

PORTARIA Nº 458, DE 21 DE MAIO DE 2012

***Aprova as Diretrizes
Diagnósticas e
Terapêuticas - Neoplasia
Maligna Epitelial de
Ovário.***

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições, Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre neoplasia maligna epitelial de ovário e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) são resultado de consenso técnico-científico e formuladas dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS no 3, de 25 de novembro de 2011;

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º - Ficam aprovadas, na forma do Anexo desta Portaria, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário.

§ 1º - As Diretrizes objeto desta Portaria, que contêm o conceito geral da Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a cientificação ao paciente ou ao seu responsável legal dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento de neoplasia maligna epitelial de ovário.

§ 3º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS NEOPLASIA MALIGNA EPITELIAL DE OVÁRIO

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura Foi realizada busca de artigos nas bases de dados do Medline/ Pubmed, Embase e Cochrane em 25/07/2011. Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos "Ovarian Neoplasms/therapy"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms/immunology"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms/ surgery"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms/therapy"[Mesh] e restringindo-se para estudos em humanos, em inglês, com o filtro metanálises, foram encontrados 74 estudos. Os mesmos termos foram usados para estudos de fase III em adultos nos últimos 10 anos, revelando 227 estudos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos 'ovary cancer'/exp OR 'ovary tumor'/exp AND 'cancer therapy'/exp OR 'cancer surgery'/exp e restringindo-se para estudos em humanos, em inglês, com o filtro metanálises, foram encontrados 156 estudos. Os mesmos termos foram usados para estudos de fase III nos últimos 10 anos, resultando em 57 trabalhos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se a expressão "cancer of the ovary", foram localizadas 13 revisões sistemáticas. Primeiramente foram selecionadas metanálises e revisões sistemáticas relativas a opções de tratamento do câncer de ovário, excluindo artigos não relacionados ao assunto e estudos cujos desfechos não tivessem relevância clínica. Após, foram selecionados os estudos de fase III de temas não abordados e publicados após as metanálises e revisões sistemáticas selecionadas. Foram consultados ainda o Up- ToDate, versão 19.2, diretrizes clínicas de sociedades internacionais de especialistas, estudos antigos de relevância histórica no tratamento do câncer de ovário e estudos de fase II para abordar o tratamento da doença resistente a platina.

2. INTRODUÇÃO

O carcinoma de ovário é a neoplasia maligna ginecológica mais letal, com incidência mundial de 200.000 novos casos ao ano. No Brasil, a estimativa é de 6.190 novos casos para 2012 e de 2.963 mortes por esta doença (1). Dados internacionais estimam que cerca de 75% dos novos diagnósticos são realizados em estágios avançados, o que é responsável, em parte, pela alta mortalidade associada. Cerca de 90% dos carcinomas de ovário são de origem epitelial, da superfície epitelial ovariana ou derivados mullerianos, como as tubas uterinas (trompas de Falópio). Os adenocarcinomas primários peritoneais são classificados e tratados como carcinomas ovarianos epiteliais. Os demais tumores ovarianos derivam de outras células, como as germinativas, estromais ou mistas, e não serão abordados, por apresentarem comportamento e tratamentos distintos (2).

Entre os principais fatores de risco a considerar no diagnóstico de neoplasia maligna epitelial de ovário, incluem-se história de câncer de ovário em familiar(es) de primeiro grau, nuliparidade, infertilidade, obesidade e possivelmente uso de reposição hormonal (em especial estrogênica). Fatores aparentemente protetores são gestação prévia, amamentação, uso de contraceptivos orais e ligadura tubária (3-11).

Apenas 5% dos casos são considerados de origem familiar. A definição de história familiar positiva refere-se às pacientes com dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer de ovário, incluindo aquelas com genótipo ovário, incluindo comprovado BRCA 1 e dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer de 2 ou famílias afetadas pela síndrome de Lynch. Em pacientes de alto risco, com mutações de BRCA 1 ou 2, a ooforectomia pode reduzir o risco. Apenas 5% dos casos são considerados de origem familiar.

A definição de história familiar positiva refere-se às pacientes com de câncer de ovário ou trompa de Falópio em cerca de 80% (12,13). Cerca de 60% das pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário apresentarão recidiva da doença em algum momento de sua evolução. O risco é particularmente alto nos estágios clínicos (EC) III e IV com volume residual de doença pós-operatório superior a 2 cm, situação em que a estimativa varia de 80% a 85% dos casos (14). Além do estadiamento da doença e do volume residual pósoperatório, fatores de risco associados à recidiva são idade inferior a 40 anos, histologia mucinosa ou de células claras, grau histológico pouco diferenciado, performance status comprometido, tratamento inicial sem composto de platina, presença de ascite no momento da citorredução cirúrgica e persistência de níveis elevados do marcador CA 125 após quimioterapia de primeira linha (15).

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

C56 - Neoplasia maligna do ovário

C570 - Neoplasia maligna da trompa de Falópio

C78.6 - Neoplasia maligna secundária do retroperitônio e do peritônio

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O câncer de ovário frequentemente se manifesta em estágios avançados, com a ocorrência de sintomas vagos, como distensão abdominal, dor abdominal ou pélvica, sintomas urinários, surgimento de massa abdominal, flatulência ou saciedade precoce relacionada a metástases peritoneais. Em alguns casos, pode ocorrer dispneia devido à ascite ou a derrame pleural associado (16). Os sintomas inicialmente não levam de imediato à suspeita de câncer. Sua evolução e persistência em mulheres entre 40 e 65 anos, faixa etária na qual a incidência torna-se mais frequente, pode levar o médico a suspeitar e diagnosticar esta neoplasia.

Mesmo com os exames e tratamentos disponíveis atualmente, não foi possível estabelecer um programa de triagem eficaz em mulheres assintomáticas. Em estudo recente, com triagem por dosagens seriadas do marcador tumoral sérico CA 125 e ecografia transvaginal, não foi observada redução da mortalidade por carcinoma de ovário (2).

A avaliação da extensão tumoral (estadiamento) é basicamente cirúrgica. A cavidade pélvica e a abdominal devem ser exploradas meticulosamente em busca de implantes peritoneais e omentais, sendo necessário realizar pan-histectomia na maioria dos casos. Mais detalhes sobre as intervenções cirúrgicas estão descritos a seguir.

Todo o material cirúrgico obtido deve ser encaminhado para exames citológico e histopatológico.

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CIRÚRGICO

Na suspeita do diagnóstico de câncer de ovário, o exame físico pode muitas vezes demonstrar aumento de volume abdominal (por ascite), massa pélvica ou derrame pleural. Nestas situações, os exames de imagem, como ecografia abdominal ou pélvica identificando lesão expansiva ovariana ou anexial, podem aumentar a suspeita e levar ao prosseguimento da investigação. Laparotomia é o método cirúrgico de escolha para diagnóstico e estadiamento dos carcinomas ovarianos, de vez que é fundamental para o diagnóstico anatomopatológico, o estadiamento e o primeiro tratamento nos casos em que é possível realizar citorredução máxima (ressecção tumoral o mais completa possível).

4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Os exames de imagem são úteis na investigação inicial de sintomas abdominais persistentes, achados frequentes nas neoplasias ovarianas.

À ecografia, a presença de massa pélvica fixa é muito sugestiva de carcinoma ovariano, especialmente se acompanhada de ascite. Na presença de ascite sem lesão expansiva associada, a citologia positiva para células malignas no líquido de ascite permite o diagnóstico de neoplasia ovariana ou primária peritoneal, cujos tratamentos seguem a mesma indicação.

O estadiamento do câncer de ovário é dependente de intervenção cirúrgica. Os exames de imagem complementam o estadiamento sistêmico e podem incluir ecografia abdominal ou pélvica e tomografias computadorizadas de abdômen, pelve e tórax. Entretanto, cirurgia é o principal método para diagnóstico, estadiamento e tratamento nos casos de doença restrita à cavidade abdominal.

4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os carcinomas epiteliais de ovário podem ser responsáveis pela produção do marcador tumoral CA 125. Esta glicoproteína pode estar presente em concentrações elevadas em pacientes com câncer de ovário, porém isoladamente não é útil como exame de triagem ou diagnóstico, podendo ser válido para o acompanhamento das pacientes em tratamento antineoplásico e durante seu seguimento (17).

Em pacientes com citologia peritoneal positiva para adenocarcinoma e com dúvidas sobre a origem primária tumoral, a razão entre os marcadores tumorais CA 125 e CEA acima

de 25 pode ser útil para afastar o diagnóstico de tumores de origem gastrointestinal metastáticos para o peritônio (18).

4.4 ESTADIAMENTO

O estadiamento é determinado pelas classificações internacionais FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), AJCC (American Joint Committee on Cancer) e UICC (União Internacional contra o Câncer) (19,20,21) Estágio I (EC I) O tumor é limitado ao(s) ovário(s).

IA: Tumor limitado a um ovário, cápsula intacta, ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

IB: Tumor limitado aos dois ovários, cápsulas intactas, ausência de tumor nas superfícies ovarianas. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

IC: Tumor limitado a um ou aos dois ovários associado a qualquer das seguintes características: ruptura de cápsula, presença de tumor na(s) superfície(s) ovariana(s), presença de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

Obs.: A presença de ascite não afeta o estadiamento, exceto se houver células malignas.

Estágio II (EC II)

O tumor acomete um ou ambos os ovários e há extensão para a pelve.

IIA: Tumor com extensão ou implantes no útero ou nas trompas de Falópio. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

IIB: Tumor com extensão para ou implantes em outros tecidos pélvicos. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

IIC: Tumor nos estágios IIA ou IIB. Presença de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

Estágio III (EC III)

O tumor acomete um ou os dois ovários com implantes peritoneais microscópicos confirmados fora da pelve. Metástases na superfície hepática significam EC III. Tumor limitado à pelve verdadeira, mas com extensão maligna histologicamente documentada para intestino delgado ou omento.

IIIA: Metástases peritoneais microscópicas além da pelve (sem tumor macroscópico).

IIIB: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve com até 2 cm de diâmetro.

IIIC: Metástases peritoneais além da pelve com mais de 2 cm de diâmetro ou metástases em linfonodos regionais.

Estágio IV (EC IV)

O tumor acomete um ou os dois ovários e apresenta metástases à distância. Se houver derrame pleural, deve ser documentada a presença de células malignas para confirmar tratar-se de EC IV.

Metástase(s) no parênquima hepático determina(m) EC IV.

Grau de diferenciação tumoral (escore baseado na avaliação microscópica tumoral) (20,21) Além do estágio, a definição do grau de diferenciação tumoral ao exame

histopatológico também é determinante da terapêutica a se adotar. Os graus de diferenciação subdividem-se em:

Gx: O grau de diferenciação não pode ser avaliado.

G1: Tumor bem diferenciado (baixo grau)

G2: Tumor moderadamente diferenciado (grau intermediário)

G3: Tumor pouco diferenciado (alto grau)

G4: Tumor indiferenciado (alto grau)

4.5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O tratamento do câncer ovariano pode apresentar potencial curativo ou paliativo, dependendo do estadiamento inicial e da evolução da neoplasia. Nos casos de potencial curativo (EC I a III), a interação multidisciplinar com envolvimento do cirurgião e do oncologista clínico é de extrema importância, pois o tratamento, além da intervenção cirúrgica, pode envolver a indicação de quimioterapia prévia ou adjuvante.

4.6. CIRURGIA

Cirurgia primária

A cirurgia padrão para o estadiamento e tratamento de neoplasia maligna epitelial de ovário deve, preferencialmente, ser realizada por equipe experiente em tumores pélvicos. Compreende histerectomia abdominal total com salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia, avaliação e biópsia do peritônio diafragmático, goteiras parietocólicas, peritônio pélvico, amostragem de linfonodos pélvicos e para-aórticos, além de lavagem peritoneal para pesquisa de células malignas (quatro lavados: diafragmático, dos lados direito e esquerdo do abdômen e da pelve). Para pacientes com histologia mucinosa, também é recomendada apendicectomia (4,22).

Nos estágios EC IA e IB, G1 ou G2 (tumor bem ou moderadamente diferenciado), é recomendado tratamento cirúrgico isolado. Em pacientes em idade fértil que desejem gestar e apresentem tumores bem diferenciados, a salpingo-ooforectomia unilateral pode ser considerada uma opção devido ao baixo índice de recidiva nestes estágios e com este grau de diferenciação (23).

O objetivo da cirurgia, além do estadiamento, é realizar uma ressecção tumoral completa preferencialmente e, quando não for factível, deixar o mínimo de tumor macroscópico na cavidade abdominal, com lesões de diâmetro máximo de 1 a 2 cm. A classificação da cirurgia está relacionada ao grau de citorredução alcançada, ou seja, de acordo com a presença e o tamanho das lesões residuais: citorredução máxima ou completa identifica uma ressecção completa, sem tumor residual visível; citorredução ótima significa permanência de lesões de diâmetros de 1 mm até 1 cm; citorredução subótima corresponde aos casos de doença residual com mais de 1 cm.

O grau de citorredução primária depende de fatores como idade e performance clínica da paciente, experiência da equipe cirúrgica e volume e apresentação do tumor.

Os parâmetros utilizados para definição de citorredução ótima podem variar de acordo com o centro e os estudos publicados. O ponto de corte de 2 cm para o tamanho de lesão residual máxima vem sendo questionado, e estudos mais recentes estão sugerindo que o nível padrão seria 1 cm (24). Adotando-se este conceito, atualmente, nos centros de tratamento especializados, nos casos em que a avaliação pré ou transoperatória sugere que será impossível alcançar uma citorredução ótima, procede-se somente à coleta de fragmentos para biópsia e encaminhamento das pacientes para quimioterapia prévia (25).

A ressecção primária completa tem impacto positivo no prognóstico das pacientes, tanto em termos de sobrevida livre de progressão (SLP) quanto de sobrevida global (SG). Este impacto positivo pode ser observado mesmo em pacientes com EC IV, independentemente do sítio da metástase à distância (26).

Quando pacientes tratadas com citorredução completa primária são comparadas com pacientes submetidas a citorredução ótima ou subótima (ou seja, permanência de qualquer volume de doença residual macroscópica) (24), a SG mediana é de 108,6 meses versus 48,3 nos EC IIB-IIIB, de 81,1 meses versus 34,2 meses no ECIIIC e de 54,6 meses versus 24,6 meses no EC IV, respectivamente.

Cirurgia para diagnóstico anatomopatológico

Nos casos em que a cirurgia padrão não pode ser feita, em especial por ascite volumosa ou por extensão tumoral maciça, nem é possível a realização de biópsia de uma lesão metastática periférica ou a obtenção diagnóstica em exame citológico do líquido peritoneal, o procedimento cirúrgico deve ter o intuito de coletar material para exame citológico ou histopatológico, procedendo-se imediatamente à quimioterapia prévia por 3 ciclos seguida de cirurgia citoredutora máxima (conforme descrito) (24,27).

Cirurgia secundária (debulking ou citorredução de intervalo) Nos tumores que se apresentam em estágios avançados, nem sempre é possível uma cirurgia primária citoredutora ótima, e alguns centros procedem a uma cirurgia subótima. Nestes casos, existe um fundamento teórico para uma segunda intervenção cirúrgica, no intervalo da quimioterapia, com o intuito de ressecção máxima. Contudo, os resultados desta conduta em estudos randomizados são conflitantes (27-30).

Uma revisão sistemática avaliou os 3 principais estudos randomizados com um total de 781 pacientes tratadas com cirurgia subótima primária, 3 ciclos de quimioterapia, seguidos de cirurgia de citorredução e mais 3 ciclos de quimioterapia, ou tratadas com cirurgia primária e quimioterapia por 6 ciclos. Não foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa para sobrevida (HR 0,80, IC 95%, 0,61 - 1,06). Entretanto, a análise de subgrupo realizada em 2 dos estudos, nos quais a cirurgia primária não foi realizada por ginecologistas oncológicos ou foi menos extensa, mostrou benefício para a cirurgia citoredutora secundária (HR 0,68, IC 95%, 0,53 - 0,87).

A conclusão dos autores foi que a heterogeneidade dos resultados impede uma recomendação definitiva e que a escolha entre cirurgia primária extensa ou quimioterapia prévia seguida de cirurgia de citorredução deve considerar o caso específico da paciente e a disponibilidade de cirurgiões altamente treinados (31).

Cirurgia de second look

A cirurgia de second look seria a realizada após o término da quimioterapia adjuvante, para avaliação da resposta tumoral e ressecção de eventuais lesões residuais. Todavia, este tratamento não acrescenta resultados positivos à sobrevida, estando de modo geral contraindicado (30).

Cirurgia de resgate na recidiva

Para um pequeno subgrupo de pacientes (do universo de cerca de 60% das que apresentarão recidiva da neoplasia) pode ser proposta uma nova abordagem cirúrgica, denominada "citorredução cirúrgica secundária" (32,33).

Centros de referência para o tratamento da doença têm demonstrado aumento de cerca de 50% da sobrevida mediana desde o momento da recorrência (32).

Como esta condição é considerada incurável, é fundamental que a seleção das pacientes no pré-operatório seja criteriosa e que seja possível mensurar com acurácia o volume residual da doença ao fim da cirurgia, pois parece haver benefício apenas para as pacientes nas quais é realizada ressecção completa (32).

4.7. QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia prévia (neoadjuvante ou citorrredutora)

Nos casos em que não é possível realizar uma cirurgia primária completa, seja pela condição clínica da paciente, seja pela presença de ascite volumosa ou em razão de extensão tumoral maciça, procede-se à quimioterapia neoadjuvante à base de taxano (paclitaxel) e composto de platina (cisplatina ou carboplatina) por 3 a 6 ciclos, seguidos de cirurgia para citorredução máxima e, após, de quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema, no caso de resposta à quimioterapia neoadjuvante. Ou seja, o número mínimo total é de 6 ciclos de quimioterapia prévia e adjuvante no caso de resposta tumoral ao esquema quimioterápico empregado na neoadjuvância (34- 36).

A taxa de resposta à quimioterapia de primeira linha é de cerca de 80%, podendo este tratamento auxiliar na busca da citorredução máxima, um dos fatores mais importantes no sucesso terapêutico (34).

Quimioterapia adjuvante

Quimioterapia adjuvante à base de composto de platina (cisplatina ou carboplatina) e taxano (paclitaxel) por 6 ciclos é o tratamento padrão para pacientes tratadas com cirurgia primária em EC IC, II e III (37,38). Em pacientes em EC IA e IB não submetidas a estadiamento cirúrgico adequado, quimioterapia pós-operatória com estes mesmos antineoplásicos pode ser uma opção, e está formalmente indicada se apresentarem tumores G3 (39).

Nos estágios iniciais, em pacientes selecionadas, o uso de composto de platina isoladamente é considerado por alguns como opção, pois em EC I e II esta questão não foi abordada de maneira definitiva. A preferência por terapia combinada com taxano é originária das evidências em EC III e IV, onde é clara a diferença de sobrevida (40).

O composto de platina utilizado não parece interferir nos resultados com relação à sobrevida. Dados disponíveis de 12 estudos de fase III, com um total de 2.219 pacientes avaliadas por metanálise, não demonstraram evidências de diferença na sobrevida, se usada cisplatina ou carboplatina, tanto isoladamente como em esquemas de combinação (41). Entretanto, a combinação de cisplatina (75 mg/m²) e paclitaxel (135 mg/m²) em infusão de 24 horas comparada à de carboplatina (AUC 7,5) e paclitaxel (175 mg/m²) em infusão de 3 horas demonstrou ser um esquema em geral mais tóxico, mas não inferior, em estudo randomizado publicado em 2003, envolvendo 792 pacientes com carcinoma ovariano em EC III em quimioterapia adjuvante.

As toxicidades gastrointestinal, renal, metabólica e hematológica (leucopenia de grau 4) foram significativamente mais frequentes no grupo tratado com cisplatina, e trombocitopenia de grau 2 ou mais foi mais comum no grupo tratado com carboplatina (42).

A adição de um terceiro fármaco ao esquema de platina e taxano não parece apresentar benefícios. A adição de gencitabina, por exemplo, além de acrescentar toxicidade ao esquema, demonstrou redução no tempo de sobrevida livre de progressão (43).

Quimioterapia intraperitoneal (IP)

A instilação de quimioterápico intraperitoneal (IP) resulta, teoricamente, em altas concentrações do fármaco no meio intraperitoneal e relativamente altas concentrações sanguíneas. Em modelos pré-clínicos, as moléculas de cisplatina foram capazes de penetrar aproximadamente 4 mm nos tecidos tumorais, portanto, para o resultado ideal, seria necessária uma citorredução ótima ou completa antes da aplicação (44). Apesar de resultados de ensaios clínicos randomizados avaliando quimioterapia IP adjuvante à base de cisplatina terem demonstrado melhora na SLP e SG, este tratamento ainda gera controvérsias. Os maiores estudos publicados foram conduzidos por grupos cooperativos americanos (GOG-172, GOG-114 e SWOG-8501/GOG-104). Somente o GOG-172 e o GOG-114 avaliaram como controle o tratamento considerado padrão, com paclitaxel e cisplatina por via intravenosa (IV). Além destes estudos norteamericanos, somente um estudo italiano e outro realizado em Taiwan

foram publicados com resultados positivos, nos quais o incremento na SG parece depender de uma citorredução completa.

Em metanálise que avaliou os resultados de SLP e SG dos 6 ensaios clínicos randomizados disponíveis até 1996, foi confirmado aumento significativo na SLP e SG. Entretanto, quando retirado da análise o SWOG-8501/GOG-104 (que comparou cisplatina IP (100 mg/m²) + ciclofosfamida IV (600 mg/m²) com cisplatina IV (100 mg/m²) + ciclofosfamida IV (600 mg/m²), ou seja, não foi usado taxano no esquema IV), os resultados perderam robustez com relação ao impacto na SG (HR = 0,819, IC 95%, 0,662-0,997, p = 0,028).

Além disso, as altas taxas de complicações associadas à quimioterapia IP interferem na incorporação de seu uso de forma universal. Eventos adversos hematológicos e gastrointestinais de graus 3 e 4 são mais frequentes em pacientes tratadas com quimioterapia IP quando comparados com os das tratadas com quimioterapia IV.

Em 24% a 75% das pacientes não foi possível completar o tratamento IP devido a complicações relacionadas ao cateter (45). Entre as principais complicações relatadas estão dor abdominal, sangramento, infecção, peritonite, bloqueio do cateter, vazamento, movimentação e mau funcionamento do dispositivo. Em razão destes fatores, o consenso é que quimioterapia IP associada a quimioterapia IV com paclitaxel e platina pode ser uma opção somente em centros altamente treinados neste tipo de procedimento.

Quimioterapia na recidiva

A escolha do tratamento na recidiva depende basicamente da resposta ao tratamento prévio. Classificam-se as pacientes em sensíveis, resistentes ou refratárias à quimioterapia com composto de platina de acordo com o intervalo livre de progressão: se a recidiva ocorrer em 6 meses ou mais, as pacientes são consideradas sensíveis; se ocorrer em menos de 6 meses, resistentes; e se não houver resposta ou progressão tumoral durante a quimioterapia, refratárias.

A resistência ao tratamento prévio com composto de platina é importante fator prognóstico e preditivo.

- Doença sensível à platina

Os resultados sugerem que quimioterapia à base de composto de platina (carboplatina ou cisplatina) é superior aos esquemas sem ele e que a combinação deste com um segundo fármaco pode oferecer vantagem em relação à sobrevida (41). A reintrodução do esquema quimioterápico que associa composto de platina e paclitaxel é uma opção efetiva (41,46,47). A adição de um terceiro fármaco, como gencitabina, doxorrubicina lipossomal ou topotecano, a este esquema, entretanto, não confere benefícios em termos de SLP ou SG (48,49), assim como a inclusão sequencial de topotecano ao esquema de carboplatina e paclitaxel (4 ciclos de topotecano seguidos de 4 ciclos de paclitaxel e carboplatina comparativamente a 8 ciclos de carboplatina e paclitaxel) mostrou-se mais tóxica e sem impacto sobre os resultados de eficácia (50). O uso de cisplatina semanal, em esquema de aumento de dose-intensidade (50 mg/m² por 9 semanas) também não oferece vantagem quando comparado com o esquema tradicional (75 mg/m² a cada 21 dias) (51). Como alternativa ao esquema de paclitaxel e platina, a associação de doxorrubicina lipossomal a carboplatina é uma opção com eficácia similar, porém com perfil de toxicidade diverso: o esquema de taxano e platina está associado a maiores taxas de alopecia (83,6% versus 7%), neuropatia sensorial (26,9% versus 4,9%) e reações de hipersensibilidade (18,8% versus 5,6%) enquanto o esquema de carboplatina e doxorrubicina lipossomal apresenta maiores taxas de náusea (35,2% versus 24,2%), mucosite grau 3 (13,9% versus 7%) e síndrome mão-pé grau 2-3 (12% versus 2,2%) (52,53).

- Doença refratária ou resistente à platina

Pacientes com progressão da doença neoplásica durante o curso ou dentro de 6 meses da finalização da primeira quimioterapia à base de platina representam um grupo heterogêneo. As taxas de resposta nestas circunstâncias variam de 10% a 15% e não estão diretamente relacionadas à sobrevida.

O objetivo do tratamento é paliativo e de controle da doença, sendo preferencialmente utilizada monoterapia. Nem todos os antineoplásicos ativos foram avaliados por ensaios clínicos de fase III, em especial os mais antigos, porém podem ser opções válidas de tratamento, uma vez que nenhum medicamento até o momento parece representar avanço significativo, em especial com relação à sobrevida, na doença refratária a composto de platina. Neste caso, as opções são gencitabina, doxorrubicina lipossomal, etoposídeo oral, paclitaxel, fluorouracila e ácido folínico, tamoxifeno ou topotecano, entre outros. A escolha depende da disponibilidade, do perfil de toxicidade, da comodidade e dos custos do tratamento, pois, em relação à sobrevida, não são observadas diferenças (54-61).

Entre as combinações de tratamento avaliadas em estudos de fase III, a associação de trabectedina com doxorrubicina lipossomal demonstrou aumento de cerca de 6 semanas na SLP. Em análise exploratória post hoc, o subgrupo de pacientes classificadas como "parcialmente sensíveis à platina" (6-12 meses de intervalo livre de doença após quimioterapia com composto de platina), apresentou aumento na sobrevida mediana de 17 para 23 meses, quando comparado com o subgrupo que fez uso de doxorrubicina lipossomal.

Entretanto, esta análise deve ser mais bem avaliada por ensaios com poder e delineamento adequados para a avaliação desta hipótese.

Outra crítica ao estudo é que o braço experimental foi comparado com o subgrupo que fez uso de doxorrubicina lipossomal isolada, quando o tratamento padrão seria a associação deste medicamento com platina, já que as pacientes foram consideradas "parcialmente sensíveis à platina". Ou seja, embora os resultados desta associação sejam promissores neste subgrupo de pacientes, não há, até o presente momento, segurança para seu uso corriqueiro.

Os resultados destes estudos não foram suficientes para levar trabectedina à regulamentação pelo FDA (62-65), embora o tenha sido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela European Medicine Agency (EMA).

Tratamento de manutenção ou consolidação

Devido à alta taxa de recidiva do carcinoma ovariano, foram avaliadas estratégias de manutenção de tratamento com a finalidade de observar potenciais mudanças na evolução da doença. O uso de 6 ciclos extras de paclitaxel em pacientes em remissão clínica após quimioterapia com composto de platina e paclitaxel não demonstrou aumento na SLP ou na SG em pacientes tratadas no EC IIB a IV (66,67).

Já a manutenção com 12 ciclos demonstrou aumento na SLP (22 versus 14 meses), mas não na SG (68). Em metanálise de ensaios clínicos para avaliação da manutenção ou consolidação, foi observada uma vantagem marginal na SG (HR 0,84, 95% IC, 0,84-0,99, $p = 0,4$). A suposição teórica é que nenhum estudo individualmente tem poder para detectar esta diferença, e a conclusão geral até o momento é que a vantagem possivelmente não se justifique perante a toxicidade e os custos relacionados ao tratamento de manutenção ou consolidação (69).

A manutenção com bevacizumabe foi avaliada em dois estudos de fase III, o GOG- 218 (70) e o ICON-7 (71). No primeiro, pacientes em EC III com ressecção incompleta ou em EC IV após cirurgia de debulking receberam tratamento complementar com paclitaxel e carboplatina por 6 ciclos e placebo a cada 3 semanas do ciclo 2 ao 22 (grupo controle), ou paclitaxel e carboplatina por 6 ciclos mais bevacizumabe (15 mg/kg) do ciclo 2 ao 6, e placebo a cada 3 semanas do ciclo 7 ao 22, ou paclitaxel e carboplatina por 6 ciclos e bevacizumabe (15 mg/kg) do ciclo 2 ao 22, a cada 3 semanas.

A mediana da SLP foi de 10,3 meses no grupo controle, de 11,2 meses no grupo com bevacizumabe por 5 ciclos concomitantemente ao paclitaxel e carboplatina e 14,1 meses no grupo de manutenção com bevacizumabe. Não houve diferença na SG.

O estudo ICON-7 avaliou dois regimes em pacientes em EC I ou em IIA G3 ou de células claras e em IIB a IV após cirurgia: paclitaxel (175 mg/m²) e carboplatina (AUC 5-6) a cada 21 dias por 6 ciclos versus este mesmo esquema associado a bevacizumabe (7,5 mg/kg)

concomitante a cada 21 dias por 5 ou 6 ciclos e continuado por 12 ciclos adicionais ou até a progressão da doença. A mediana da SLP foi de 17,3 meses para o tratamento padrão e de 19 meses para o grupo em uso continuado de bevacizumabe. Os dados da SG não foram publicados.

Os estudos de fase III com bevacizumabe publicados até o momento compararam o tratamento atual considerado padrão (6 ciclos de paclitaxel e carboplatina) versus tratamento de manutenção por no mínimo mais 12 ciclos com bevacizumabe. Não houve braço com tratamento de manutenção com quimioterapia padrão para comparação. Quando bevacizumabe foi adicionado concomitante ao tratamento padrão, por no máximo 6 ciclos, a comparação não demonstrou diferença na SLP. Utilizando os dados disponíveis na literatura, acima expostos, pode-se observar que as diferenças na SLP são de curta duração, não sendo esperadas diferenças na SG.

Devido ao risco aumentado de efeitos adversos graves, como perfuração intestinal, hemorragia, hipertensão arterial e retardo na cicatrização (72), existe uma preocupação em âmbito mundial com a avaliação de segurança e da relação de custo-efetividade de tais tratamentos.

Com base nos resultados do estudo GOG-218, o grupo da Universidade de Ohio estimou, através de um modelo simplificado, os custos potenciais associados com a adição de bevacizumabe no tratamento do carcinoma ovariano, considerando estimativas de custos com os medicamentos e com os tratamentos de perfurações intestinais fatais e não fatais. Utilizando amostra de 600 pacientes, com risco de perfuração de 1,2%, os resultados demonstraram que os custos com o esquema padrão seriam de cerca de 2,5 milhões de dólares versus 21,4 milhões de dólares no grupo de tratamento com 6 ciclos de bevacizumabe contra 78,3 milhões de dólares no grupo de manutenção com bevacizumabe.

Apesar da controvérsia relacionada ao tema, tradicionalmente, na avaliação de custo-efetividade, é utilizada a razão custo-efetividade incremental (ICER) inferior a 50 mil dólares por ano de vida salvo. A estimativa utilizada levaria a uma ICER de 479.712 mil dólares por ano de vida salvo livre de progressão no grupo tratado com bevacizumabe por 5 a 6 ciclos e de 401.088 mil dólares para o grupo de manutenção (73). Concluindo, a adição de bevacizumabe ao tratamento padrão não demonstrou ser custo-efetiva, e seu benefício em termos de prolongamento da SLP, quando consideradas a curta duração do efeito e a toxicidade inerente, parece não representar avanço clínico significativo no tratamento do câncer de ovário.

5 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

5.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Após o término do tratamento primário para o câncer epitelial de ovário, é de interesse avaliar se houve resposta completa (RC) por tomografia abdominal total e, no caso de doença metastática extra-abdominal pré-existente, tomografia também de tórax. O uso do marcador CA 125 é amplamente difundido como avaliação de resposta e doença persistente. Entretanto, cerca de 50% das pacientes com valores normais de CA 125 após a quimioterapia apresentam doença residual se avaliadas por cirurgia de second look (74).

Em 70% dos casos, o aumento dos níveis de CA 125 precede os sinais e sintomas de recorrência em 3 a 5 meses (75), o que levou à ampla incorporação de sua dosagem a cada 3 meses como parte do acompanhamento oncológico. Entretanto, quando comparado o tratamento imediato na vigência da elevação do marcador com postergação somente na ocorrência de sintomas ou sinais, não foi observada melhora na SG ou na qualidade de vida como resultado de uma detecção precoce da recidiva. A qualidade de vida deteriorou nos dois grupos, mas ocorreu 2,6 meses antes no grupo tratado "antes", efeito correlacionado com a toxicidade da quimioterapia, especialmente fadiga.

Desta forma, com os tratamentos atuais, a avaliação clínica e sintomática a cada 3 a 4 meses parece apresentar o mesmo resultado do acompanhamento com exame físico, exames laboratoriais e de imagem, não se justificando a dosagem de CA 125 na rotina de acompanhamento das pacientes.

5.2 CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO

Durante a quimioterapia, a cada ciclo a paciente deve ser avaliada com relação a sintomas e sinais clínicos de toxicidade e de neutotoxicidade e ser submetida a exames laboratoriais (hemograma, plaquetometria e dosagem sérica de creatinina).

A quimioterapia adjuvante consiste de um total de 6 ciclos. Quando utilizada quimioterapia prévia, o esquema mais empregado é o de 3 ciclos antes da cirurgia e 3 ciclos após.

O tratamento paliativo é realizado de acordo com a resposta objetiva e o benefício clínico obtido, devendo ser interrompido na vigência de progressão da doença. A progressão da doença é definida por meio de exames de imagem (tomografia, radiografia ou ecografia, de acordo com o exame de primeira avaliação das lesões), com aumento de 25% no tamanho de pelo menos uma lesão (no caso de existirem lesões mensuráveis para avaliação por exames de imagem) ou surgimento de nova(s) lesão(ões) de caráter neoplásico, ou aumento ou surgimento de ascite maligna. Neste caso, outra opção terapêutica deve ser indicada, ou mudança do esquema quimioterápico ou somente cuidados paliativos no caso de pacientes com doença resistente e toxicidade elevada, com pobre performance status.

Os exames de reavaliação devem ser realizados a cada 3 a 4 ciclos de quimioterapia ou quando houver sintomas ou sinais clínicos de progressão que possam indicar necessidade de mudança de tratamento.

6. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O acompanhamento das pacientes após o término do tratamento e em remissão completa é realizado rotineiramente com avaliação clínica a cada 3 a 4 meses nos primeiros 3 anos (anamnese e exame clínico). Há evidências de que uma detecção precoce de recidiva, com os tratamentos atualmente disponíveis, não corresponde a aumento de sobrevida, e sim à piora da qualidade de vida (75).

Nos quarto e quinto anos de seguimento, a frequência de reavaliações médicas recomendada é bianual e, após, anual. Nas pacientes que não alcançam remissão completa, o seguimento deve ser feito com base nas manifestações clínicas, e os exames laboratoriais e de imagem devem ser solicitados conforme os sintomas e sinais apresentados pela paciente.

7. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna epitelial de ovário ou de tuba uterina (trompa de Falópio) devem ser atendidas em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar acompanhamento.

Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle de efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e a garantia do atendimento das pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Entre tais ações incluem-se a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES), a autorização prévia dos procedimentos, o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos) e a verificação dos percentuais da frequência dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda e segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotados no hospital, a regulação do acesso assistencial, a qualidade da autorização, a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses), a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod), a compatibilidade

da cobrança com os serviços executados, a abrangência e a integralidade assistenciais e o grau de satisfação dos doentes.

Exceção feita ao mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento de medicamento antineoplásico é do hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de neoplasia maligna epitelial de ovário e da tuba uterina:

Quimioterapia paliativa - adulto 03.04.02.027-3 - Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) - 1a linha 03.04.02.028-1 - Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) - 2a linha Quimioterapia prévia (neoadjuvante ou citorrredutora) - adulto 03.04.04.014-2 - Quimioterapia Prévia de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (estádio III ou IV) - 1a linha 03.04.04.013-4 - Quimioterapia Prévia de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (estádio III ou IV) - 2a linha Quimioterapia adjuvante (profilática) - adulto 03.04.05.020-2 - Quimioterapia Adjuvante de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (em estágio IA ou IB com grau G3 ou G4/estádio IC ou II/estádio III ou estágio IV sem doença residual pós-operatória) Há ainda o procedimento 03.04.08.006-3 - Quimioterapia Intracavitária, sem especificação de finalidade.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Ovário. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/ho-me/ovario>.
2. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011;305(22):2295-303.
3. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. Ann Intern Med. 1994;121(2):124-32.
4. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. Am J Epidemiol. 1992; 136(10): 1184- 203.
5. Gotlieb WH, Baruch GB, Friedman E. Prophylactic oophorectomy: clinical considerations. Semin Surg Oncol. 2000;19:20- 7.
6. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Am J Epidemiol. 2002;155(3):217-24.
7. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003; 348(17):1625- 38.

8. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2008;108(3):641-51.
9. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC. A metaanalysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(4):367-75.
10. Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer*. 2009;115(3):531-9.
11. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update*. 2007;13(5):453-63.
12. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(5):562-94.
13. Walsh CS, Blum A, Walts A, Alsabeh R, Tran H, Koeffler HP, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol*. 2010; 116(3): 516- 21.
14. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA*. 1983;250(22):3072-6.
15. Daly M, Orams GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol*, 1998;25(3): 255-64.
16. Eitan R, Levine DA, Abu-Rustum N, Sonoda Y, Huh JN, Franklin CC, et al. The clinical significance of malignant pleural effusions in patients with optimally debulked ovarian carcinoma. *Cancer*. 2005;103(7):1397-401.
17. Kang S, Kim TJ, Nam BH, Seo SS, Kim BG, Bae DS, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2010;101(1):13-7.
18. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumour Biol*. 1992;13(1-2):18-26.
19. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(8):889-92.
20. Ovary. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: NY Springer; 2002, p. 275-84.
21. União Internacional Contra o Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, 6a Ed. 2004. p254.
22. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21Suppl 5:v23-v30.
23. Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(9):1030-5.
24. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR)

and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009; 115(6): 1234- 44.

25. Stashwick C, Post MD, Arruda JS, Spillman MA, Behbakht K, Davidson AS, ET al. Surgical risk score predicts suboptimal debulking or a major perioperative complication in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Nov;21(8):1422-7.

26. 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;17(6):1642-8.

27. Van der Burg ME, Coens C, Van Lent M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. After ten years follow-up interval debulking surgery remains a significant prognostic factor for survival and progression free survival for advanced ovarian cancer: the EORTC Gynaecological Cancer Group Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(Suppl 1):3.

28. Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(2):142-6.

29. Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Pearson C, Olt G, Rubin SC et al. A phase III randomised study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group Study. *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*. 2002; vol 21(Pt 1):201a.

30. Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Pearson C, Olt G, Rubin SC et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2489-97.

31. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10:CD006014.

32. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*, 2006;106(9):1933-9.

33. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, Giuntoli RL 2nd, Gardner GJ, Armstrong DK, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer*, 2007;109(4):685-91.

34. 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;363(10):943- 53.

35. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):1070-6.

36. Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Metaanalysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(8):2315-20.

37. 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;334(1):1-6.

38. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, 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.

39. Elit L, Chambers A, Fyles A, Covens A, Carey M, Fung MF. Systematic review of adjuvant care for women with Stage I ovarian carcinoma. *Cancer.* 2004;101(9):1926-35.

40. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaides E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(22):1655-63.

41. Aabo K, Adams M, Adnitt P, Alberts DS, Athanazziou A, Barley V, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer.* 1998; 78(11): 1479- 87.

42. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke- Pearson D;Gynecologic Oncology Group, 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(17):3194- 200.

43. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Müller HH, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4162-9.

44. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(3):561-70.

45. 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;354:34-43.

46. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Secondline therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1494-7.

47. Gronlund B, Høgdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Results of reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;83:128-34.

48. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, 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(9):1419-25.

49. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, Mangili G, Danese S, Scollo P, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/ carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III/IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer.* 2010;46(16):2905-12.

50. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Zola P, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin- paclitaxel. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(20):1547-56.

51. Fruscio R, Garbi A, Parma G, Lissoni AA, Garavaglia D, Bonazzi CM, et al. Randomized phase III clinical trial evaluating weekly cisplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(4):347-51.

52. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3323-9.

53. Markman M, Moon J, Wilczynski S, et al. Single agent carboplatin versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: final survival results of a SWOG (S0200) phase 3 randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):323-5.
54. Omura GA, Brady MF, Look KY, Averette HE, Delmore JE, Long HJ, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum- pretreated epithelial ovarian cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2843-8.
55. Hurteau JA, Brady MF, Darcy KM, McGuire WP, Edmonds P, Pearl ML, et al. Randomized phase III trial of tamoxifen versus thalidomide in women with biochemical-recurrent-only epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma after a complete response to first-line platinum/taxane chemotherapy with an evaluation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF): A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2010; 119(3): 444- 50.
56. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):405-10.
57. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ.. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3312-22.
58. Wilailak S, Linasmita V. A study of pegylated liposomal Doxorubicin in platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *Oncology*. 2004;67(3-4):183-6.
59. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2183-93.
60. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum- resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2811-8.
61. Kristensen G, Kaern J, Baekelandt M, Skeie-Jenssen T, de Pont Christensen R, Åvall-Lundqvist E, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer: A NSGO study. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Onco*. 2008;26(15S):5508.
62. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, Tjulandin S, Kong B, Roy M, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol*. 2011; 22:49-58.
63. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. 2011;22:39-48.
64. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3107-14.
65. Cannistra SA. Evaluating new regimens in recurrent ovarian cancer: how much evidence is good enough? *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3101-03.
66. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, Katsaros D, Panici PB, Carpi A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4642-8.

67. Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Wang X, Zou J, Han X, Feng D. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database of Syst Rev. 2010;(9):CD007414.
68. Markman M, Liu PY, Moon J, Monk BJ, Copeland L, Wilczynski S, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum- paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. Gynecol Oncol. 2009; 114(2): 195- 8.
69. Hess LM, Rong N, Monahan PO, Gupta P, Thomaskutty C, Matei D. Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Cancer. 2010;116(22):5251-60.
70. 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;365(26):2473-83.
71. 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;365(26):2484-96.
72. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a metaanalysis. Lancet Oncol. 2009;10(6):559-68.
73. David E Cohn, Kenneth H Kim, Kimberly E Resnick, David M O'Malley, Michael Straughn 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.
74. Cohn DE, Kim KH, Resnick KE, O'Malley DM, Straughn JM Jr. Predictive value of CA 125 antigen levels in secondlook procedures for ovarian cancer. Am J Obst Gynecol. 1985;151:981-6.
75. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol. 1996;7(4):361-4.

http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0458_21_05_2012.html