

2022

Ovário: tumores germinativos

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

31/07/2022

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

AUC	<i>Area under the curve</i> (área sob a curva)
bHCG	<i>Human chorionic gonadotropin</i> (fração beta da gonadotrofina coriônica humana)
CA-125	<i>Cancer antigen 125</i>
DHL	Desidrogenase láctica
EC	Estágio clínico
EV	Endovenoso
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
IHQ	Imuno-histoquímica
LFN	Linfonodo(s)
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
OCT3/4	<i>Octamer-binding transcription factor 4</i> (fator de transcrição ligado ao octâmero 4)
PA	Pósterio-anterior
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
RX	Radiografia
SALL4	<i>Sal-like protein 4</i>
SOB	Salpingo-ooforectomia bilateral
SOX2	<i>Sex determining region Y-box 2</i>
TC	Tomografia computadorizada
TMO	Transplante de medula óssea
USG	Ultrassonografia

Estadiamento

Classificação histológica¹

Tumores germinativos

Teratoma maduro do ovário

Teratoma imaturo do ovário

Disgerminoma

Tumor dos seios endodérmicos (*yolk sac*)

Carcinoma embrionário

Coriocarcinoma não-gestacional

Tumor misto de células germinativas do ovário

Teratomas monodérmicos e tumores do tipo somático associados a cistos dermóides

Struma ovarii

Carcinoide ovariano

Tumores tipo neuroectodérmicos

Teratoma monodérmico cístico

Neoplasias somáticas com origem em teratomas

Tumores mistos de células germinativas e dos cordões sexuais/estroma, não classificado

Gonadoblastoma

Tumor misto de células germinativas e dos cordões sexuais/estroma do ovário, não classificado

Estadiamento AJCC/FIGO^{2,3}

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 aos ovários ou tubas uterinas
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 da cavidade pélvica, 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 $\leq$ 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 parenquimatosos destes órgãos

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 por biópsia)
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
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
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 estadiamento⁴⁻⁶

Anamnese

Dor pélvica subaguda ou sensibilidade à pressão pélvica.

Exames recomendados

Ultrassonografia abdominal e pélvica transvaginal;

TC de abdome e pelve;

RX de tórax ou TC de tórax (no caso de doença avançada);

Laboratoriais

- Hemograma completo;
- Função hepática;
- Função renal.

Marcadores tumorais

- AFP;
- bHCG;
- DHL;
- Inibina (para diagnóstico diferencial);
- CA-125 (para diagnóstico diferencial).

Cariótipo pré-operatório (na suspeita de gonadoblastoma);

Segunda opinião de patologistas experientes deve ser considerada, devido às dificuldades para o diagnóstico e raridade dos tumores germinativos de ovário.

Avaliar solicitar função pulmonar em pacientes com indicação para uso de bleomicina.

Diagnóstico anatomopatológico e IHQ

Meios diagnósticos

- Material histológico convencional;
- Marcadores IHQ: como SALL4 e OCT3/4, que são amplamente utilizados e, mais recentemente, SOX2 em carcinoma embrionário e tumores neuroectodérmicos primitivos de teratomas;
- Hibridização *in situ* fluorescente do cromossomo 12p para confirmação diagnóstica em casos difíceis.

Imuno-histoquímica

Tipo histológico	SALL4	OCT3/4	SOX2
Disgerminoma	+	+	-
Seio endodérmico	+	-	-
Carcinoma embrionário	+	+	+

Estadiamento cirúrgico padrão

Geralmente por via aberta, mas, em casos selecionados, pode ser feito através de cirurgia laparoscópica ou robótica;

Exame cuidadoso da cavidade abdominal;

Biópsia do peritônio diafragmático, goteiras parietocólicas, peritônio pélvico e lavado peritoneal + omentectomia infracólica (ou *large biopsy* do omento);

Não há consenso sobre o papel da linfadenectomia e sua indicação deve ser individualizada. Sugere-se no caso de LFN macroscopicamente alterados.

Sempre que possível, a cirurgia preservadora de fertilidade deve ser considerada, que consiste em salpingo-ooforectomia unilateral com preservação do ovário contralateral e útero (mesmo em caso de doença avançada, dada a alta taxa de resposta destes tumores à QT);

Não deve ser realizada biópsia do ovário contralateral, caso seja macroscopicamente normal;

Curetagem de endométrio deve ser realizada para descartar neoplasia de endométrio concomitante. Esta recomendação é válida apenas para tratamento conservador (preservação uterina) em tumores de cordão sexual/ estroma, especialmente tumores de células da granulosa (não inclusos neste capítulo);

Em mulheres na menopausa e doença avançada ou com comprometimento ovariano bilateral, a SOB deve ser realizada.

Tratamento

Esquemas de QT

BEP

Bleomicina 30U EV D1, D8 e D15	A cada 3 semanas, por 3 a 4 ciclos
Etoposídeo 100mg/m ² EV D1 a D5	
Cisplatina 20mg/m ² EV D1 a D5	

TIP

Paclitaxel 250mg/m ² EV (contínuo de 24h) D1	A cada 3 semanas, por 3 a 4 ciclos
Ifosfamida 1.200mg/m ² EV D2 a D6	
Mesna 1.200mg/m ² EV D2 a D6	
Cisplatina 20mg/m ² EV D2 a D6	
Filgrastima 300mcg SC D7 A D13 ou pegfilgrastim 6mg SC D6	

Carboplatina + Etoposídeo

Carboplatina 400mg/m ² EV D1	A cada 3 semanas, por 4 ciclos
Etoposídeo 120mg/m ² EV D1 a D3	

VAC

Vincristina 1,5mg/m ² (máximo de 2mg) EV D1	A cada 3 semanas
Actinomicina-D 0,045mg/kg (máximo de 2,5mg) EV D1	
Ciclofosfamida 1.200mg/m ² EV D1	
Considerar Mesna no D1	

VeIP

Vimblastina 0,1mg/kg EV D1 e D2*	A cada 3 semanas
Ifosfamida 1.200mg/m ² EV D1 a D5	
Mesna 1.200mg/m ² EV D1 a D5	
Cisplatina 20mg/m ² EV D1 a D5	

Bleomicina + Etoposídeo + Carboplatina

Carboplatina 600mg/m ² EV D2	A cada 3 semanas
Etoposídeo 150mg/m ² EV D1 a D3	
Bleomicina 10U EV D3	

* Dose máxima 18,5mg/m²

Estágios iniciais

Cirurgia (preservadora de fertilidade ou não)

QT adjuvante

Não indicada (NE III/FR A)⁴

- Disgerminoma puro estágio IA com cirurgia de estadiamento realizada;
- Teratoma imaturo EC IAG1.

Indicada (esquema BEP preferencial) (NE I/FR B)

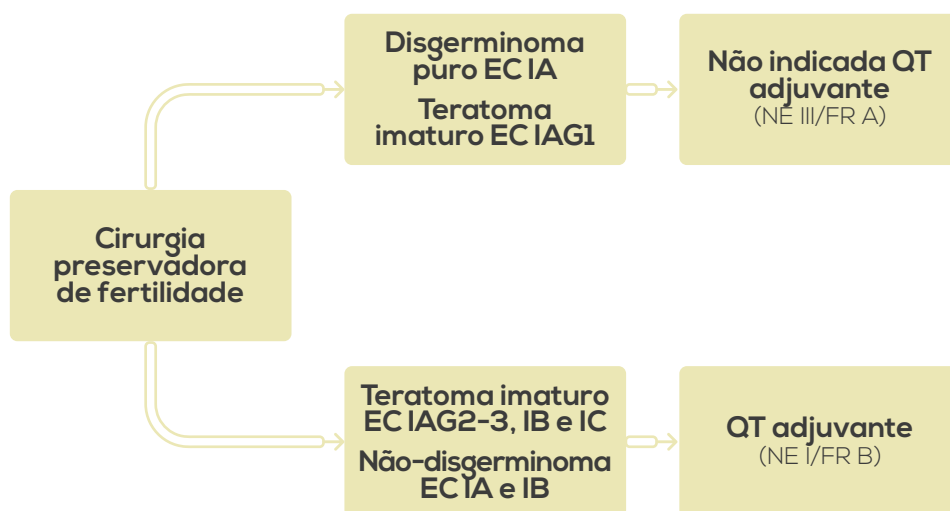
- Disgerminomas EC IB-IC não adequadamente estadiadas;
- Teratomas imaturos EC IA G2 ou G3, IB e IC;
- Não-disgerminomas EC IA-IB.



Considerações e bases científicas para recomendações

Em pacientes com disgerminoma puro, a taxa de recidiva é baixa, de 15 a 25%, e o tratamento com QT com sucesso em eventual recidiva, com alta taxa de cura. Há alguns dados publicados que sugerem que todos os graus de teratoma imaturo IAG2-3, IB e IC podem apenas ser seguidos sem QT adjuvante após cirurgia preservadora de fertilidade, reservando a QT para uma eventual recidiva, mas tal conduta não é consenso. Porém dados da literatura inglesa mostram que a maioria dos centros sugerem uso QT combinada com BEP (bleomicina, etoposide e cisplatina) para tumores não-disgerminoma (EC IA e IB)⁷⁻¹¹.

Fluxograma para tratamento dos estágios iniciais (QT adjuvante)



Estágios avançados e recidiva

Geralmente, o tratamento anterior incluiu cirurgia e QT adjuvante

Cirurgia citorrredutora

Pacientes devem ir para cirurgia citorrredutora para remoção da máxima quantidade de tumor possível, mas sem procedimentos extensos, como, por exemplo, ressecções intestinais, ressecções vesicais, entre outros procedimentos mais mórbidos, pois tais tumores são altamente sensíveis à QT, e com preservação de fertilidade já que, mesmo na doença avançada, a taxa de cura é maior que 90%;

A cirurgia citorrredutora secundária na doença recidivada ou progressiva em tumores germinativos permanece controversa, pode ter benefício em grupos selecionados particularmente em em teratoma imaturo e na síndrome de crescimento de teratoma;

Em caso de evidência de doença radiológica de tumor residual (após cirurgia e QT) com marcadores normais (AFP e BHCG), pode-se considerar cirurgia, mas observação também pode ser uma opção, principalmente com teratoma imaturo e marcadores normais, a fim de evitar a *growing teratoma syndrome*.

Quimioterapia¹²⁻²³

Indicações

- Disgerminomas EC IIA-IV
- Teratomas imaturos EC IIA- IV
- Não-disgerminomas EC IC-IV

1ª linha

Doença completamente ressecada

- Esquema BEP 3 ciclos (NE II/FR B).

Doença residual macroscópica

- Esquema BEP 4 ciclos (a bleomicina pode ser omitida no ciclo 4 para redução do risco de toxicidade pulmonar) (NE I/FR B);
- Esquema VeIP (NE I/FR B).

Disgerminoma EC IB a III (em pacientes selecionados, a fim de minimizar toxicidades)

- Esquema EP 3 ciclos.

2ª linha (doença recidivada com uso prévio de platina e intervalo > 4 semanas) (NE II/FR B)

- Esquema TIP;
- Esquema VeIP;
- Esquema VAC;
- QT em altas-doses ou QT adicional a ser discutido em casos selecionados.

Doença platino-refratária (progressão na vigência de platina ou em menos de 4 semanas de QT baseada em platina):

QT em doses altas com resgate de células-tronco hematopoiéticas periféricas;

Para pacientes refratárias ou não candidatas a essa estratégia, considerar gencitabina e paclitaxel, ou gencitabina e oxaliplatina.

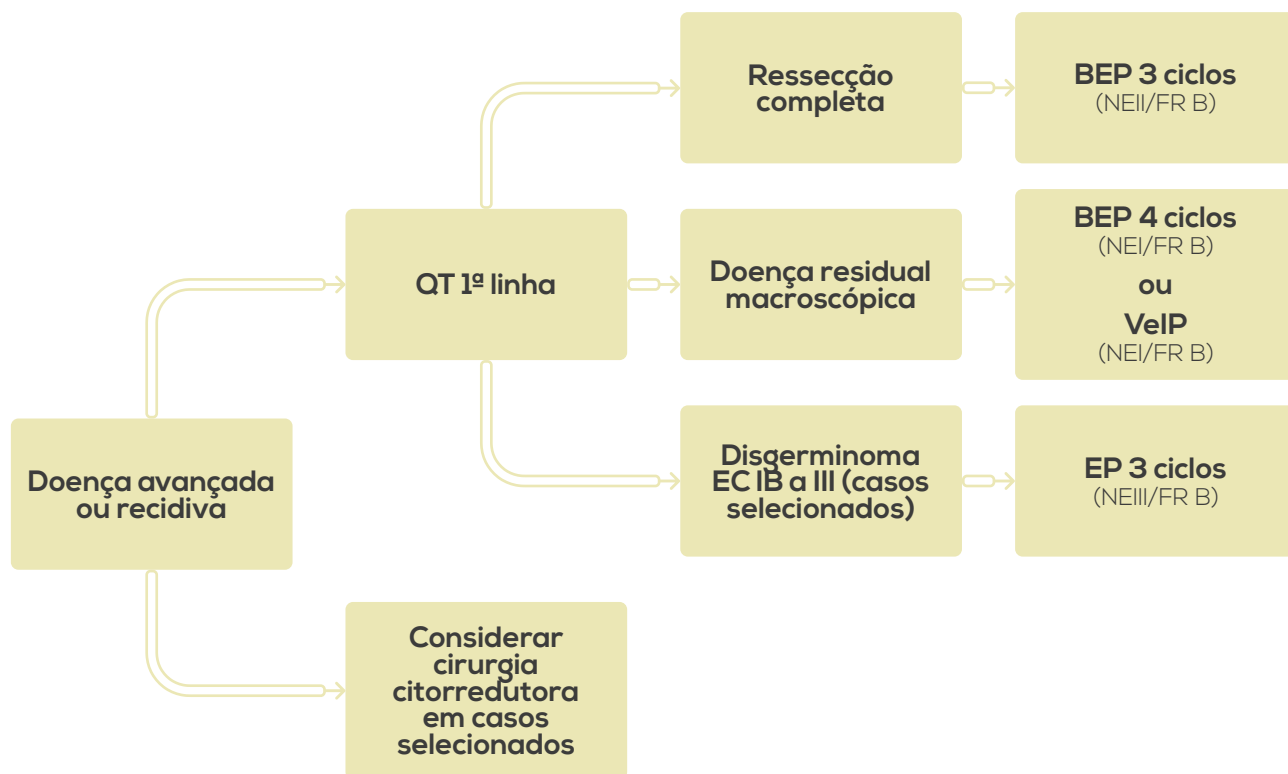
Doença radiológica residual + marcadores elevados (AFP/bHCG) após QT 1ª linha

- Esquema TIP
- QT em altas-doses seguido de TMO (NE III/ FR B)

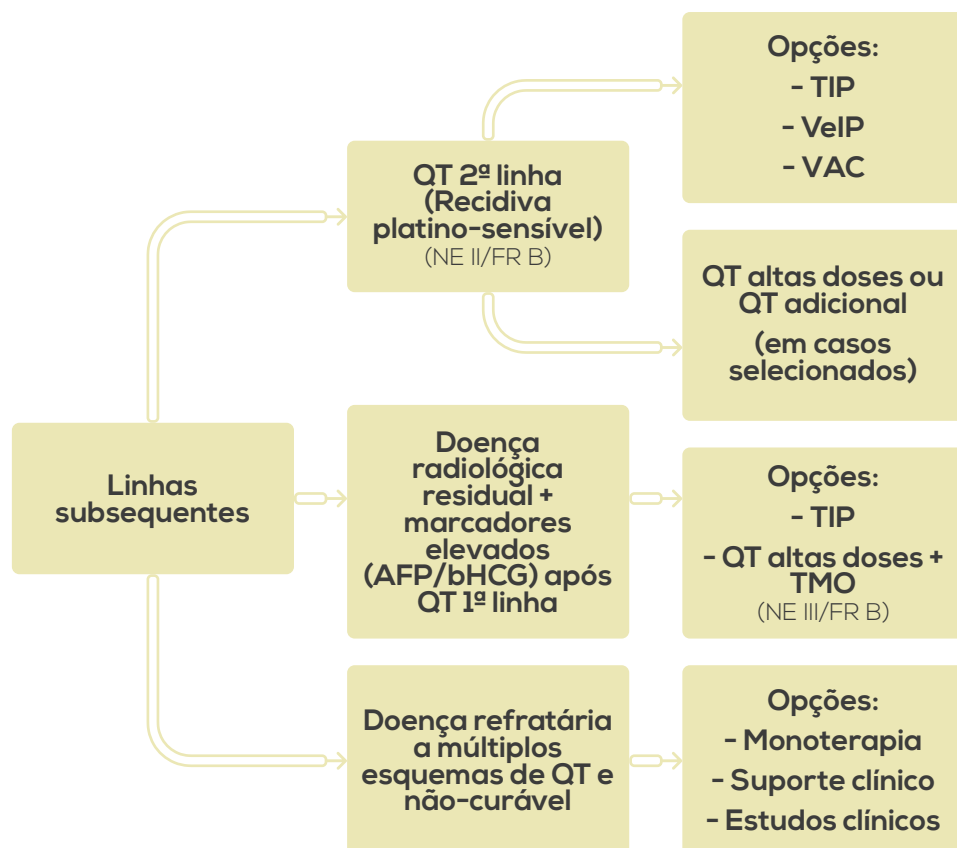
Doença refratária a múltiplos esquemas de QT e não-curável

- Monoterapia;
- Suporte clínico;
- Estudos clínicos.

Fluxograma para tratamento dos estágios avançados e da recidiva (1ª linha)



Fluxograma para tratamento dos estágios avançados e da recidiva (linhas subsequentes)



Radioterapia

O disgerminoma é altamente sensível à RT, mas esta deve ser indicada apenas em casos selecionados, devido ao seu impacto negativo na fertilidade.

Marcadores de resposta ao tratamento

Séricos

- Avaliação de resposta durante a QT e de recidiva;
- bHCG;
- AFP;
- CA-125;
- Inibina B (em disgerminomas e tumores da granulosa).

Imagem

- Avaliação de resposta à QT na doença mensurável;
- TC de tórax, abdome e pelve;
- USG pélvico.

Tabela do manejo dos tumores germinativos de ovário

Histologia	Estágio	Cirurgia	QT	Seguimento
Disgerminoma	IA	+	-	+
	IB/IC	+	+	(+)
	IIA-IV	+	+	+
Teratoma imaturo	IAG1	+	-	+
	IAG2-3	+	+	(+)*
	IB/IC	+	+	+
	IIA-IV	+	+	+
Não-disgerminomas	IA/IB	+	+	+
	IC-IV	+	+	+

Legenda: +, sugerido; (+), sugerido por alguns autores; -, sem tratamento adjuvante proposto.

*Adequado estadiamento cirúrgico

Seguimento⁴

Cerca de 75% das recidivas em pacientes com tumores germinativos ocorrem no primeiro ano. O sítio mais comum de recidiva é cavidade peritoneal. O acometimento de linfonodos retroperitoneais é incomum.

Anamnese + exame físico + exame pélvico + marcadores séricos

- 1º e 2º anos: a cada 4-6 semanas;
- 3º ao 5º anos: a cada 6 meses.

USG pélvico: a cada 6 meses (em pacientes submetidas a cirurgia preservadora de fertilidade;

TC de abdome e pelve a cada 3-4 meses nos 2 primeiros anos e a cada 6 meses do 3º ao 5º ano, se os marcadores séricos forem normais pré-tratamento;

PET/CT para seguimento ou mensuração de resposta ainda não tem papel bem estabelecido.

Referências

1. World Health Organization. Female genital tumours. 2020.
2. 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>
3. Bhatla N, Denny L. FIGO Cancer Report 2018. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2018;143(S2):2–3.
4. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 01;29(Suppl 4):iv1–18.
5. Hildebrandt RH, Rouse RV, Longacre TA. Value of inhibin in the identification of granulosa cell tumors of the ovary. Hum Pathol. 1997 Dec;28(12):1387–95.
6. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. J Clin Oncol. 2007 Jul 10;25(20):2944–51.
7. Thomas GM, Dembo AJ, Hacker NF, DePetrillo AD. Current therapy for dysgerminoma of the ovary. Obstet Gynecol. 1987 Aug;70(2):268–75.
8. Dark GG, Bower M, Newlands ES, Paradinas F, Rustin GJ. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol. 1997 Feb;15(2):620–4.
9. Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol. 1994 Apr;12(4):701–6.
10. Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ, Major FJ, Ball HG, Liao SY. Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. Gynecol Oncol. 1994 Mar;52(3):287–91.
11. Gershenson DM. The obsolescence of second-look laparotomy in the management of malignant ovarian germ cell tumors. Gynecol Oncol. 1994 Mar;52(3):283–5.
12. Williams SD, Blessing JA, Moore DH, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. Ann Intern Med. 1989 Jul 1;111(1):22–7.
13. Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, Homesley HD. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol. 1991 Nov;9(11):1950–5.

- 14.** International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2171–7.
- 15.** Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1435–40.
- 16.** Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, Mazumdar M, Motzer RJ, Scher HI, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol*. 1993 Apr;11(4):598–606.
- 17.** Taylor MH, Depetrillo AD, Turner AR. Vinblastine, bleomycin, and cisplatin in malignant germ cell tumors of the ovary. *Cancer*. 1985 Sep 15;56(6):1341–9.
- 18.** Nichols et al. MN Loehrer PJ, Roth BJ, Langefeld C, Williams SD, Nichols. Vinblastine, ifosfamide and cisplatin (VeIP) as second line chemotherapy in metastatic germ cell tumors (GCT). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1990;9(A-520):134.
- 19.** Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, Williams SD, Loehrer PJ, Einhorn LH, et al. Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. *Ann Intern Med*. 1992 Jul 15;117(2):124–8.
- 20.** Motzer RJ, Bosl GJ. High-dose chemotherapy for resistant germ cell tumors: recent advances and future directions. *J Natl Cancer Inst*. 1992 Nov 18;84(22):1703–9.
- 21.** Mandanas RA, Saez RA, Epstein RB, Confer DL, Selby GB. Long-term results of autologous marrow transplantation for relapsed or refractory male or female germ cell tumors. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Mar;21(6):569–76.
- 22.** Munkarah A, Gershenson DM, Levenback C, Silva EG, Messing MJ, Morris M, et al. Salvage surgery for chemorefractory ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol*. 1994 Nov;55(2):217–23.
- 23.** Manchana T, Ittiwut C, Mutirangura A, Kavanagh JJ. Targeted therapies for rare gynaecological cancers. *Lancet Oncol*. 2010 Jul;11(7):685–93.

Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC



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