

2022

Ovário: tumores epiteliais

DIRETRIZES 2022 – ATUALIZAÇÃO

Coordenação

Comitê de Tumores Ginecológicos SBOC
Dr^a. Angélica Nogueira Rodrigues
Dr^a. Ana Caroline de Sobral Melo Patu
Dr. Eduardo Paulino
Dr^a. Maria Del Pilar Estevez Diz
Dr^a. Mariana Scaranti

Colaboração

Grupo EVA (Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos)
Dr^a. Aknar Calabrich
Dr^a. Andréia Cristina de Melo
Dr^a. Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo
Dr^a. Daniela de Freitas
Dr^a. Daniele Xavier Assad
Dr^a. Karime Kalil Machado
Dr. Paulo Alexandre Ribeiro Mora

Publicação

01/08/2022

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARID1A	<i>AT-rich interaction domain 1A</i>
AUC	Área sob a curva
BRAF	Gene ou proteína B-Raf
BRCA	genes <i>Breast Cancer Type 1/2</i>
BRCAm	BRCA1/2 mutado
BRCAwT	BRCA1/2 <i>wild-type</i>
CA-125	<i>Cancer antigen 125</i>
CEA	<i>Carcinoembryonic antigen</i> (antígeno carcinoembrionário)
CTNN-B1	<i>Catenin Beta 1</i>
EDA	Endoscopia digestiva alta
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EV	Endovenoso
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FR	Força de recomendação
GOG	<i>Gynecologic Oncology Group</i>
HRD	<i>Homologous recombination deficiency</i> (deficiência de recombinação homóloga)
HRP	<i>Homologous recombination proficiency</i> (proficiência de recombinação homóloga)
IP	Intraperitoneal
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog</i>
LFN	Linfonodo
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NE	Nível de evidência
PARP	<i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i>
PI3CA	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>
PTEN	<i>Phosphatase And Tensin Homolog</i>
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
VO	Via oral

Estadiamento (AJCC 8ª edição/FIGO)^{1,2}

As medidas do tumor primário e LFN se referem sempre às maiores dimensões dos mesmos.

Tumor primário

Estágio	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Confinado ao ovário (um ou ambos) ou tuba(s) uterina(s)*
T1a	Tumor limitado a 1 ovário (cápsula intacta) ou tuba uterina Ausência de tumor na superfície do ovário ou da tuba Ausência de células malignas na ascite ou lavado peritoneal
T1b	Tumor limitado a 2 ovários (cápsulas intactas) ou tubas uterinas Ausência de tumor na superfície do ovário ou da tuba Ausência de células malignas no líquido ascítico ou lavado peritoneal
T1c	Tumor limitado a 1 ou 2 ovários ou tuba(s) uterina(s) com um dos seguintes:
T1c1	Cápsula rota no ato cirúrgico
T1c2	Cápsula rota antes do ato cirúrgico, ou Tumor na superfície ovariana ou da tuba uterina
T1c3	Células malignas no líquido ascítico ou lavado peritoneal
T2	Envolvimento de 1 ou 2 ovários ou tubas uterinas com extensão pélvica abaixo do limite pélvico, ou tumor primário de peritônio
T2a	Extensão e/ou implantes no útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários
T2b	Extensão para e/ou implantes em outros tecidos pélvicos
T3	Envolvimento de 1 ou 2 ovários ou tubas uterinas, ou tumor primário de peritônio, com metástase peritoneal fora de pelve (confirmada microscopicamente) e/ou metástase para LFN retroperitoneais (pélvicos e/ou para-aórticos)
T3a	Envolvimento microscópico peritoneal extrapélvico com ou sem envolvimento de LFN retroperitoneais
T3b	Metástase peritoneal extrapélvica macroscópica ≤ 2cm com ou sem envolvimento de LFN retroperitoneais
T3c	Metástase peritoneal extrapélvica macroscópica > 2cm com ou sem envolvimento de LFN retroperitoneais Inclui: extensão para cápsula hepática ou esplênica, sem envolvimento parenquimatoso destes órgãos

*Nota: Carcinomas serosos intraepiteliais tubários (STIC) devem ser estadiados com pT1a se envolverem apenas uma das tubas uterinas, como pT1b se envolverem ambas as tubas e como pT1c3 se forem acompanhadas de ascite ou lavado peritoneal positivos para células neoplásicas. Ascite não maligna não deve ser classificada. Ascite só altera estadiamento se apresentar células neoplásicas.

Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástase para LFN regionais
N0 (i+)	Células tumorais isoladas em LFN regionais $\leq 0,2\text{mm}$
N1	Metástases para LFN retroperitoneais (confirmado histologicamente)
N1a	Metástases $\leq 10\text{mm}$
N1b	Metástases $> 10\text{mm}$

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância Inclui: derrame pleural com citologia positiva, metástases parenquimatosas hepáticas ou esplênicas, para órgãos extra-abdominais (incluindo LFN inguinais e fora da cavidade abdominal) ou envolvimento transmural intestinal
M1a	Derrame pleural com citologia positiva
M1b	Metástases parenquimatosas hepáticas ou esplênicas, para órgãos extra-abdominais (incluindo LFN inguinais e fora da cavidade abdominal) ou envolvimento transmural intestinal

Agrupamento FIGO/TNM

Estágio	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
IC1	T1c1	N0	M0
IC2	T1c2	N0	M0
IC3	T1c3	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T1/T2	N1	M0
	T3	Qualquer	M0
IIIA1	T1/T2	N1	M0
IIIA1i	T1/T2	N1a	M0
IIIA1ii	T1/T2	N1b	M0
IIIA2	T3a	Qualquer	M0
IIIB	T3b	Qualquer	M0
IIIC	T3c	Qualquer	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1
IVA	Qualquer	Qualquer	M1a
IVB	Qualquer	Qualquer	M1b

Exames para estadiamento

História clínica e exame físico

Exame ginecológico.

História familiar (avaliação de risco de câncer hereditário)

Pacientes com carcinoma epitelial de ovário têm indicação de avaliação oncogenética.

A avaliação quanto à presença de mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 é mandatória para pacientes com carcinomas epiteliais não-mucinosos.

Sempre que possível, painéis mais amplos para a identificação de outras síndromes hereditárias associadas ao câncer de ovário devem ser realizados.

A Síndrome de Lynch merece atenção, pois pode estar associada a tumores epiteliais mucinosos e não mucinosos.

A presença de mutações em BRCA tem implicações para o aconselhamento genético da paciente e de seus familiares e é indicativa de potencial benefício com inibidores de PARP.

A avaliação complementar quanto à presença de mutações somáticas em BRCA deve ser realizada sempre que possível, pois estas são também indicativas de benefício com tratamento de manutenção com inibidores de PARP.

A presença de deficiência de recombinação homóloga (HRD), avaliada através de teste específico (Myriad myChoice® CDx), é preditora de benefício com tratamento de manutenção com inibidores de PARP, mesmo na ausência de mutações germinativas ou somáticas nos genes BRCA.

Exames de imagem

RM ou TC de abdome total;

TC de tórax;

Avaliação endoscópica (EDA e/ou colonoscopia), se necessário, especialmente em histologia mucinosa.

Exames laboratoriais

Hemograma;

Funções renal e hepática;

Eletrólitos;

CA-125;

CEA (na histologia mucinosa).

Tratamento

Conceitos cirúrgicos

Classificação	Descrição
Citorredução completa (ou ótima)	Ausência de doença residual
Citorredução incompleta (ou sub-ótima)	Presença de doença macroscópica (independente se < ou > 1 cm)
Sem citorredução	Paciente não realizou cirurgia de citorredução

Procedimento padrão do estadiamento cirúrgico

- O ideal é a obtenção de citorredução completa;
- Citologia oncótica do líquido ascítico ou lavado peritoneal (diafragma direito e esquerdo, abdome e pelve);
- Inspeção cuidadosa de toda superfície peritoneal (parietal e visceral);
- Biopsias ou ressecção das aderências;
- Omentectomia infracólica;
- Caso não sejam visualizados implantes: biópsia aleatória do peritônio vesical, fundo de saco, goteiras parietocólicas e região infradiafragmática bilateral;
- Histerectomia total abdominal e salpingo-ooforectomia bilateral (tumor deve ser removido sem rompimento de cápsula e deve ser realizada biópsia de congelação para confirmação de malignidade);
- Ressecção de áreas suspeitas;
- Linfadenectomia pélvica e para-aórtica deve ser realizada com a finalidade de estadiamento, quando a doença está aparentemente confinada aos ovários e pelve, em contextos clínicos em que esta informação impacte a decisão sobre tratamento complementar. A linfadenectomia pélvica e para-aórtica não deve ser realizada de rotina nos subtipos de alto grau quando há linfonodos clinicamente normais (por exames de imagem e inspeção cirúrgica) na doença de estágios III-IVA. Linfonodos clinicamente suspeitos ou aumentados devem ser removidos³.
- Outros procedimentos como colectomia, peritonectomia do diafragma e de outras áreas, esplenectomia, cistectomia parcial, hepatectomia parcial, colecistectomia, gastrectomia parcial e pancreatectomia distal podem ser necessários para que a citorredução ótima seja possível.

Conceitos quimioterápicos

Classificação	Descrição
Platino-sensível	Recaída após 6 meses do término da terapia baseada em platina
Platino-resistente	Recaída antes de 6 meses do término da terapia baseada em platina
Platino-refratária	Progressão de doença durante a terapia baseada em platina

Nota: As definições de platino-sensibilidade aqui descritas têm sido questionadas desde o *Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference (OCCC) of the Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG)*⁴.

Na atualidade, as recomendações da *European Society for Medical Oncology (ESMO)* e da *European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)* para o câncer de ovário definem as pacientes em elegíveis ou não elegíveis a tratamento com platinas. Pacientes não elegíveis a tratamento com platinas são aquelas potencialmente não responsivas ao tratamento. Estão inclusas neste grupo as pacientes que apresentaram progressão de doença na vigência de platinas, recidiva sintomática logo após o último ciclo de platinas e aquelas que apresentam contraindicação ao retratamento, por exemplo devido a reações alérgicas não manejáveis⁵.

Optamos por manter a classificação prévia nesta diretriz por ter sido utilizada na maioria dos estudos pivotais aqui descritos e ser ainda utilizada em estudos clínicos em curso.

Tumores epiteliais de alto grau

Tumores ressecáveis

Cirurgia de citorredução primária

Tratamento adjuvante

Estágios IA (G1/G2) ou IB (G1): Observação;

Estágios IA (G3) ou IB (G2/G3) ou IC (G1/G2/G3) ou II ou histologia células claras: QT baseada em platina 3-6 ciclos (NE I/FR A)^{6,7};

Estágios III ou IV

a. QT baseada em platina a cada 3 semanas (preferencial) (NE I/FR A)⁸⁻¹⁰;

b. QT intraperitoneal (IP) (NE I/FR A)¹¹⁻¹³.

- O uso de QT IP requer equipe multidisciplinar e serviço especializado, sendo pouco disponível em nosso meio.

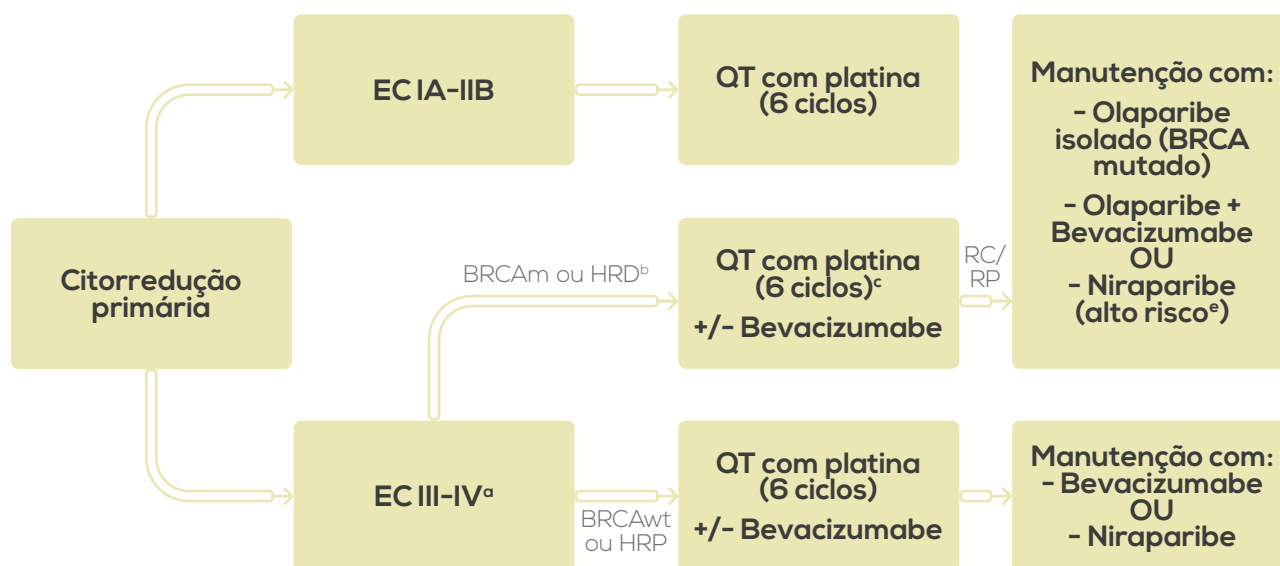
- A QT IP, quando realizada, deverá ser feita aos moldes do estudo GOG-172, após QT neoadjuvante e citorredução completa¹³. Não há dados que suportem seu uso em associação a bevacizumabe ou a inibidores de PARP.

- No estudo GOG-252, a QT IP não se demonstrou superior à QT EV em pacientes que receberam bevacizumabe em associação à QT e na manutenção¹⁴.

Fluxograma para tratamento de tumores ressecáveis

Nota: de acordo com a Classificação de Tumores de Órgãos do Trato Reprodutivo Feminino da Organização Mundial da Saúde, os carcinomas serosos do ovário devem ser classificados como de baixo ou alto grau. Os carcinomas endometrioides e os mucinosos devem ser classificados de acordo com o grau histológico, numa escala de 1 a 3. Os carcinomas de células claras e carcinosarcomas não devem ser graduados e são, por definição, considerados de alto grau¹⁵.

Carcinomas Serosos de Alto Grau e Endometrioides G3¹⁵



Comentários:

a. Pacientes com doença de ECIII irressecável ou ECIV mais provavelmente serão submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

b. Status BRCAm definido pela presença de mutações somáticas ou germinativas. Status de HRD avaliado através de teste específico (Myriad myChoice CDx; HRD se score ≥ 42).

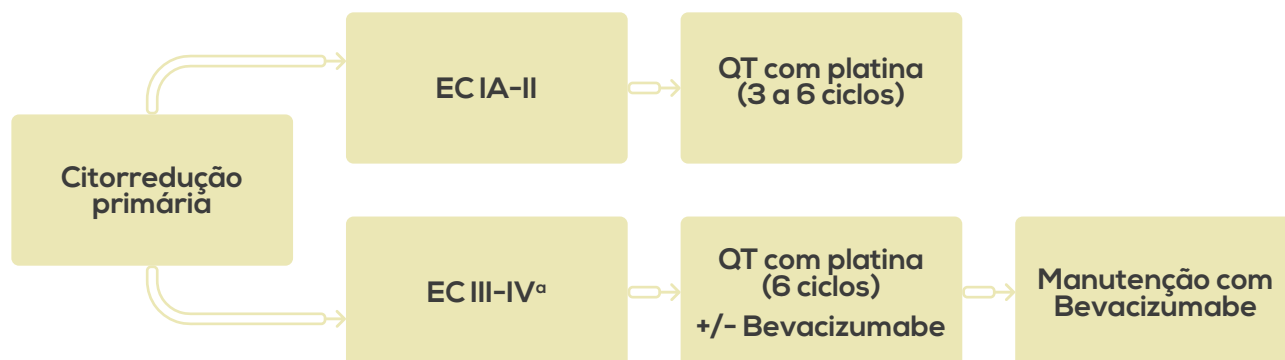
c. Há dados na literatura que suportam o tratamento com veliparibe associado à quimioterapia com platina e taxano seguido de manutenção com o iPARP, em pacientes com carcinomas serosos de alto grau de ECIII-IV. Em análise de subgrupo, o benefício do tratamento com iPARP parece restringir-se a pacientes com mutações em BRCA ou com HRD, avaliada através de teste específico (Myriad myChoice CDx; HRD se score ≥ 33)¹⁶.

d. Se resposta parcial ou completa à terapia com platina.

e. Alto risco:

- Estágio III candidato à neoadjuvância ou com doença residual após citorredução primária
- Todos IV

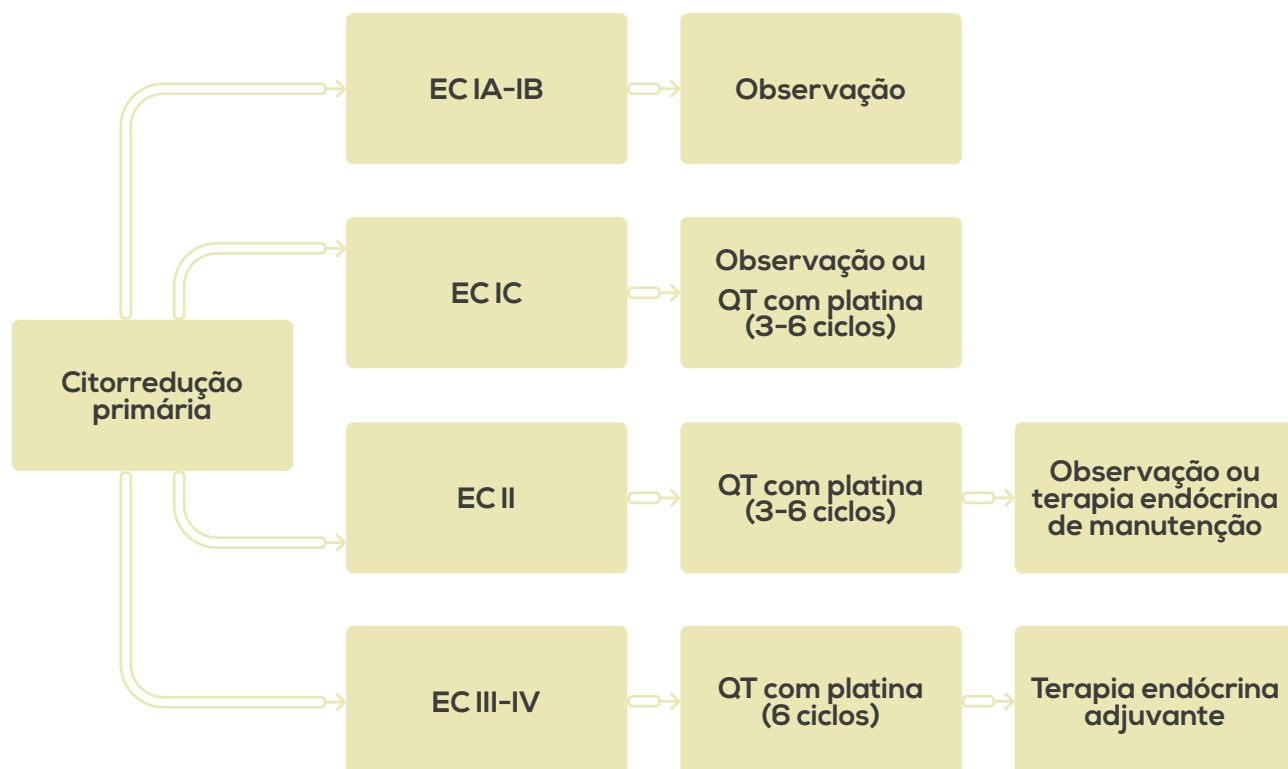
Carcinomas de Células Claras e Carcinossarcomas



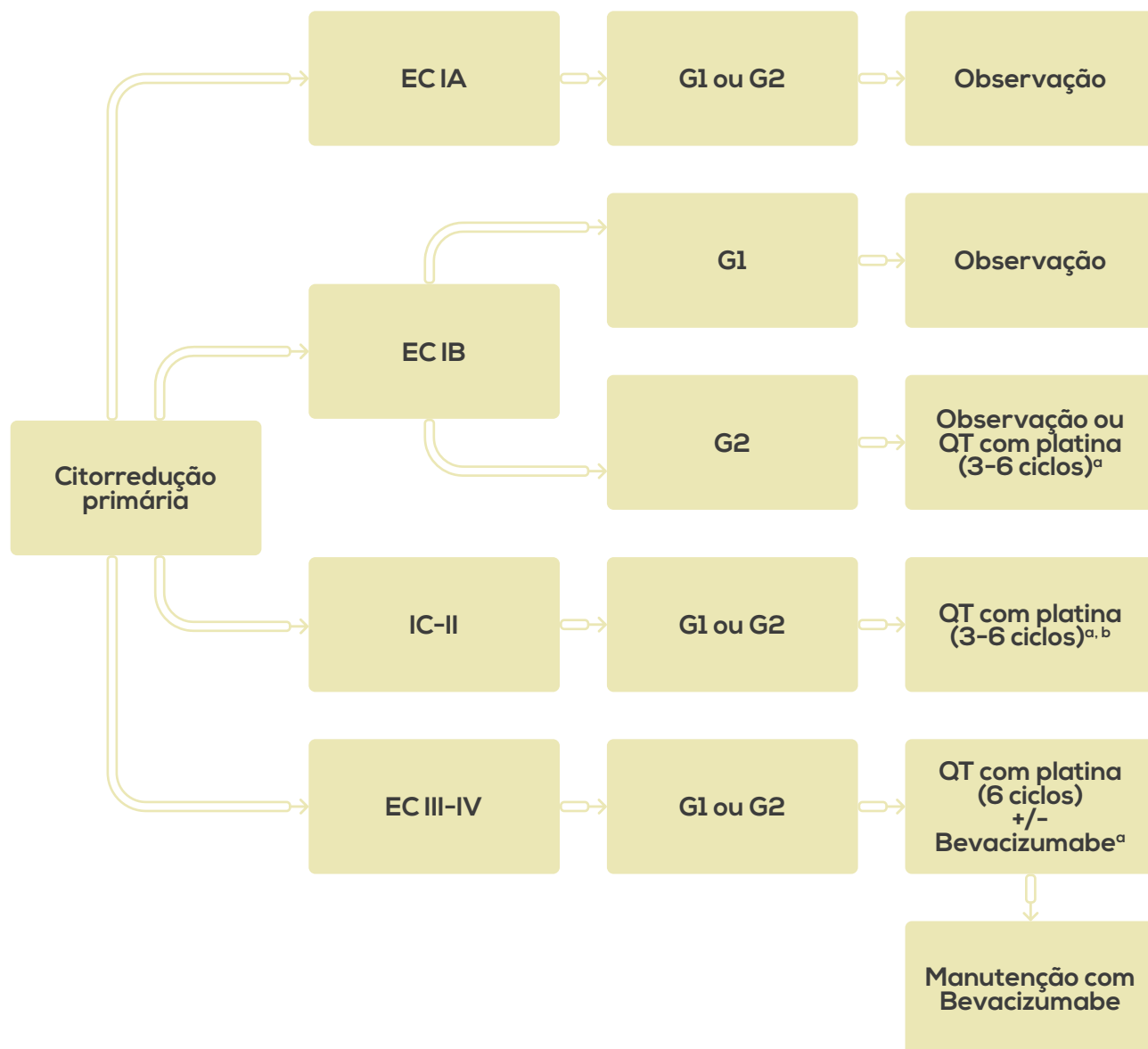
Comentários:

a. Pacientes com carcinomas de células claras e carcinossarcomas não foram incluídas nos estudos pivotaes que embasam a recomendação de manutenção com iPARP. Contudo, recomendamos que todas as pacientes com carcinomas epiteliais de ovário recebam aconselhamento genético e que as portadoras de carcinomas não-mucinosos sejam testadas quanto à presença de mutações em BRCA. Caso mutações estejam presentes, recomendamos que se discuta a terapia de manutenção com iPARP aos moldes do estabelecido para carcinomas serosos e endometrioides de alto grau, especialmente para tumores com comportamento mais agressivo, como os carcinossarcomas e carcinomas de células claras.

Carcinomas Serosos de Baixo Grau¹⁸



Carcinomas Endometrioides G1 ou G2

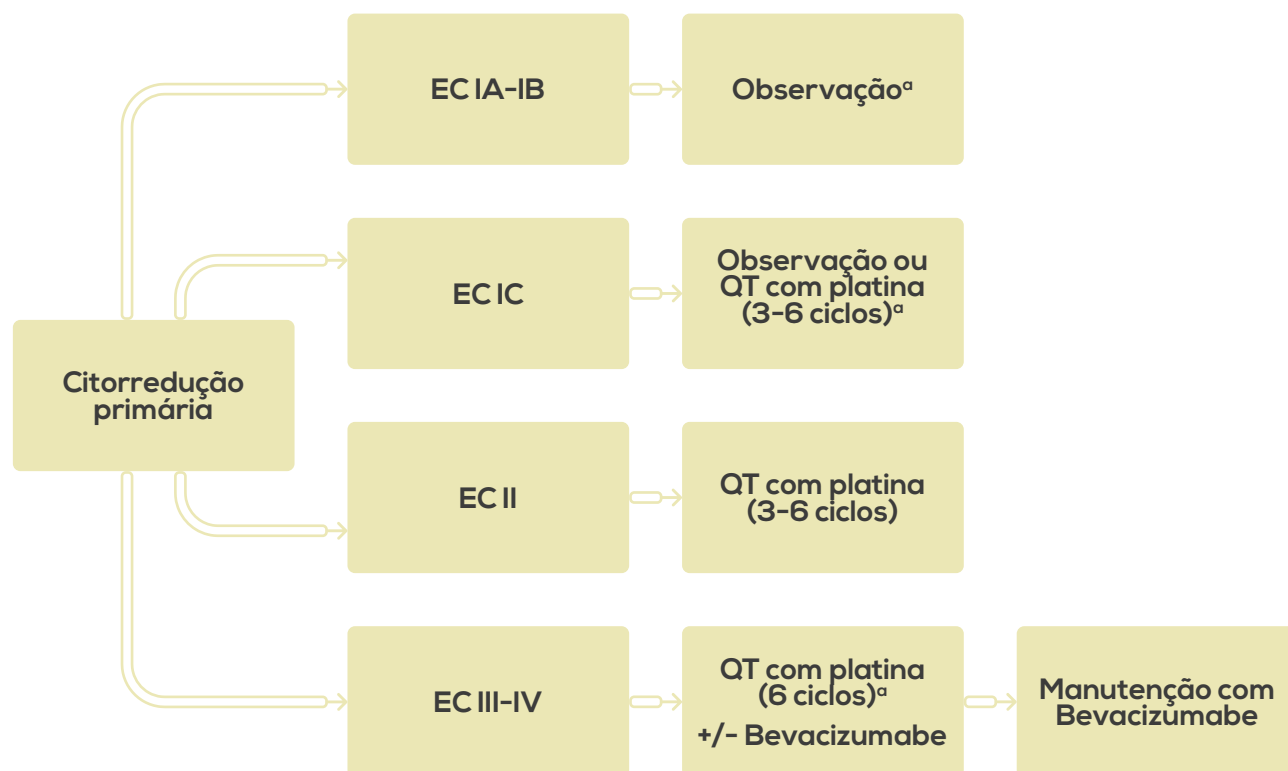


Comentários:

a. O principal estudo que comparou 3 versus 6 ciclos de quimioterapia adjuvante baseada em platina não incluiu pacientes com doença de estágios IA e IB de graus G1 ou G2. A recomendação de 3 ou 6 ciclos neste caso é uma extrapolação da evidência de benefício de quimioterapia adjuvante em estudos que avaliaram 4 e 6 ciclos de quimioterapia baseada em platina^{6,7}.

b. De acordo com as diretrizes do NCCN, terapia endócrina de manutenção após a quimioterapia adjuvante pode ser considerada em carcinomas endometrioides G1¹⁹.

Carcinomas Mucinosos



Comentários:

a. Considerar quimioterapia adjuvante a partir do ECIA para carcinomas mucinosos com padrão de invasão infiltrativo (não-expansivo/ confluyente). O padrão de invasão do tipo expansivo/confluyente tem se associado a melhor prognóstico quando comparado ao padrão de invasão do tipo infiltrativo⁵.

Tumores inicialmente irressecáveis

QT neoadjuvante 3-6 ciclos → Citorredução de intervalo (considerar opção de QT IP hipertérmica em pacientes estágio III submetidas a neoadjuvância com citorredução de intervalo ótima. Ressalta-se que não há estudos do benefício de QT IP e uso de iPARP em manutenção, sendo que o grande benefício deste grupo de drogas deve ser favorecido na população de pacientes com mutação em BRCA ou deficiência de recombinação homóloga independente da mutação) → Se citorredução, QT baseada em platina 2-3 ciclos (total 6-8 ciclos) (NE I/FRA)²¹⁻²³;

Durante a QT neoadjuvante

Avaliação clínica após cada ciclo, CA-125 se dúvidas de resposta e avaliação por imagem após ciclo 3 para identificação de eventual refratariedade à platina.

Esquemas de QT

Esquema mais utilizado

a. Carboplatina AUC 5-6 + Paclitaxel 175mg/m² EV a cada 3 semanas (NE I/FRA);

Opções

- Carboplatina AUC 5-6 + Docetaxel 75mg/m² EV a cada 3 semanas (NE I/FRA);

- Carboplatina AUC 5-6 + Paclitaxel 175mg/m² + Bevacizumabe 15mg/kg EV a cada 3 semanas (NE I/FRA B);

- Carboplatina AUC 5-6 no D1 + Paclitaxel 80mg/m² no D1, D8 e D15 EV a cada 3 semanas (dose-densa) (benefício da dose densa parece ser restrito a populações orientais) (NE I/FRA B);

- Benefício da dose densa parece ser restrito a populações orientais.

Manutenção

- Bevacizumabe 15mg/kg EV a cada 3 semanas (NE II/FRA B);

- Olaparibe 150mg 2 comprimidos VO 12/12h continuamente, por 24 meses +/- Bevacizumabe 15mg/kg a cada 3 semanas, por 15 meses (NE I/FRA)

Em pacientes com mutação germinativa ou somática em BRCA (BRCAm) que apresentaram resposta à terapia com platina;

- A associação das drogas pode também ser considerada em pacientes com deficiência de recombinação homóloga (HRD) avaliada por teste específico *myChoice*® CDx (score ≥ 42);

- Em pacientes com evidência de doença e benefício do tratamento, pode-se considerar prolongamento do mesmo até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Considerações e bases científicas para recomendações

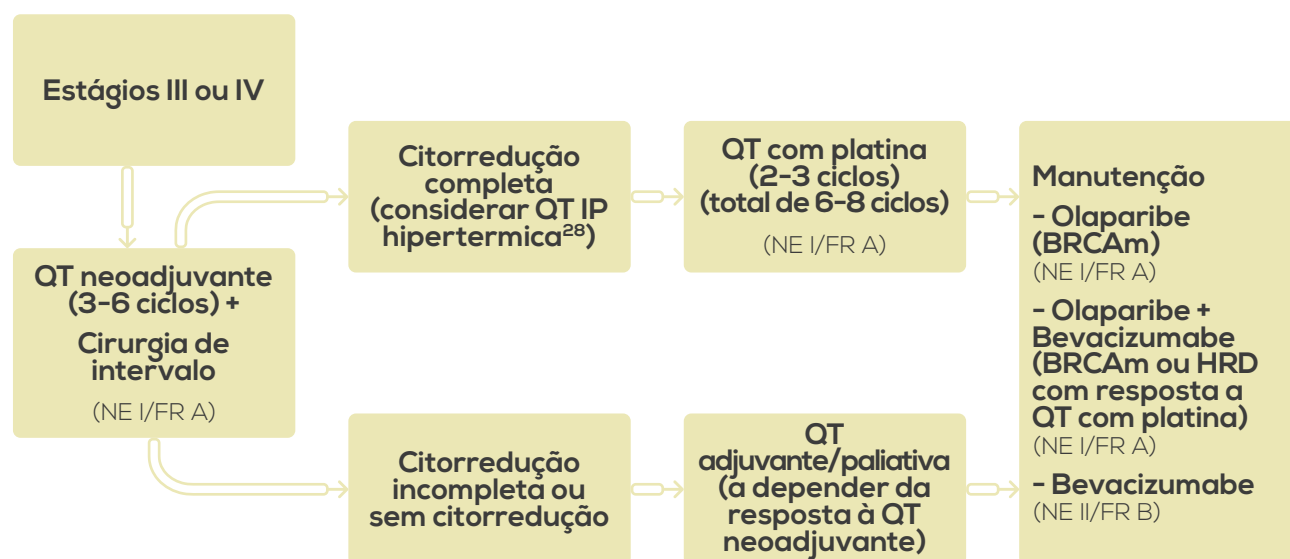
Bevacizumabe: O bevacizumabe tem sido utilizado como terapia de manutenção naquelas pacientes que fizeram uso de bevacizumabe combinado a QT de primeira linha com carboplatina e paclitaxel e seguiram tal medicação como manutenção. Tal conduta é baseada nos estudos GOG-218 e ICON7^{24,25}. No estudo GOG-218, a combinação de paclitaxel e carboplatina com bevacizumabe seguida por bevacizumabe de manutenção foi superior a mesma combinação com placebo de manutenção. O ganho foi de 3,8 meses em SLP (14,1 *versus* 10,3 meses; $p < 0,001$)²⁴. Já o estudo ICON7, com o mesmo desenho, porém numa população com estágio mais precoce, confirmou este benefício em termos de SLP, apesar de mais modesto, com ganho apenas 2,4 meses. Também no subgrupo de pacientes de pior prognóstico, aquelas que utilizaram bevacizumab de manutenção obtiveram ganho de SG em relação as que realizaram apenas QT (39,3 *versus* 34,5 meses; $p = 0,03$)²⁵. Não temos dados que suportem a introdução de bevacizumab na manutenção, caso outro regime sem bevacizumab tenha sido utilizado como terapia primária.

Olaparibe: Indicado isoladamente como terapia de manutenção para pacientes com carcinomas serosos ou endometrioides de alto grau de ovário, tuba uterina ou primário de peritônio de EC III ou IV, com mutação germinativa ou somática em BRCA, que obtiveram resposta com terapia primária baseada em platina. Tal conduta é baseada no estudo SOLO-1, que comparou manutenção com olaparibe a placebo, demonstrando ganho de SLP e redução do risco de recidiva e óbito em 70% com o iPARP (HR 0,30). A SLP em 3 anos foi de 60% *versus* 27%. As pacientes no grupo experimental receberam olaparibe na dose de 300mg 2x/dia continuamente, por 24 meses, ou até toxicidade inaceitável ou progressão de doença²⁶.

Olaparibe e bevacizumabe: O estudo PAOLA-1 comparou o uso de placebo à terapia de manutenção com olaparibe e bevacizumabe, em pacientes com carcinomas serosos ou endometrioides de alto grau de ovário, tuba uterina ou primário de peritônio de EC III ou IV, independentemente da presença de mutação em BRCA, que haviam apresentado resposta à terapia com platina, taxano e bevacizumabe. As pacientes no grupo experimental receberam olaparibe na dose de 300mg VO 2x/dia continuamente, por até 24 meses, associado a bevacizumabe 15mg/kg EV a cada 3 semanas por até 15 meses, ou até toxicidade inaceitável ou progressão de doença. O tratamento de manutenção promoveu ganho de SLP na população por intenção de tratamento (22,1 *versus* 16,6 meses; HR 0,59). Em análise de subgrupo, o benefício pareceu restringir-se a pacientes BRCAm (37,2 *versus* 21,7 meses; HR 0,31) ou com HRD (28,1 *versus* 16,6 meses; HR 0,43). As pacientes classificadas como HRD apresentavam score ≥ 42 pelo teste Myriad myChoice® CDx²⁷.

Niraparibe: Há dados na literatura que suportam o tratamento de manutenção com niraparibe após QT com platina e taxano, independente da presença de mutações em BRCA e do status HRD, para pacientes com carcinomas serosos ou edometrioides de alto grau de alto risco (ECIII com doença residual após citorredução primária, ECIII inoperável, ECIV, e para pacientes que recebem QT neoadjuvante). O benefício em pacientes com HRD, com ou sem mutação, BRCA é no entanto significativamente superior ao benefício derivado por pacientes proficientes, devendo ser o uso favorecido ao grupo de pacientes com HRD.

Fluxograma para tratamento de tumores inicialmente irressecáveis



Tumores metastáticos *de novo* ou recidivados sensíveis a platina

QT 1ª linha

Esquemas de QT

- Carboplatina AUC 5-6 + Paclitaxel 175mg/m² + Bevacizumabe 15mg/kg EV a cada 3 semanas (NE I/FR B)^{24,25}.
- Carboplatina AUC 5-6 no D1 + Paclitaxel 80mg/m² no D1, D8 e D15 EV a cada 3 semanas (NE I/FR B)^{29,30};
 - Benefício da dose densa parece ser restrito a populações orientais.

Manutenção

- Bevacizumabe 15mg/kg EV a cada 3 semanas (NE II/FR B);
- Olaparibe 150mg 2 comprimidos VO 12/12h continuamente, por 24 meses ± Bevacizumabe 15mg/kg a cada 3 semanas, por 15 meses (NE I/FR A)
 - Em pacientes com mutação germinativa ou somática em BRCA (BRCAm) que apresentaram resposta à terapia com platina;
- Olaparibe 150mg 2 comprimidos VO 12/12h continuamente ± Bevacizumabe 15mg/kg a cada 3 semanas para pacientes com mutação germinativa ou somática em BRCA (BRCAm) que apresentaram resposta à terapia com platina. A associação das drogas pode também ser considerada para pacientes com HRD avaliada por teste específico *myChoice*® CDx (score ≥ 42);
- Em pacientes com evidência de doença e benefício do tratamento, pode-se considerar prolongamento do mesmo até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

QT recidiva platino-sensível

QT baseada em platina (opções)

- Carboplatina AUC 5 + Paclitaxel 175mg/m² EV no D1 a cada 3 semanas (NE I/FR A)³¹;
- Carboplatina AUC 5 + Doxorrubicina lipossomal 30mg/m² a cada 4 semanas (NE I/FR A)³²;
- Carboplatina AUC 5-6 no D1 + Gemcitabina 1000mg/m² no D1 e D8 EV a cada 3 semanas (NE II/FR B)^{33,34};

Associação e manutenção

- Tratamento prévio com iPARP ou necessidade de taxa de resposta: Bevacizumabe 15mg/kg no D1 EV a cada 3 semanas concomitante à QT e como manutenção;
- Sem tratamento prévio com iPARP ou sem necessidade de taxa de resposta ou BRCA mutado: manutenção com Olaparibe 300mg VO 12/12h continuamente ou Niraparibe 300mg VO 1x/dia.

QT recidiva platino-resistente/refratária

Doxorrubicina lipossomal peguilado 30-40mg/m² EV a cada 4 semanas ± Bevacizumabe 10mg/kg EV a cada 2 semanas ou 15mg/kg a cada 3 semanas (NE II/FR B)^{38,39};

Paclitaxel 80mg/m² EV semanalmente ± Bevacizumabe 10mg/kg EV a cada 2 semanas ou 15mg/kg a cada 3 semanas (NE II/FR B)^{38,39};

Topotecano 1,25mg/m² do D1 ao D5 EV a cada 3 semanas ± Bevacizumabe 10mg/kg EV a cada 2 semanas ou 15mg/kg a cada 3 semanas (NE II/FR B)^{38,39};

- Estudo americano de custo-efetividade no contexto de doença platino-refratária sugere que a dose de Bevacizumabe 15mg/kg 3 semanas é custo efetiva³⁸.

Gemcitabina 1000mg/m² no D1, D8 e D15 EV a cada 4 semanas (NE II/FR B);

Vinorelbina 25mg/m² EV semanalmente (NE II/FR B);

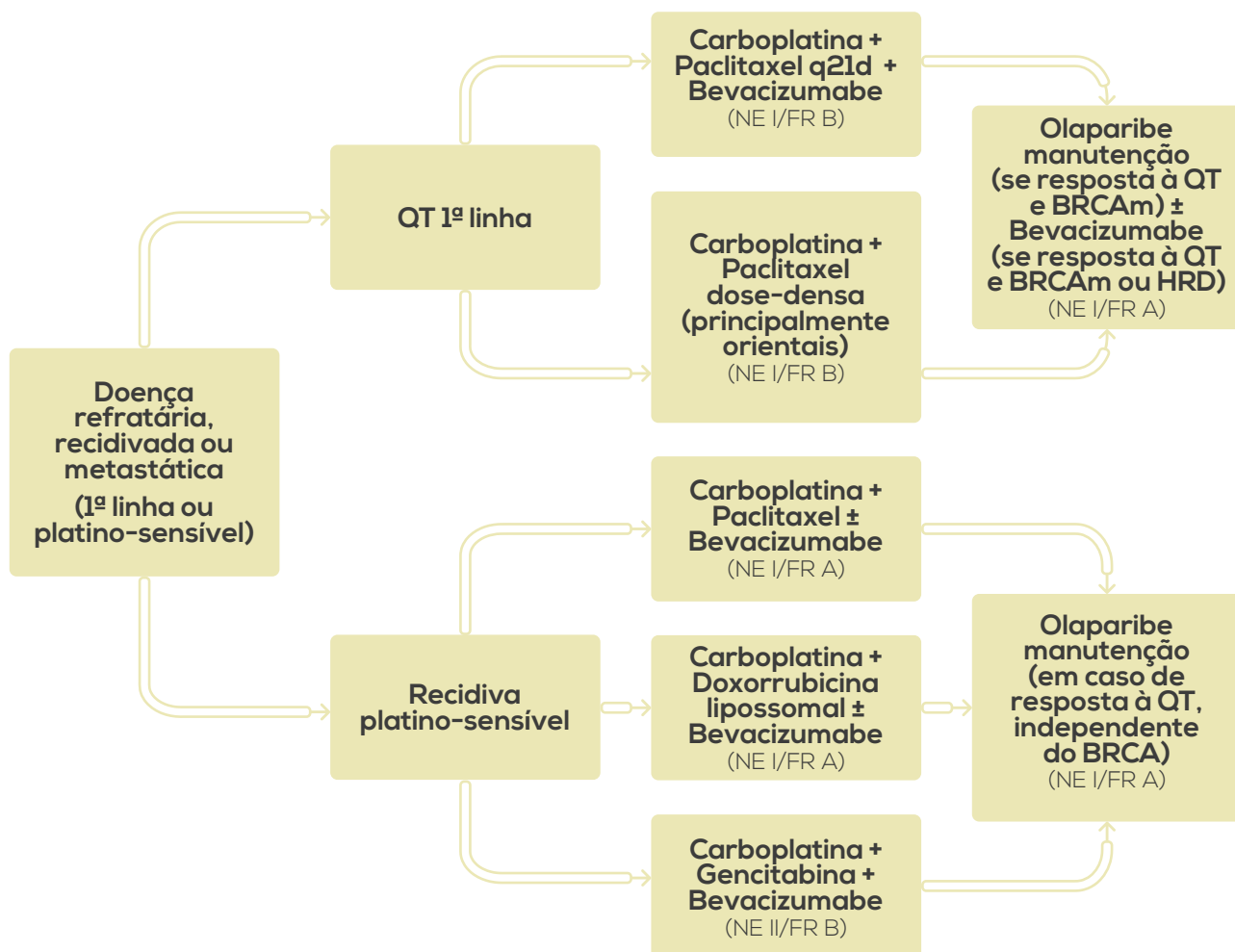
Ciclofosfamida oral 50mg/dia VO continuamente (NE II/FR B);

Etoposídeo oral 50mg/dia VO do D1 ao D14 a cada 3 semanas (NE II/FR B);

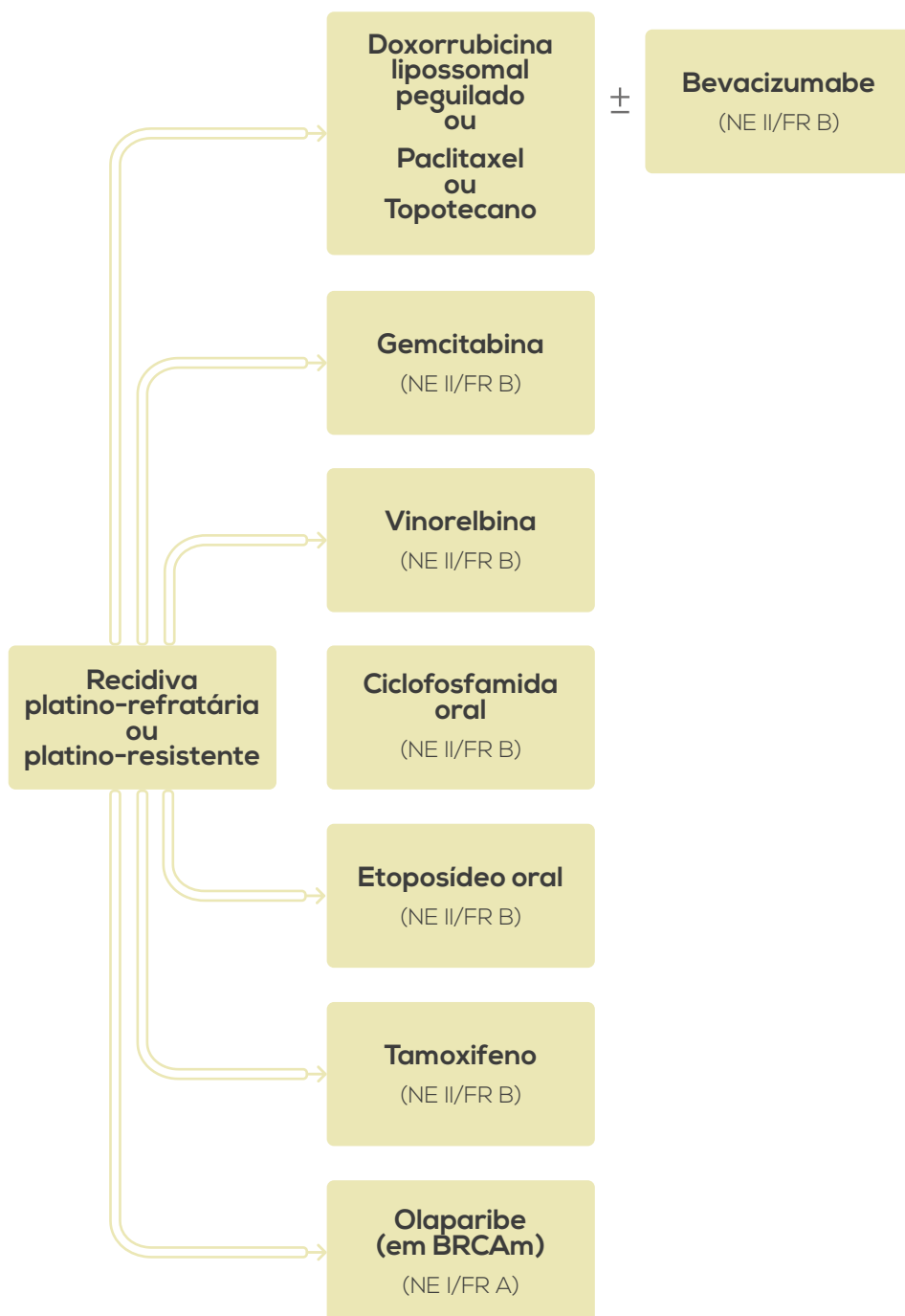
Tamoxifeno 20mg/dia VO continuamente (NE II/FR B);

Olaparibe 300mg VO 12/12h continuamente (em caso de mutação BRCA1/2 (NE I/FR A)^{40,41}.

Fluxograma para tratamento de tumores metastáticos *de novo* ou recidivados sensíveis a platina



Fluxograma para tratamento de doença refratária, recidivada ou metastática (pacientes platino-refratárias)



Tumores de baixo potencial maligno

Definição

Também conhecidos como *borderline* ou de proliferação atípica, são neoplasias com baixo potencial de malignidade, subdivididas em duas categorias com prognóstico semelhante: com ou sem microinvasão. Suas células mostram atipias discretas com baixo índice mitótico⁴²;

Segundo dados de 2002 apresentados no 2º Simpósio Europeu de Câncer de Ovário, em Clermont-Ferrand, não mais do que 2% destes tumores “malignizam” aos 20 anos de observação;

Podem apresentar implantes peritoneais invasores (desmoplásicos ou epiteliais) ou não. Os invasores, obviamente, acarretam um prognóstico pior com sobrevida estimada em cerca de 35% aos 10 anos⁴³;

Podem ser de natureza serosa ou mucinosa principalmente, mas também endometrióide e de células claras, estes num percentual mínimo.

Características específicas

As do tipo seroso, o mais comum, ocorrem em cerca de 65% das neoplasias ovarianas *borderline*⁴⁴. O prognóstico é excelente apesar da presença de implantes peritoneais e do comprometimento linfonodal em cerca de 35% das pacientes; nestes casos, há maior risco de recorrência e evolução para carcinoma seroso invasor de baixo grau. A sobrevida é estimada em 95-100% aos 10 anos⁴⁵;

Em aproximadamente 10% ocorrem áreas de microinvasão que é definida como o grupo de células com, no máximo, 5mm invadindo o estroma papilar ou parede cística;

Os implantes peritoneais são divididos em invasores e não-invasores, de acordo com a presença ou não de invasão do estroma no local do implante. A imensa maioria (90%) é de não-invasores⁴⁶. Em apenas 4 a 13% dos casos de tumores *borderline* encontramos critérios para a definição de “invasor”;

Estudos de biologia molecular mostram mutações similares (BRAF, KRAS) entre tumores serosos *borderline* e carcinoma serosos de baixo grau, o que endossa a hipótese de que os carcinomas serosos de baixo grau tem sua origem em tumores serosos *borderline*.

A Classificação de Tumores de Órgãos do Trato Reprodutivo Feminino da OMS de 2014 propõe que tumores *borderline* com implantes invasivos sejam designados como carcinomas serosos de baixo grau⁴⁷.

As neoplasias *borderline* mucinosas são subdivididas em tipos intestinal (o mais frequente) e endocervical ou seromucinoso⁴⁸;

Aproximadamente 10 a 20% apresentam microinvasão. Ao contrário dos *borderline* serosos, os implantes peritoneais não estão associados a neoplasia mucinosa *borderline*. Se as lesões peritoneais mucinosas estiverem presentes, provavelmente a neoplasia primária não esteja no ovário⁴⁹;

Embora com mutações idênticas em KRAS observadas nos cistoadenomas mucinosos e carcinomas mucinosos, o *borderline* mucinoso apresenta expressão de padrão gênico distinto da observada em serosos, endometrioides e células claras sugerindo, fortemente, que os vários tumores do ovário são entidades distintas entre si;

Neoplasias *borderline* endometrioides, são pouco comuns (2 a 10% de todas as neoplasias *borderline*) e ocorrem quase sempre em pós-menopáusicas. São de muito bom prognóstico⁵⁰;

Como ocorre nos demais tipos histológicos, apresentam biologia molecular e imunofenótipo similares ao adenocarcinoma endometriode do ovário (CTNN-B1, PI3CA, PTEN e mutações em ARID1A). Estas características reforçam a possibilidade de progressão do cistoadenoma endometriode à neoplasia endometriode *borderline* ao adenocarcinoma endometriode⁵¹.

Alguns fatores prognósticos dos tumores *borderline* incluem estágio FIGO, presença de padrão micropapilar (tumores serosos), carcinoma intraepitelial (tumores mucinosos), microinvasão ou de implantes peritoneais⁵².

Tratamento

Eminentemente cirúrgico de tumores e/ou implantes (NE II/FR A);

As cirurgias devem ser conservadoras, especialmente em pacientes jovens que pretendem engravidar (NE II/FR B);

Os riscos de recidiva após histerectomia com salpingo-ooforectomia, ooforectomia ou ooforectomia parcial são de 5,7, 15,1 e 36,3%, respectivamente. As re-intervenções são, na maioria das vezes, de finalidade curativa uma vez que as recidivas, praticamente sempre, são não-invasoras⁵³;

A QT adjuvante não está indicada para tumores que apresentam implantes não-invasores;

As diretrizes da ESMO-ESGO recomendam que tumores com microinvasão sejam tratados como os demais tumores *borderline* (e não como carcinomas invasores)⁵.

O papel da QT adjuvante para o tratamento de carcinomas serosos *borderline* com implantes invasivos é ainda controverso, dada a ausência de dados que demonstrem benefício em sobrevida^{5,52}. Entretanto, reconhece-se que há um risco não desprezível de estas pacientes apresentarem recorrência na forma de carcinomas serosos de baixo grau. As diretrizes do NCCN sugerem duas abordagens possíveis: QT aos moldes do tratamento para carcinomas serosos de baixo grau ou observação¹⁹.

Seguimento⁵⁴

Consultas a cada 3-4 meses por 2 anos, posteriormente a cada 4-6 meses por 3 anos e depois, anualmente.

CA-125

1. Questiona-se o uso do CA-125 em casos onde há acesso a exames de imagens;
2. Consideramos o uso em cada consulta se inicialmente elevado em situações onde os exames de imagens não estão amplamente disponíveis (NE I/FR C).

TC quando clinicamente indicado.

Elevação isolada do marcador CA-125, na ausência de alterações clínicas ou de imagem, não constitui critério suficiente para indicação de tratamento. Sugere-se estreitar o seguimento e repetir imagens mais precocemente.

Referências

- 1.** Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
- 2.** Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Jan;124(1):1–5.
- 3.** Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med.* 2019 Feb 28;380(9):822–32.
- 4.** Leary AF, Quinn M, Fujiwara K, Coleman RL, Kohn E, Sugiyama T, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG): clinical trial design for rare ovarian tumours. *Ann Oncol.* 2017 Apr 1;28(4):718–26.
- 5.** Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):672–705.
- 6.** Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006 Sep;102(3):432–9.
- 7.** Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jan 15;95(2):105–12.
- 8.** McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996 Jan 4;334(1):1–6.
- 9.** Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Nov 17;96(22):1682–91.
- 10.** du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 3;95(17):1320–9.

- 11.** Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996 Dec 26;335(26):1950–5.
- 12.** Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 15;19(4):1001–7.
- 13.** Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5;354(1):34–43.
- 14.** Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2019 Jun 1;37(16):1380–90.
- 15.** World Health Organization. Female genital tumours. 2020.
- 16.** Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2403–15.
- 17.** González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2391–402.
- 18.** Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol.* 2017 Apr 1;35(10):1103–11.
- 19.** NCCN Guidelines Version 1.2020: Ovarian Cancer. [Internet]. NCCN; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
- 20.** Kurnit KC, Sinno AK, Fellman BM, Varghese A, Stone R, Sood AK, et al. Effects of Gastrointestinal-Type Chemotherapy in Women With Ovarian Mucinous Carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2019 Dec;134(6):1253–9.
- 21.** Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):943–53.

- 22.** Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17(6):1642–8.
- 23.** Rafii A, Deval B, Geay J-F, Chopin N, Paoletti X, Paraiso D, et al. Treatment of FIGO stage IV ovarian carcinoma: results of primary surgery or interval surgery after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Aug;17(4):777–83.
- 24.** Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2473–83.
- 25.** Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2484–96.
- 26.** Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2495–505.
- 27.** Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2416–28.
- 28.** van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jan 18;378(3):230–40.
- 29.** Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Oct 17;374(9698):1331–8.
- 30.** Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Feb 25;374(8):738–48.
- 31.** Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):779–91.
- 32.** Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):699–709.

- 33.** Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, 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 Jun 10;30(17):2039–45.
- 34.** Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 10;24(29):4699–707.
- 35.** Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12;366(15):1382–92.
- 36.** Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1274–84.
- 37.** Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15_suppl):6002–6002.
- 38.** Chappell NP, Miller CR, Fielden AD, Barnett JC. Is FDA-Approved Bevacizumab Cost-Effective When Included in the Treatment of Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer? *J Oncol Pract.* 2016 Jul;12(7):e775-783.
- 39.** Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1302–8.
- 40.** Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 20;33(3):244–50.
- 41.** Vanderstichele A, Van Nieuwenhuysen E, Han S, Concin N, Van Gorp T, Berteloot P, et al. Randomized phase II CLIO study on olaparib monotherapy versus chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2019 May 20;37(15_suppl):5507–5507.
- 42.** Silveira LA, editor. Patologia do Câncer Ginecológico. In: Câncer Ginecológico. Florianópolis: UFSC; 2005. p. 84–8.

- 43.** Lee KR, Tavassoli FA, Prat J, et al. Tumors of the Ovary and Peritoneum. In: Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2003. p. 113–257.
- 44.** Jones MB. Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Sep;49(3):517–25.
- 45.** Segal GH, Hart WR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). The relationship of exophytic surface tumor to peritoneal “implants.” *Am J Surg Pathol.* 1992 Jun;16(6):577–83.
- 46.** Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer.* 1988 Nov 15;62(10):2212–22.
- 47.** Kurman RJ, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, editors. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. 307 p. (World Health Organization classification of tumours).
- 48.** Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with “pseudomyxoma peritonei.” *Am J Surg Pathol.* 2000 Nov;24(11):1447–64.
- 49.** Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB, Merino MJ, Silva E, Werness BA, et al. Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol.* 2004 Aug;35(8):949–60.
- 50.** Bell KA, Kurman RJ. A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *Am J Surg Pathol.* 2000 Nov;24(11):1465–79.
- 51.** Oliva E, Sarrió D, Brachtel EF, Sánchez-Estévez C, Soslow RA, Moreno-Bueno G, et al. High frequency of beta-catenin mutations in borderline endometrioid tumours of the ovary. *J Pathol.* 2006 Apr;208(5):708–13.
- 52.** Gershenson DM. Management of borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 May;41:49–59.
- 53.** Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril.* 2001 Jan;75(1):92–6.
- 54.** Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet.* 2010 Oct 2;376(9747):1155–63.

Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC



Escaneie o código acima ou acesse
www.sbo.org.br/board-review-sbo-2021