimento da subespecialidade pela Ordem dos Médicos (OM), a criação da respetiva seção e o estabelecimento dos critérios de admissão, constituem um marco definitivo na diferenciação e na qualidade.

Em 2016, o colégio da subespecialidade definiu os critérios para o reconhecimento de idoneidade formativa em ginecologia oncológica; e com base nesses parâmetros foram identificados os serviços a quem foi conferida idoneidade para o efeito: centros dos IPO de Lisboa, Porto e Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC); e Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca. São requisitos essenciais, a apresentação de dados de avaliação anual, o controlo de qualidade e auditorias internas, a formação interna organizada, um número mínimo de novos casos/ano e uma equipa multidisciplinar que integre ginecologistas com experiência cirúrgica em CO, patologistas, radiologistas, oncologistas médicos, radioterapeutas, fisiatras, psicólogos, técnicos de serviço social e enfermeiros.

Nos centros oncológicos que tratam doentes com CO, a orientação diagnóstica, terapêutica ou outra, deve ser efetuada sempre por equipas multidisciplinares especializadas. As diferentes áreas médicas deverão ter elementos dedicados/diferenciados em ginecologia oncológica

Entretanto, é essencial desenvolver modelos de formação dos futuros ginecologistas oncológicos, por forma a integrar as recomendações das principais organizações profissionais de que são exemplo a *European Society Gynaecological Oncology* (ESGO)<sup>11</sup>; a *European Society of Medical Oncology* (ESMO); a *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO); a *European Society of Pathology* (ESP); a *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR). Estes programas deverão incluir, pelo menos, duas áreas principais: as ciências básicas (anatomia, genética, patologia, estatística e epidemiologia, microbiologia, bioquímica, biofísica, imunologia e farmacologia) e as ciências clínicas (ginecologia oncológica, senologia, imagem, tratamento cirúrgico, tratamento não cirúrgico, psicologia e cuidados paliativos).

Por fim, é importante definir o número necessário de ginecologistas oncológicos, oncologistas médicos, radioterapeutas e especialistas de outras áreas médicas e biomédicas, para uma cobertura nacional adequada, para que se possa garantir a formação atempada e eficiente.

### **COMO IMPLEMENTAR MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE NO TRATAMENTO DO CANCRO DO OVÁRIO?**

O cancro avançado do ovário é para o ginecologista oncológico o desafio mais difícil.

A abordagem diagnóstica, terapêutica e de seguimento deve ser multidisciplinar, para a qual devem concorrer, pelo menos, o anatomopatologista, o ginecologista oncológico, o radiologista e o oncologista médico.

As normas de orientação devem estar perfeitamente definidas: protocolos de diagnóstico, onde estão claramente definidos os elementos a fornecer e a pedir aos serviços de radiologia e anatomia patológica; protocolos de tratamento e de seguimento. Os procedimentos devem ser registados em fichas próprias que devem conter os

elementos indispensáveis a preencher para efeitos de controlo de qualidade.

É indispensável que cada centro tenha uma casuística mínima, de modo que todas as equipas que interferem na orientação do CO tenham a necessária experiência. Alguns centros europeus de referência apontam para a necessidade de 100 a 140 casos por ano de cancro genital, por centro. Em Portugal o Colégio da Especialidade de Obstetrícia e Ginecologia indicou em 2016 o mínimo de 100 casos/ano.

É fundamental proceder à avaliação temporal da prestação de cuidados: da primeira consulta ao primeiro tratamento, com registo dos tempos imputáveis à doente. Assume-se que entre a primeira consulta e a decisão terapêutica devem mediar duas semanas, e igual tempo para o primeiro tratamento.

Está por demais demonstrado que no tratamento do CO a cirurgia em primeira linha é a terapêutica mais eficaz. Assegurar a qualidade da cirurgia afigura-se assim como a medida mais promissora para garantir a otimização de resultados. Com esta preposição não se pretende desvalorizar a qualidade necessária às indicações e avaliação das várias combinações terapêuticas, e menos ainda das medidas necessárias à prevenção e correção de intercorrências, de modo que as doentes possam otimizar o cumprimento das doses e intervalos de administração recomendados.

Avaliar a qualidade da cirurgia é, sem sombra de dúvida, tarefa difícil, mas possível. Um dos indicadores de qualidade são as condições de funcionamento de cada centro: constituição das equipas cirúrgicas e sua diferenciação, bem como das equipas de vigilância pós-operatória. É fundamental avaliar os resultados com base nos elementos prognósticos que conhecemos: idade das doentes; extensão da doença; através da descrição pormenorizada dos achados operatórios, parâmetros da peça operatória, tumor residual, características histológicas e moleculares do tumor, parâmetros da peça operatória, morbidade e mortalidade imediata e tardia.

O controlo de qualidade da terapêutica sistémica é de grande importância. Os registos médicos, de enfermagem e farmacêuticos devem ser completos e auditáveis. Nos registos médicos e

de enfermagem a descrição dos eventos adversos deve ser feita recorrendo às escalas internacionais validadas para o efeito (*Nacional Cancer Institute* [NCI]). A avaliação de resposta deve estar claramente expressa no processo clínico.

As avaliações internas e externas deveriam ser efetuadas periodicamente, tendo como objetivo uma melhoria contínua dos cuidados de saúde prestados pelos diferentes centros que tratam doentes com CO.

Dada a complexidade da abordagem do CO (diagnóstico em estádios avançados, alta mortalidade), é fundamental referenciar esses casos para os centros com experiência na abordagem multidisciplinar desta patologia.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. 2015;1-105.\* Accessed March 2015 [Em linha <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>].
2. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial [erratum in Lancet. 2016;387(10022):944]. Lancet. 2016;387(10022):945-56.
3. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening—current status, future directions. Gynecol Oncol. 2014;132(2):490-5.
4. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Cancer: Society of Gynecology Oncology and American Society of Clinical Oncology, Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016;34(28):3460-73.
5. Fotopoulou C, Sehoul J, Alelli G. Value of Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed Ovarian Cancer: A European Perspective. J Clin Oncol. 2017 [Epub ahead of print]
6. Mikami M. Role of lymphadenectomy for ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 2014;25(4):279-81.
7. Menczer J. Conservative fertility-sparing surgical treatment of invasive epithelial ovarian cancer: when is it acceptable? Isr Med Assoc J. 2013;15(2):116-20 [Acedido em março de 2015].
8. Galic V, Coleman RL, Herzog TJ. Unmet needs in ovarian cancer: dividing histologic subtypes to exploit novel targets and pathways. Curr Cancer Drug Targets. 2013;13(6):698-707.
9. Colombo PE, Fabbro M, Theillet C, Bibeau F, Rouanet P, Ray-Coquard I. Sensitivity and resistance to treatment in the primary management of epithelial ovarian cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2014;89(2):207-16.
10. Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, et al. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. Gynecol Oncol. 2014;132(1):8-17.
11. EBGOG-ESGO Training Gynaecological Oncology training. Version Brussels 20/03/04. <http://www.esgo.org/Education/Pages/AccreditedTraining.aspx>, acedido em março de 2015.
12. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. 5<sup>th</sup> Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: Recurrent Disease. Ann Oncol. 2016;mdw663.