

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA
E OBSTETRÍCIA**

MARTINA PARENZA ARENHARDT

**SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM CÂNCER DE OVÁRIO TRATADAS EM
PORTO ALEGRE**

**PORTO ALEGRE
2024**

MARTINA PARENZA ARENHARDT

**SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM CÂNCER DE OVÁRIO TRATADAS EM
PORTO ALEGRE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde –
Ginecologia e Obstetrícia para obtenção do título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Alice Zelmanowicz

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Arenhardt, Martina Parenza
Sobrevida Global de pacientes com câncer de ovário
tratadas em Porto Alegre. / Martina Parenza
Arenhardt. -- 2024.
54 f.
Orientadora: Alice Zelmanowicz.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Câncer de Ovário. 2. Epidemiologia. I.
Zelmanowicz, Alice, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Celso e Stela, agradeço o incentivo constante a educação e os valores que a mim foram dados. A vocês e a minha irmã Amanda agradeço o amor e a presença diária, mesmo quando não física. Registro aqui minha admiração pelas pessoas que são.

Ao meu noivo Matheus por todo amor e cuidado e por dividir comigo as angústias e recompensas da longa jornada da formação médica.

A todos os professores, aqui representados por minha orientadora Professora Alice Zelmanowicz e pela Professora Patrícia Ziegelmann, agradeço a dedicação e o empenho em formar profissionais e pesquisadores competentes.

Por fim, agradeço a oportunidade de ter feito parte do Hospital de Clínicas, local em que realizei minha residência médica e local em que realizei parte do estudo que aqui apresento.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Câncer de Ovário (CO)

Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON)

EC (estádio clínico)

INCA (Instituto Nacional de Câncer)

Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP)

Registro Hospitalar de Câncer (RHC)

Sistema Único de Saúde (SUS)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sobrevida global de acordo com estadiamento clínico.

Figura 2: Sobrevida global estratificada conforme estadiamento clínico e tratamento cirúrgico.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características da população.

Tabela 2: Sobrevida global de subgrupos estratificados por estadiamento clínico e tratamento cirúrgico em seguimento de 5 anos.

Tabela 3: Análise univariada e multivariada de sobrevida global por regressão de Cox.

RESUMO

Introdução: O câncer de ovário é a 8ª neoplasia mais incidente nas mulheres brasileiras e apresenta alta mortalidade. Os principais dados sobre a epidemiologia da doença foram obtidos de países de alta renda e pouco se sabe sobre a população acometida no sul do Brasil.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo conduzido para analisar as taxas de sobrevivência de mulheres diagnosticadas com câncer de ovário, utilizando dados provenientes do Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) de Porto Alegre, a capital do estado do Rio Grande do Sul. A sobrevida global (SG) foi avaliada utilizando o modelo de Kaplan-Meier, enquanto análises de regressão de Cox univariada e multivariada foram empregadas para explorar a associação entre potenciais preditores e SG.

Resultados: A idade média foi de 63 anos. A maioria das pacientes foi tratada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e diagnosticada em estádios avançados da doença, com 75% da amostra classificada nos estádios clínicos (EC) III e IV. Além disso, 41% dos diagnósticos ocorreram em situações de emergência. Embora o tratamento cirúrgico apresente importante impacto no desfecho das pacientes, apenas 66% das pacientes do EC III foram submetidas a cirurgia. A taxa de SG em 5 anos para toda a população foi de 31,1%, havendo notável variação de acordo com o EC ao diagnóstico: 90% para EC I, 54% para EC II, 29% para EC III com intervenção cirúrgica, 8,3% para EC III sem intervenção cirúrgica e 12,5% para EC IV. Além do estadiamento ao diagnóstico, escolaridade menor que 8 anos foi fator de risco para aumento de mortalidade em análise univariada ($p=0.04$). Entre as pacientes submetidas a quimioterapia adjuvante, 75% iniciaram o tratamento mais de 35 dias após a cirurgia. Testagem genética foi realizada em apenas 18% da população.

Conclusão: Os dados de sobrevida das pacientes com câncer de ovário nesta coorte são inferiores quando comparados aos dados de países de alta e aos resultados de ensaios clínicos. O número substancial de diagnósticos em estádios avançados, a grande parcela de pacientes em EC III não submetidos a cirurgia e o tempo prolongado para iniciar o tratamento adjuvante podem ter contribuído para o prognóstico desfavorável observado nos pacientes.

Palavras-chaves: câncer de ovário, sobrevida global, registro de câncer de base populacional.

ABSTRACT

Background: Ovarian cancer (OC) is the 8th most common neoplasm in Brazilian women and has a high mortality rate. Most epidemiological data on this disease have been collected in high-income countries and little is known about the affected population in southern Brazil.

Methods: A retrospective cohort study was conducted to analyze the survival of women diagnosed with ovarian cancer, utilizing a sample from the Population-Based Cancer Registry (PBCR) of Porto Alegre, the capital of Rio Grande do Sul state. The Kaplan-Meier model assessed overall survival (OS), and univariate and multivariate Cox regression analyses were employed to explore the association between potential predictors and OS.

Results: The cohort comprised 90 women, with a mean age of 63 years at diagnosis. Most patients received treatment through Brazil's national healthcare system and were diagnosed at an advanced stage of the disease, with 75% of patients in stages III and IV, and 41% of diagnoses occurring in emergency settings. Despite the recognized positive impact on survival, only 66% of stage III patients underwent surgical treatment. The 5-year OS of the entire cohort was 31.1%. Notable discrepancies in OS rates were observed across different clinical stages: 72.7% for stages I and II, 29.2% for stage III with surgical intervention, 8.3% for stage III without surgical intervention, and 12.5% for stage IV. Additionally, 75% of patients began adjuvant treatment 35 days after surgery and only 18% underwent genetic testing.

Conclusion: The OS data for patients with ovarian cancer in this cohort are lower compared to data from high-income countries and clinical trial results. The substantial number of diagnoses at advanced stages, the lower rates of surgical treatment, particularly for stage III, and the prolonged time to initiate adjuvant treatment may collectively contribute to the poor prognosis observed in patients.

Keywords: ovarian cancer, overall survival, population-based cancer registry, cancer surveillance.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
LISTA DE TABELAS.....	7
RESUMO	8
ABSTRACT.....	9
INTRODUÇÃO.....	11
REVISÃO DA LITERATURA	13
1 CÂNCER DE OVÁRIO.....	14
2 SOBREVIDA GLOBAL EM CÂNCER DE OVÁRIO	15
3 FATORES PROGNÓSTICOS EM CÂNCER DE OVÁRIO.....	17
4 TRATAMENTO PADRÃO DE CÂNCER DE OVÁRIO EPITELIAL	19
MAPA CONCEITUAL	20
JUSTIFICATIVA	21
HIPÓTESES	21
OBJETIVOS.....	21
MÉTODO	21
ASPECTOS ÉTICOS	23
ARTIGO EM INGLÊS.....	24
CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS	39
ANEXOS.....	43

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é a 7ª neoplasia maligna mais incidente em mulheres e é responsável por 3% dos óbitos femininos por câncer no país. Em termos de mortalidade no Brasil, ocorreram, em 2020, 3.920 óbitos por câncer de ovário, equivalendo a 3,62 mortes para cada 100 mil mulheres.¹

Na região Sul do Brasil, no período de 2016 a 2020, o câncer de ovário foi responsável por 3.57% das mortes por câncer entre as mulheres. O número estimado de novos casos de câncer de ovário no Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 7.310 casos, correspondendo a um risco estimado de 6,62 casos novos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de ovário ocupa a 19ª posição entre os tipos mais frequentes de câncer. Na região Sul, estima-se que o câncer de ovário ocupe a 10ª posição entre os cânceres mais incidentes em mulheres.¹

Os registros de câncer são estruturas organizadas que coletam, consolidam, analisam e divulgam, de forma contínua e sistemática, informações sobre o comportamento da doença, suas características e tendências. Estas subsidiam o monitoramento e a avaliação das ações de controle, bem como a pesquisa epidemiológica em câncer. No Brasil, estes registros são denominados Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) e Registro Hospitalares de Câncer (RHCs). Os RCBP estão sendo implementados desde a década de 1960 e hoje são a principal ferramenta para conhecer a incidência do câncer. O ministério da Saúde estima que os registros já implementados abranjam 20% da população brasileira. Os RHCs alocados em Unidades e Centros de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs e CACONs) fornecem informações quanto dos casos de câncer atendidos em hospitais de referência regionais. Muitos desafios ainda existem, entre eles, a estratégia de manter e fortalecer os centros de informação (Registros Hospitalares e de Base Populacional do Câncer) para permitir o monitoramento da situação do câncer como parâmetro para todo o país; e dentro dessa lógica, por meio de estimativas de câncer, oferecer informações atualizadas e aplicáveis às necessidades estratégicas do país.²

A maior parte dos dados epidemiológicos de câncer de ovário (CO) são de países de alta renda (high income countries). No Brasil, sabe-se que 16% das pacientes diagnosticadas com CO estão na região Sul, mas poucos são os dados sobre as particularidades dessa população. No país, a idade média ao diagnóstico é 53 anos, a maioria das pacientes recebe diagnóstico de doença em estadios avançados (EC III e IV) e aguarda mais de 60 dias para iniciar tratamento oncológico após o diagnóstico.³

Existem fatores prognósticos bem definidos para tal neoplasia, sendo os principais idade, estadiamento clínico, histologia e citorredução alcançada no tratamento cirúrgico. A mortalidade deste câncer varia conforme o estadiamento ao diagnóstico, sendo que na doença avançada em EC III e IV a sobrevida global em 5 anos é de cerca de 40% e 20% respectivamente. Existem dados na literatura que mostram diferença expressiva na sobrevida destas pacientes conforme o país de tratamento, variando de sobrevida global em 5 anos menor de 20 a 50%, mostrando que a região de diagnóstico, o suporte médico e o tratamento oferecido podem ter impacto no desfecho final. ⁴

REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA:

Estratégia PICO:

P – mulheres com câncer de ovário

I – fatores prognósticos

C – ausência de fatores prognósticos

O – sobrevida

Estratégia de busca:

Realizada revisão de literatura em base de dados dos Pubmed, Scielo e LILLACS com os “mesh terms”: Ovarian neoplasm, ovarian cancer, survival analysis, prognosis.

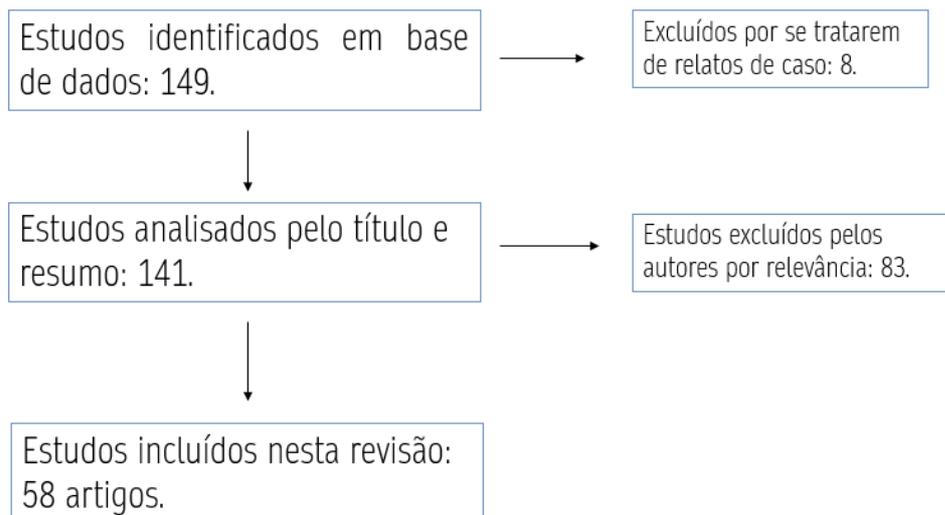
Critérios de inclusão:

- 1) Artigos relacionados a câncer de ovário
- 2) Estudos com investigação de fatores prognósticos

Critérios de exclusão:

- 1) Relatos de caso
- 2) Cartas e editoriais
- 3) Artigos duplicados
- 4) Idiomas diferentes de Inglês ou Português

Em fluxograma abaixo segue resultado de busca em Pubmed:



A busca na base de dados da Scielo resultou na seleção de 17 artigos e na LILLACS de 25 artigos.

CÂNCER DE OVÁRIO

O câncer é uma das principais causas de mortalidade e é considerado a principal barreira para o aumento na expectativa de vida mundial. Dados do GLOBOCAN – relatório global de câncer da Agência Internacional de Pesquisa do Câncer/Organização Mundial da Saúde – de 2018 estimam 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes mundialmente.⁵ No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima 685 mil novos casos e 225 mil óbitos no país em 2020.¹ Sem a implementação de estratégias baseadas em evidências como as voltadas a prevenção, detecção precoce e manejo adequado dos pacientes com câncer, essa proporção tende a aumentar.

Dados americanos apontam que câncer de ovário representa 2,5% de todas as neoplasias malignas entre as mulheres e é responsável por 5% das mortes femininas por câncer. Se analisarmos apenas os tumores ginecológicos, aproximadamente 23% dos cânceres são de origem ovariana, mas 47% de todas as mortes por câncer do trato genital feminino ocorrem em mulheres com câncer de ovário devido a sua alta mortalidade.⁶ No Brasil é a 7ª neoplasia mais incidente em mulheres e é responsável por 3,7% dos óbitos por câncer entre as mulheres.¹

Câncer de ovário epitelial corresponde a 90% dos casos da doença e é classificado conforme subtipos histopatológicos: carcinoma seroso de alto grau, carcinoma seroso de baixo grau, carcinoma mucinoso, carcinoma endometriode e carcinoma de células claras. Tumores de origem não epitelial são menos comuns, entre eles estão os tumores de células granulosas

e tumores de origem germinativa. Os tumores malignos dos ovários ocorrem em todas as idades com variação em subtipo histológico por idade. Por exemplo, em mulheres com menos de 20 anos, predominam os tumores de células germinativas, enquanto os tumores borderline geralmente ocorrem em mulheres na faixa dos 30 e 40 anos. Já a neoplasia de ovário de origem epitelial ocorre principalmente após os 50 anos de idade. ⁶

A doença ocorre predominantemente na pós-menopausa. Um quarto dos cânceres de ovário tem origem genética sendo que mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são as mais prevalentes.⁷ Os dados do estudo FLABRA demonstram que na população latino-americana a incidência de mutação de BRCA no câncer de ovário seroso de alto grau é 28%.²⁴ A recomendação atual de guidelines internacionais e nacionais é que todas as pacientes com história pessoal de câncer de ovário realizem teste germinativo de BRCA e outros genes de susceptibilidade a síndrome hereditária de câncer de mama e ovário. Mulheres portadoras das mutações em BRCA 1 e BRCA acumulam um risco durante a vida de desenvolver câncer de ovário de 39% e 11%, respectivamente.⁷ Através da avaliação genética, quando encontrada uma variante patogênica em um gene de susceptibilidade a câncer, pode-se indicar cirurgias redutoras de risco, exames de rastreamento em periodicidade diferente do habitual e mudanças no estilo de vida visando redução de risco de novo câncer e a realização de diagnósticos mais precoces. O teste genético não é oferecido pelo Sistema Único de Saúde e, na medicina privada, é ofertado pelos convênios quando está nas indicações da Agência Nacional de Saúde Suplementar.⁷

Mulheres com história familiar de câncer de ovário em parente de primeiro grau apresentam risco três vezes maior para o desenvolvimento da doença. História familiar de câncer de mama também está associada a um risco aumentado de câncer de ovário. Outros fatores reprodutivos e hormonais são considerados de risco, como menarca precoce, menopausa tardia, terapia de reposição hormonal, ou protetivos, como multiparidade, uso prolongado de contraceptivos orais, ligadura tubária. Sobrepeso e obesidade estão associados a aumentos modestos do risco. ²¹

SOBREVIDA GLOBAL EM CÂNCER DE OVÁRIO

A análise de sobrevida global por câncer, considerada como o tempo entre o diagnóstico da doença até a morte por qualquer etiologia, é considerada o desfecho mais confiável e preferível para avaliar o comportamento da doença e fatores prognósticos a ela associados, como o estadiamento da doença ao diagnóstico, tamanho do tumor, idade ao diagnóstico, abordagens terapêuticas utilizadas, e encaminhamento (via rede pública ou privada).¹⁹

A maior parte dos dados epidemiológicos de câncer de ovário (CO) são de países de alta renda. O programa Concord reúne pesquisadores para estudo e vigilância de dados de

sobrevivência ao câncer a nível mundial. Foi realizada análise de indivíduos com diagnóstico de câncer entre 2000 e 2014 em 71 países com vistas a estimar a sobrevida em 5 anos dessa população. Em relação ao câncer de ovário, os resultados estão disponíveis para 865.501 mulheres em 61 países. A sobrevida em 5 anos foi inferior a 50% na maioria dos países. Encontrou-se sobrevida na faixa de 40-49% em 24 países: Canadá, EUA, oito países da Ásia e quatorze países europeus. A sobrevida ficou na faixa de 30 a 39% em 19 países: quatro na América Central e do Sul, sendo eles Argentina, Equador, Porto Rico e Brasil. A sobrevida em 5 anos foi menor do que 30% em Malta e menor do que 20% na Índia. Em comparação com dados de 1995-1999, as tendências de sobrevivência foram semelhantes na grande maioria dos países.⁴

A mortalidade por câncer de ovário também difere em diferentes regiões. Na América Latina, no período de 1995 a 2013, a maior taxa de mortalidade por câncer de ovário foi registrada no Uruguai (21,6 óbitos/100 mil habitantes) para a faixa etária de 60 a 74 anos e a menor taxa em Belize e Guatemala (0,2 óbitos/100 mil habitantes) para a faixa etária de 0 a 39 anos.⁹

A taxa de mortalidade por câncer de ovário no Brasil era de 2,7 em 2006 e aumentou para 3,6 em 2016. A Região Centro-Oeste teve o maior aumento, passando de 2,2 em 2006 para 3,3 em 2016. A Região Sul apresentou taxas mais elevadas de mortalidade nos anos 2006 e 2016: 3,5 a 4,3, respectivamente.¹⁰

No Brasil, 16% das pacientes diagnosticadas com CO estão na região Sul, mas não existe até o momento nenhum estudo de base populacional descrevendo a população dessa região e sua sobrevida. No Brasil, a idade média ao diagnóstico é 53 anos, 51% das pacientes têm escolaridade inferior a 8 anos de estudo, 49% são brancas e 43% são pardas. A maioria das pacientes recebe diagnóstico de doença em estadios avançados (EC III e EC IV) e aguarda mais de 60 dias para iniciar tratamento oncológico após o diagnóstico.³

Dois terços da população brasileira fazem uso do Sistema Único de Saúde (SUS) e um terço faz uso da medicina privada. Com o avanço da terapêutica e a inclusão de novas drogas como imunoterapia e anticorpos droga conjugados, a disparidade de acesso a tratamento fica ainda maior entre os dois cenários. Dados apresentados recentemente no congresso americano de oncologia mostram que a sobrevida global em 5 anos de diversos cânceres é diferente no SUS e na medicina privada. Há redução do risco de morte quando o tratamento é realizado na rede de saúde suplementar. Embora isso tenha sido demonstrado para várias doenças como câncer de mama, na população com câncer de ovário não houve diferença estatística em SG nos dois grupos.²⁰

Está publicada a descrição da população do RCBP de Barretos, cidade no estado de São Paulo. No período de 2000-2018 houveram 147 diagnósticos de câncer de ovário. A idade média das pacientes foi 55 anos e a sobrevida em 1 ano foi 70% e em 5 anos 44%. ¹¹

Há uma lei federal que regulamenta 60 dias como prazo máximo para o início do tratamento oncológico após o diagnóstico, portanto, este é um importante marcador de qualidade assistencial (Federal Law number 12.732/12). Apesar da lei vigente desde 2012, ainda existe um importante atraso para o início do tratamento. Cerca de 25% das pacientes com cânceres ginecológicos no Brasil iniciam tratamento mais de 90 dias após o diagnóstico. ¹²

FATORES PROGNÓSTICOS EM CÂNCER DE OVÁRIO

A sobrevida das mulheres acometidas pela doença está intimamente ligada ao estadiamento clínico (EC) ao diagnóstico. Embora a taxa de mortalidade por câncer de ovário tenha caído 33% entre 1976 (10 per 100.000) e 2015 (6.7 per 100.000) nos Estados Unidos, ainda se mantém alta em função do diagnóstico tardio. Tendo em vista apenas o EC ao diagnóstico e considerando o estadiamento pelo AJCC 6ª edição, estima-se que a sobrevida em 5 anos para o estágio I seja 89%, para o II 71%, para o III 41% e para o IV 20%. O estágio no momento do diagnóstico varia substancialmente de acordo com o subtipo epitelial. A maioria dos carcinomas serosos é diagnosticada no estágio III (51%) ou IV (29%), refletindo a natureza agressiva dos carcinomas serosos de alto grau. Em contraste, a maioria (58% a 64%) de endometrioides, mucinosos e carcinomas de células claras são diagnosticados no estágio I, semelhante aos tumores não epiteliais. Consequentemente, a sobrevida específica em 5 anos para carcinoma seroso é de 43%, em comparação com 82%, 71% e 66% para endometrióide, mucinoso e carcinoma de células claras, retrospectivamente. ⁸

Em coorte de pacientes na Inglaterra, foi demonstrada diferença de sobrevida conforme histologia. A sobrevida em 5 anos excelente para mulheres diagnosticadas com tumores serosos e mucinosos limítrofes (95% e 97% respectivamente), intermediário para endometrióide (69%), mucinosos (63%) e carcinomas de células claras (54%) e pobre para carcinomas serosos de alto grau (31%), carcinossarcomas (21%). ¹⁷

Dados americanos sugerem que a sobrevida também varia de acordo com a raça/etnia. A sobrevida de causa específica de 5 anos para carcinoma seroso é 47% a 48% em mulheres brancas não hispânicas, asiáticas e hispânicas em comparação com 36% em mulheres negras. ⁸

Além do estadiamento clínico, existem outros fatores que impactam no prognóstico dos doentes. Estudo retrospectivo avaliou fatores prognósticos em pacientes com câncer de ovário EC III que foram tratados com cirurgia e quimioterapia adjuvante a base de platina. O

aumento da idade foi associado a riscos aumentados de progressão da doença e morte. Tumor de origem mucinosa ou histologia de células claras foi associada pior sobrevida global comparado a carcinomas seroso. Pacientes com performance status (PS) 1 ou 2 tiveram um risco aumentado de recorrência em comparação com PS 0.¹³

Pacientes mais jovens são mais propensos a ter um prognóstico favorável pois tendem a ter tumores de histologia menos agressiva e de menor grau e melhor performance status basal. Outra análise de banco de dados corrobora esta informação: entre 5000 pacientes com câncer de ovário, aqueles com menos de 40 anos tiveram uma sobrevida global mediana de 75 meses contra 46 meses entre aqueles com mais de 40 anos.¹⁴

Para os casos de câncer de ovário avançado, o tratamento padrão baseia-se na cirurgia de citorredução seguida de quimioterapia adjuvante a base de platina, podendo ser realizada a cirurgia de intervalo quando há necessidade de quimioterapia neoadjuvante. A cirurgia de citorredução tem papel importante na definição do prognóstico visto que a presença de doença residual se correlaciona inversamente com a sobrevida das pacientes. O impacto da cirurgia já foi comprovado em alguns estudos e o volume de doença residual é um fator prognóstico bem estabelecido. Metanálise publicada em 2002 mostrou que cada aumento de 10% na citorredução máxima foi associado a um aumento de 5,5% no tempo médio de sobrevida. Os pacientes com menos de 25% de citorredução máxima da doença tiveram sobrevida global de 22,7 meses, enquanto os pacientes com citorredução máxima de 75% ou mais tiveram uma sobrevida global de 34 meses.¹⁸

Em coorte de pacientes americana, os pacientes com doença macroscópica residual menor do que 1 cm tiveram melhores desfechos do que os pacientes com doença residual maior do que 1 cm.²² A recomendação atual da Sociedade Americana de Oncologia (ASCO) é de que todas as mulheres com suspeita de câncer de ovário epitelial estágio IIIC ou IV devem ser avaliadas por um cirurgião oncológico e ou ginecologista antes de iniciar tratamento pois pacientes com baixa probabilidade de alcançar citorredução ótima (sem doença residual ou doença menor do que 1 cm) devem ser eleitas para quimioterapia neoadjuvante.²³

Conforme Moterani et al, o tratamento de câncer de ovário em instituições brasileiras reconhecidas como hospitais escola ou hospitais de alto volume (pelo menos 20 casos de CO por ano) reduz o risco de morte pela doença em 10 anos.²⁴ É evidente que o encaminhamento de pacientes com câncer de ovário avançado para centros especializados para cirurgia de citorredução de qualidade é uma importante ferramenta para melhorar a sobrevida global.

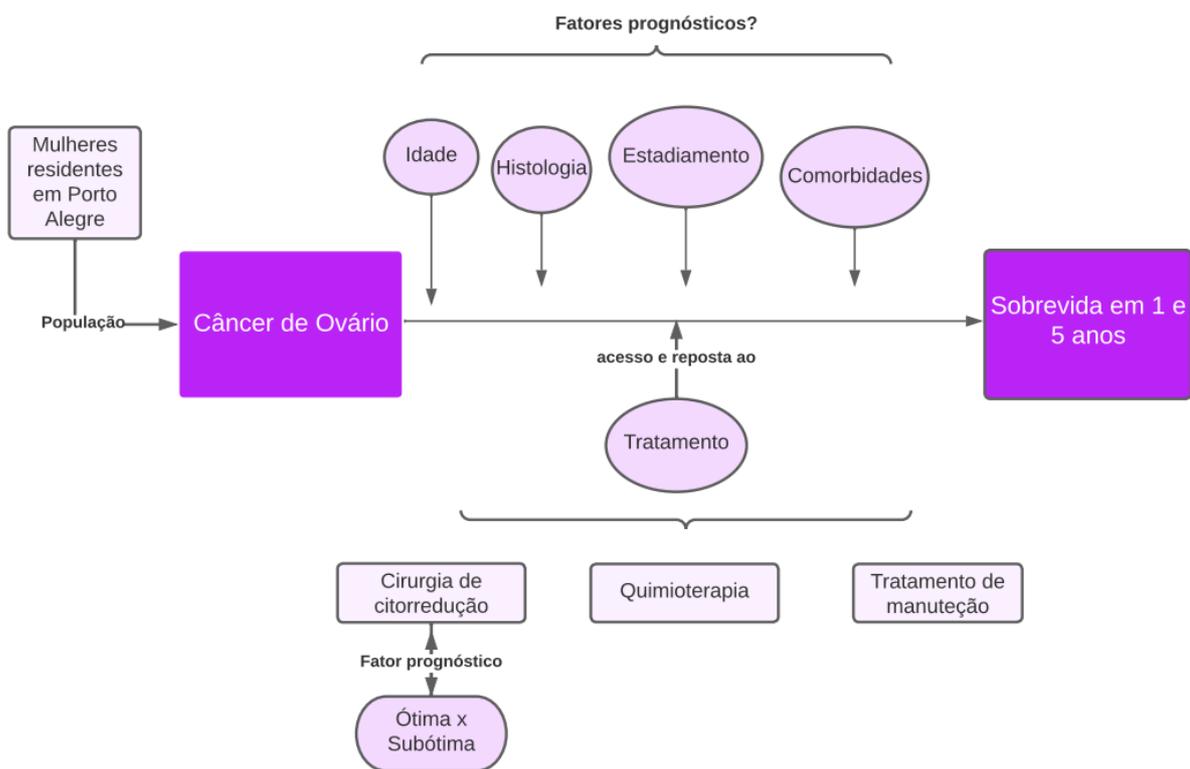
TRATAMENTO PADRÃO DE CÂNCER DE OVÁRIO EPITELIAL

A decisão sobre o tratamento é baseada no estágio clínico e no estado de saúde do paciente e idealmente deve ser tomada após discussão em reunião multidisciplinar. O estadiamento e tratamento cirúrgico em doença em estágio inicial inclui a inspeção de toda a cavidade peritoneal, citologia do líquido ascítico ou lavagem peritoneal, salpingooforectomia bilateral, histerectomia, linfadenectomia pélvica e para-aórtica, omentectomia e biópsia peritoneal. A citoredução, que pode incluir enterectomia ou hepatectomia parcial, é realizada quando há evidência de metástases, com o intuito de ressecção completa de toda doença macroscópica.²⁶ Para pacientes com EC III ou IV sem acometimento linfonodal por imagem, a linfadenectomia sistemática de rotina não se traduz em ganho de sobrevida.²⁷ A avaliação patológica é essencial para definição do tipo histológico, grau e estágio FIGO da doença, fatores que são determinantes para decisão acerca de tratamento adjuvante.²⁶

O tratamento adjuvante com quimioterapia a base de platina demonstrou ganho de sobrevida global em dois estudos prospectivos randomizados (Action e Icon trial).²⁸ A recomendação atual da Sociedade Brasileira de Oncologia é realizar tratamento adjuvante com esquema de carboplatina e paclitaxel por 6 ciclos para doenças de EC IA e grau 3, IB grau 2 ou 3, IC qualquer grau, II e III. Pacientes com histologia de células claras tem indicação de quimioterapia adjuvante independentemente de estadiamento.²⁹

Para a população de doença avançada, EC III e IV, deve-se considerar o uso de terapia de manutenção. O bevacizumabe, anticorpo monoclonal anti-VEGF, quando utilizado em associação com quimioterapia adjuvante e mantido após, como terapia de manutenção, agrega benefício em sobrevida global para o grupo de pacientes de alto risco (EC III com citorredução incompleta ou EC IV).³⁰ Os inibidores da PARP estão indicados como terapia de manutenção para os subtipos serosos de alto grau e endometriode, EC III e IV, com benefício robusto para pacientes com mutação somática ou germinativa de BRCA ou deficiência de recombinação homóloga. No estudo SOLO1, o uso de olaparibe como terapia de manutenção por 2 anos, em pacientes com mutação de BRCA, resultou em ganho de sobrevida livre de progressão importante, com HR 0.3, e se tornou a terapia padrão neste cenário. Para as pacientes com deficiência de recombinação homóloga, há benefício com uso de inibidor de PARP associado a bevacizumabe ou inibidor de PARP monoterapia com a droga niraparibe. Para a população proficiente em recombinação homóloga, o benefício é menos significativo, com diferença em 3 meses em sobrevida livre de progressão, quando comparado ao placebo.³¹

MAPA CONCEITUAL



JUSTIFICATIVA:

O câncer de ovário é a 7ª neoplasia mais incidente entre as mulheres, não tem método de rastreamento definido e ainda tem alta mortalidade. A maior parte dos dados epidemiológicos sobre essa doença são extraídos de países de alta renda. É necessário que se conheça a incidência e as características clínicas das pacientes acometidas com câncer de ovário no Sul do Brasil e para isso, pode-se usar os registros de câncer de base populacional. Este projeto justifica-se na necessidade de conhecer a população com diagnóstico de câncer de ovário em Porto Alegre, estimar a sobrevida após 5 anos de acompanhamento e correlacioná-la com dados clínicos, epidemiológicos e com o tratamento recebido. Espera-se contribuir com a base de evidências para políticas relacionadas a controle do câncer na cidade de Porto Alegre.

HIPÓTESE

A sobrevida de mulheres com diagnóstico de câncer de ovário está associada com características sociodemográficas, clínicas e de tratamento.

OBJETIVOS

Primário:

Estimar sobrevida global mediana de pacientes diagnosticadas com câncer de ovário em Porto Alegre.

Secundários:

Descrever os dados epidemiológicos das pacientes estudadas.

Correlacionar sobrevida com dados epidemiológicos e dados clínicos.

Descrever abordagens terapêuticas utilizadas.

Avaliar o tempo entre o diagnóstico e o primeiro tratamento oncológico.

Avaliar o tempo de início entre a cirurgia e a quimioterapia adjuvante

MÉTODOS

Delineamento:

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva do tipo observacional de base secundária. Segundo a definição da Plataforma Brasil este estudo está classificado como Estudo Unicêntrico com Instituições Coparticipantes, visto que nem todas as instituições executarão

todos os procedimentos deste protocolo de estudo. As instituições participantes são Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital São Lucas da PUC, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Hospital Conceição, Hospital Fêmina, Hospital Ernesto Dornelles, Hospital Moinhos de Vento e Hospital Mãe de Deus. A extração de dados do RCBP foi realizada por equipe da prefeitura e a coleta de dados do RCBP e dos prontuários realizada por equipe de pesquisa do Programa de Pós Graduação UFRGS.

Critérios de Inclusão:

Foram incluídas todas as mulheres com diagnóstico de câncer de ovário de origem epitelial entre 2016 e 2018, idade ao diagnóstico entre 15 e 99 anos e residentes em Porto Alegre. Definição de residente foi a mesma utilizada no RCBP que é ter endereço em Porto Alegre quando cadastrada no hospital com cartão SUS da cidade.

Amostra:

A amostra do trabalho é de tamanho fixo, a depender dos casos diagnosticados e registrados no RCBP.

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a estimativa de novos casos de câncer de ovário no Rio Grande do Sul para o ano de 2023 é de 360. Considerando a população de Porto Alegre, estima-se 39 novos casos por ano o que equivale a 117 casos em três anos, período de inclusão do estudo.

Procedimentos:

A população foi localizada através do RCBP de Porto Alegre e nos registros de bases hospitalares de câncer das instituições coparticipantes.

Foram utilizadas três fontes de dados: RCBP, RBH e prontuários. As informações registradas no RCBP foram avaliadas e posteriormente as variáveis não encontradas foram coletadas em prontuário. A morfologia dos cânceres foi classificada conforme a terceira edição do CID-O, mesma classificação utilizada pelos RCPB. A informação sobre óbito foi coletada quando disponível no RCBP e em prontuário e posteriormente foi checada no Sistema de Informação sobre Mortalidade.

Definição das variáveis:

Para o estadiamento foi considerada a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) de 2017. A histologia foi coletada conforme informação no RCBP e em prontuário e agrupada em serosa, mucinosa, endometrióide, células claras, adenocarcinoma sem outra especificação (SOE) e carcinosarcoma. As informações

referentes a variáveis sociais e epidemiológicas foram coletadas considerando o momento do diagnóstico da paciente.

Análise estatística:

Para as análises descritivas, as variáveis categóricas foram descritas por suas frequências absolutas e/ou relativas. As variáveis quantitativas são expressas por média, mediana e desvio padrão. A sobrevida global por câncer de cada paciente foi calculada considerando o intervalo entre a data do diagnóstico e a data do óbito ou a data final de acompanhamento que foi definida como 29/12/2023. A sobrevida foi estratificada segundo as categorias das variáveis exploratórias (fatores prognósticos e relacionados a acesso e tratamento), por meio do modelo de Kaplan-Meier. Através de modelos de análises de regressão de Cox univariada e multivariada, a associação entre potenciais preditores e sobrevida global foi explorada. Todos os testes estatísticos serão bilaterais; valores de $p < 0,05$ são considerados estatisticamente significativos. Todos os testes foram realizados utilizando o software R.

Aspectos éticos:

O projeto foi submetido e aprovado na Plataforma Brasil. Foi também aprovado pelos comitês de ética de cada hospital participante. O estudo foi realizado apenas com dados secundários, sem interação ou entrevista com participantes.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi realizada aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para possibilitar a coleta dos dados. As participantes receberam contato telefônico no qual o projeto foi explicado e o consentimento foi solicitado e encaminhado posteriormente por e-mail ou WhatsApp. No Hospital de Clínicas, houve dispensa de TCLE para as pacientes já falecidas e no caso de insucesso de contato com a paciente após três tentativas telefônicas. As tentativas telefônicas foram registradas em tabela Excel e estão armazenadas com os pesquisadores.

No Hospital Moinhos de Vento, também foi solicitado TCLE para acesso ao prontuário. O TCLE foi assinado digitalmente após ligação telefônica com conversa entre pesquisador e paciente a respeito da pesquisa.

ARTIGO

Real-world evidence on ovarian cancer survival in southern Brazil

Authors:

Martina Parenza Arenhardt¹, Alice de Medeiros Zelmanowicz¹, Laura Clezar Rodrigues², Alessandra Borba Anton de Souza³, Andreas Lutz⁴, Christina Pimentel Oppermann Kussler^{5,6}, Fernanda Cano Casarotto⁷, Gabriel Marques dos Anjos⁸, Isabel Friedmann Flöther⁹, Juliana Giacomazzi¹⁰, Marcelo Eduardo Zanella Capra¹¹, Priscilla Wolff Moreira¹², Patrícia Ziegelmann².

Authors' affiliations:

1. Postgraduate Program in Gynecology and Obstetrics at the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.
2. Postgraduate Program in Epidemiology at the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.
3. Hospital São Lucas, Porto Alegre, Brazil.
4. Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre, Brazil.
5. Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, Brazil.
6. Hospital Femina, Porto Alegre, Brazil
7. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil.
8. Hospital Ernesto Dornelles, Porto Alegre, Brazil.
9. Student at Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.
10. LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group)
11. Hospital Nossa Senhora Conceição, Porto Alegre, Brazil.
12. Population-Based Cancer Registry of Porto Alegre, Brazil.

Abstract

Background: Ovarian cancer (OC) is the 8th most common neoplasm in Brazilian women and has a high mortality rate. Most epidemiological data on this disease have been collected in high-income countries and little is known about the affected population in southern Brazil.

Methods: A retrospective cohort study was conducted to analyze the survival of women diagnosed with ovarian cancer, utilizing a sample from the Population-Based Cancer Registry (PBCR) of Porto Alegre, the capital of Rio Grande do Sul state. The Kaplan-Meier model assessed overall survival (OS), and univariate and multivariate Cox regression analyses were employed to explore the association between potential predictors and OS.

Results: The cohort comprised 90 women, with a mean age of 63 years at diagnosis. Most patients received treatment through Brazil's national healthcare system and were diagnosed at an advanced stage of the disease, with 75% of patients in stages III and IV, and 41% of diagnoses occurring in emergency settings. Despite the recognized positive impact on survival, only 66% of stage III patients underwent surgical treatment. The 5-year OS of the entire cohort was 31.1%. Notable discrepancies in OS rates were observed across different clinical stages: 72.7% for stages I and II, 29.2% for stage III with surgical intervention, 8.3% for stage III without surgical intervention, and 12.5% for stage IV. Additionally, 75% of patients began adjuvant treatment 35 days after surgery and only 18% underwent genetic testing.

Conclusion: The OS data for patients with ovarian cancer in this cohort are lower compared to data from high-income countries and clinical trial results. The substantial number of diagnoses at advanced stages, the lower rates of surgical treatment, particularly for stage III, and the prolonged time to initiate adjuvant treatment may collectively contribute to the poor prognosis observed in patients.

Keywords: ovarian cancer, overall survival, population-based cancer registry, cancer surveillance.

Introduction:

Ovarian cancer (OC) is the 8th most common neoplasm in Brazilian women (1). For each year of the three years from 2023 to 2025, there are an estimated 7,310 new cases in the country, corresponding to an incidence of 6.6 new cases for every 100,000 women (1). Despite advances in treatment, it is still a disease with a high mortality rate. Data reveals that OC accounts for 2.5% of all malignant neoplasms among North American women and is responsible for 5% of female cancer deaths. If we analyze only gynecological tumors, approximately 23% of these cancers are of ovarian origin, but 47% of all deaths from female genital tract cancer occur in women with OC (13). According to the Online Mortality Atlas of the National Cancer Institute, in Brazil in 2021 there were 4,037 deaths from OC, which is equivalent to 3.7 deaths for every 100,000 women (2).

Most OC epidemiological data are from high-income countries. In Brazil, population-based cancer registries (PBCRs) collect, analyze, and disseminate information about the behavior of the disease, its characteristics, and its trends. These registries support the monitoring and evaluation of control measures and facilitate epidemiological research on cancer throughout the country. PBCRs were launched in the 1960s and today are the primary tool for tracking the incidence of cancer in the country. The Ministry of Health estimates that current records cover 20% of the Brazilian population (3).

There are well-defined prognostic factors for ovarian cancer, with the most important being age, clinical stage, histology, and the extent of cytoreduction achieved through surgery. Mortality from this cancer is closely linked to the clinical stage at diagnosis. Using the stages described in the AJCC 6th edition, it is estimated that the 5-year survival rate for stage I is 89%, for stage II is 71%, for stage III is 41%, and for Stage IV is 20% (4). Endometrioid histology has the best 5-year survival rate, while serous and clear cell histologies have worse outcomes (5). Cytoreduction surgery plays an important role in prognosis as the presence of residual disease correlates inversely with patient survival. Patients with macroscopic residual diseased tissue of less than 1 cm have better outcomes compared to those with residual disease greater than 1 cm (6). According to Moterani et al., treating ovarian cancer in Brazilian teaching hospitals and high-volume centers reduces the risk of death from the disease over a 10-year period, demonstrating the importance of surgical expertise for successful outcomes (7).

The Concord Program brings together researchers to study and monitor cancer survival data worldwide. In the Concord-3 study, an analysis was conducted on individuals diagnosed with cancer between 2000 and 2014 in 71 countries to estimate the 5-year net survival of this

population based on PBCRs data. Results regarding CO are available for 865,501 women in 61 countries. This study demonstrated great disparities in the survival rates of patients with OC in different regions of the world. The 5-year survival rate was less than 50% in most countries. Survival was in the range of 40-49% in 24 countries. Most of these are high-income and include the United States, Canada, countries in Asia, and Europe. In Brazil, net survival ranged from 30% to 39%, while in India, it was less than 20% (8).

OC mortality also differs across regions in Latin America. In the period from 1995 to 2013, the highest mortality rate from OC was recorded in Uruguay (21.6 deaths per 100,000 inhabitants) for those aged 60 to 74, and the lowest rates in Belize and Guatemala (0.2 deaths per 100,000 inhabitants) for those aged below 39 (9).

The epidemiology of high-grade serous ovarian cancer in Latin America has been described, with a mean age at diagnosis of 57.8 years and 76% of patients being diagnosed with stage III disease. (10). In Brazil, 16% of patients diagnosed with OC live in the southern part of the country. The average age of patients is 53, the majority are diagnosed at an advanced stage and wait more than 60 days to start oncological treatment after diagnosis despite a federal law requiring a maximum of 60 days to do so (11). There is limited Brazilian data on the epidemiological characteristics and survival of patients.

The present study describes the clinical characteristics and survival rates of women with OC by using Porto Alegre's PBCR data.

Methods:

This is a retrospective cohort study using a sample of the data from the PBCR of Porto Alegre, Brazil. These cases were identified in the PBCR, in the hospital base records, and in the medical record databases of eight participating regional hospitals. Patients diagnosed with OC of epithelial origin from 2016 to 2018 who were between the ages of 15 and 99 and whose data was registered in the PBCR were included. Cases registered in the PBCR that were not treated in one of the eight hospitals included in this study were excluded due to the requirement to collect information from medical records. The study was submitted to and approved by the ethics committees of the participating hospitals and in two of them, a consent form was requested to collect data from medical records. The clinical stage was determined according to the 2017 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification. Histology was grouped into serous, mucinous, endometrioid, clear cell, and adenocarcinoma not otherwise specified (NOS). Due to the small sample size of patients with clinical stage I and II, the two stages were combined, and the patients were evaluated as a single group of early-stage ovarian cancer. The study's primary objective was to estimate OS

defined as the time between cancer diagnosis and death from any cause or end of follow-up. Survival was calculated using the Kaplan-Meier method, and the dates of death were verified in the medical records, in the PBCR, and in the mortality information system, which is a governmental database. Univariate and multivariate Cox regression analyses were conducted to explore the association between potential predictors and risk of death from any cause. All statistical tests were two-sided; p-values ≤ 0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed using the R software.

Results:

In the population-based cancer registry of Porto Alegre, there were 220 recorded diagnoses of ovarian cancer for the period from 2016 to 2018. All patients from the participating hospital sources were reviewed through electronic records, and 90 were included in the current analyses. The remaining patients were excluded for three main reasons: insufficient information in medical records, diagnoses made before the study's stipulated years, and diagnoses of other neoplasms different from primary ovarian cancer. A portion of patients in the PBCR were treated at hospitals not participating in the project and were therefore not included in this study. Most patients (74.4%) underwent treatment through the Unified Health System (SUS). The mean age of patients diagnosed with OC in Porto Alegre is 63 years, with 58% of patients aged between 60 and 99 years. About half of the participants have more than 8 years of education, and a small proportion have completed higher education. In terms of marital status, 34% of patients were married at the time of their cancer diagnosis. Most of these women are white (82.2%) (table 1).

Adenocarcinoma NOS and serous histologies account for 76.7% of cases. Most patients are diagnosed at an advanced clinical stage: 40% at stage III and 35% at stage IV. In addition to the advanced clinical stage at diagnosis, 41% of patients received the diagnosis in an emergency context, which corroborates the aggressive nature and late diagnosis of the disease. Regarding treatment, 66% of patients with stage III underwent surgical treatment, which is known to be the intervention with the greatest impact on survival. Among stage IV, 37.5% of patients were treated with surgery.

Only 18% of patients underwent genetic testing for BRCA1/2. Among those who underwent the test, just 6% tested positive for a BRCA mutation.

Overall Survival

This study has a median follow-up time of 6.95 years. The 1 year and 5 years OS rates estimated for the entire sample were 64.4% (CI 55.3 – 75.1) and 31.1% (CI 22.9 - 42.3), respectively. Several important factors have impact on survival.

Diagnosis Stage and Surgical Treatment

OS varies significantly depending on the diagnosis stage (Figure 1) and surgical treatment (Figure 2). As expected, 5-year survival rates vary across stages and treatment received: 72.7% for stages I and II, and 29.2% for stage III among patients who underwent surgery. For stage III patients who did not receive surgical treatment, the survival rate is 8.3%, while for stage IV patients, it is 12.5% (Table 2).

Surgery has such an important impact that among stage III patients, those who did not undergo surgery have a prognosis remarkably similar to patients diagnosed at stage IV.

In the multivariable analysis, the risk of death of the cohort of patients at stage III who did not undergo surgery compared to those at Stage III who underwent surgery was significantly higher, thus affirming the critical importance of this treatment (HR 4.01, CI 1.73-0.29, P =0.01) (Table 3).

Level of education

Patients were grouped according to education either as less than 8 years of formal study or 8 or more years of study. The univariate analysis found that patients with less than 8 years of study have 75% more risk of death (HR 1.75, CI 1.07-3.04, P = 0.04) compared to the group with more than 8 years of study (Table 3). However, in the multivariate analysis, education level was not considered a risk factor for increased mortality (p = 0.561). It is worth noting that most patients with less than 8 years of education were diagnosed with advanced disease, about 90% in stages III and IV.

Time for diagnoses and treatment

The interval between the first consultation at the health service and the cancer diagnosis was analyzed to estimate the delay in obtaining the anatomical diagnosis after the initiation of care at the health service. A small portion of the population (12%) began their care with the diagnosis of cancer already established. For those who received the diagnosis within the same treatment and monitoring service, 67.5% of the cases were obtained in less than 60 days from the first consultation.

Two-thirds of the population received adjuvant treatment. Among them, 25% initiated chemotherapy within 35 days of surgery, while 75% started chemotherapy after 35 days. There is a portion of the population (8 patients) who receive only palliative care. Half of them

were diagnosed at stage III and the other half at stage IV. Among this group, the majority passed away within 60 days of diagnosis, with only 1 patient surviving more than 90 days.

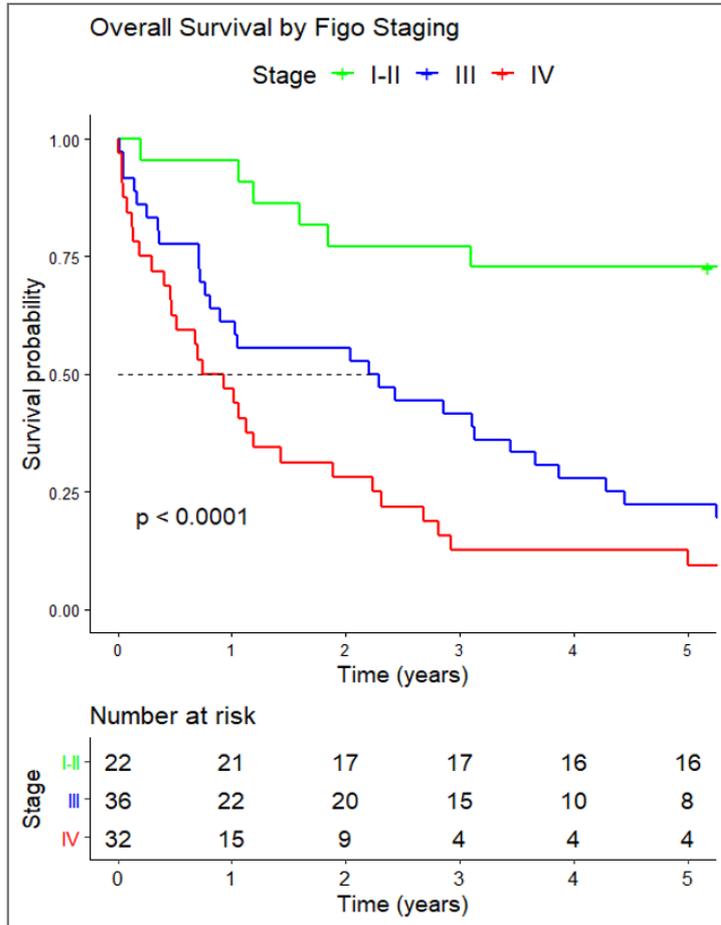


Figure 1: Overall survival according to clinical staging.

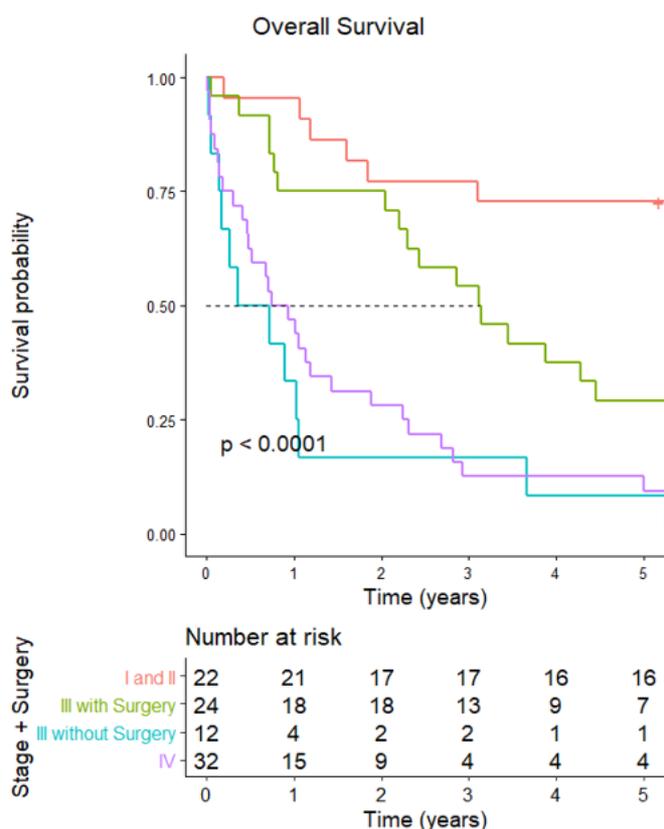


Figure 2: The overall survival of patients stratified by disease staging and surgical intervention.

Discussion:

The average age of ovarian cancer patients in Brazil is 53 years, compared to 63 years in the United States (11,14). In the Brazilian city of Porto Alegre, the average age at diagnosis is 63.2. It is noteworthy that 58% of the patients are over 60 years old. It is recognized that the incidence of OC varies according to age and histological subtype. Serous subtypes, in particular, have a higher incidence in older ages, with peak incidence at 70 years, which accounts for 37% of diagnoses in Porto Alegre (5).

A large proportion of patients underwent diagnosis and treatment via SUS since two-thirds of the Brazilian population depend on the national healthcare system and only one-third use a private healthcare plan (15). Recent data from Brazil indicate that the overall 5-year survival rates for various cancers differ between individuals relying on the public healthcare system and those with private healthcare plans (16). In the population analyzed here, there was no difference in survival between the two groups (HR 1.17, CI 0.65-2.1, P = 0.58).

According to the CONCORD study, the net survival for OC in Brazil and some Latin American countries ranges from 30% to 39% (8). In Porto Alegre, the overall 5-year survival rate for

ovarian cancer patients is 31%. While the CONCORD study used net survival as an outcome measure, making direct comparisons of methodologies difficult, it is important to mention this data due to the scarcity of epidemiological information. The data from the Barretos PBCR, located in the Southeast of Brazil, revealed a 5-year OS rate for OC patients of 44%, which is better compared to the Porto Alegre PBCR (12).

In this cohort, the prognosis of patients diagnosed at clinical stage I and II is below that found in the literature (4). Probably this result was influenced by the stage cohort who achieved a 5-year OS of 54.5%. In the pivotal study ICON1, which assessed the benefits of adjuvant chemotherapy, the OS rate for early-stage ovarian cancer at five years was 82%. However, in this cohort, the overall survival rate for early-stage ovarian cancer is reported as 72% (17). Our results are also below the American data. According to the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program in the United States, the 5-year survival rates for ovarian cancer are 93% for localized disease confined to the ovaries, 75% for regional disease, and 31% for metastatic disease (14).

Within the Stage III group, 29.2% of patients remained alive after 5 years of follow-up, compared to only 12.5% among those in Stage IV. Once more, the OS of the Porto Alegre population appears unfavorable when contrasted with outcomes observed in clinical trial settings. The control group of the SOLO1 study, for instance, consisting of high-grade serous carcinomas with BRCA mutations at stages III and IV, who underwent surgery, received platinum-based chemotherapy, and underwent placebo maintenance, achieved an OS rate of 63% over 5 years (18). It is worth mentioning that this improved outcome is likely associated with the better prognosis observed in patients with BRCA mutations. However, the rate of BRCA mutation in this cohort is underestimated due to the lack of genetic testing. In the PAOLA trial, patients with stage III and IV ovarian cancer, regardless of BRCA mutation status, achieved a median overall survival of 32.3 months (19).

It is noteworthy that 33% of patients at Stage III did not undergo surgical treatment, which is considered the gold standard for this disease. The reason for this finding is not evident, but the lack of a recognized specialty in gynecologic oncology in Brazil may be contributing to the low rate of surgical procedures. Difficulties in accessing timely treatment may also have occurred, as we observed that 8.8% of the population received only palliative care without targeted oncological therapy. This may be due to the rapid progression of the disease as well as the impaired clinical performance of patients who did not have the opportunity for early diagnosis. Referring patients to specialized centers for appropriate gynecological surgery to achieve maximum cytoreduction has been demonstrated to improve prognosis. Hence, efforts should be directed towards implementing such measures in this context.

The fact that 41% of patients received their diagnosis in an emergency setting is consistent with the large number of patients diagnosed at an advanced stage, when the disease may present with abdominal complications such as ascites or bowel obstruction. However, we must also consider that this population could have potentially received an earlier diagnosis if they had been educated about the symptoms and had better access to primary healthcare services.

Most patients wait a long period between surgery and adjuvant chemotherapy. Current evidence suggests that adjuvant chemotherapy should be initiated between 21 and 35 days after surgical treatment as this approach results in improved survival. According to Seagle et al, starting adjuvant therapy 35 days after surgery results in an increased risk of death (20). In the Porto Alegre cohort, 75% of patients began adjuvant treatment 35 days after surgery potentially contributing to inferior survival outcomes.

Although therapy with PARP inhibitors is part of the current standard treatment and has been approved by the Brazilian National Health Surveillance Agency since 2017, this data was not accessed in this study population. The group that underwent treatment through the SUS constitutes most of the population and does not have access to such drugs. Access to molecular testing and germline testing is also challenging in this population, as evidenced by the fact that only 18% of patients underwent genetic testing for BRCA.

Despite the relatively low incidence of OC, with 360 new cases per year predicted in the state of Rio Grande do Sul according to the National Cancer Institute (INCA), a limiting factor of this study was its small sample. An effort was made to include a representative sample from the southern region of the country by collecting data from eight hospitals, encompassing both public and private services.

Conclusion:

Clinical stage at diagnosis, cytoreduction surgery, and years of education were the main factors impacting the survival of patients with OC. Although there is no effective screening method for this neoplasm, steps must be taken to avoid diagnosing the disease at such an advanced stage. This would allow women to benefit from earlier treatments and improve their prognosis. Attention should also focus on referring patients to centers specializing in oncological surgery. In the cohort reported here, one-third of patients at stage III did not undergo surgery, a treatment that is shown to impact survival. Furthermore, working to improve the time to start adjuvant chemotherapy is necessary as this also impacts prognosis. It is also important to work towards improving access for this population to molecular and genomic testing and therapies such as antiangiogenics and PARP inhibitors. Even with the limitations of this study, the epidemiology and OS of the Southern Brazilian population diagnosed with OC are described for the first time. Based on the reported findings described

here, should be possible to improve the necessary steps for early diagnosis and adequate treatment of patients.

	All patients n = 90	Stage I and II n = 22	Stage III with surgery n = 24	Stage III without surgery n = 12	Stage IV n = 32
Age (years)					
mean (SD)	63.2 (13.8)	57.7	60.0	72.4	66.7
18-49	16 (17.78)	5 (22.73)	8 (33.33)	0	3 (9.38)
50-59	21 (23.33)	7 (31.82)	4 (16.67)	4 (33.33)	6 (18.75)
60-99	53 (58.89)	10 (22.73)	12 (50.00)	8 (66.67)	23 (71.88)
Education					
<= 8 years	32 (35.56)	3 (13.64)	9 (37.5)	6 (50.00)	14 (43.75)
> 8 years	45 (50.00)	15 (68.18)	13 (54.17)	4 (33.33)	13 (40.62)
Skin color					
White	74 (82.22)	16 (72.73)	21 (87.5)	12 (100)	25 (78.12)
Non-white	10 (11.11)	3 (13.64)	2 (8.33)	0	5 (15.62)
NI	6 (6.67)	3 (13.64)	1 (4.17)	0	2 (6.25)
Marital status					
Married/Common-law partner	31 (34.44)	8 (36.36)	9 (37.5)	2 (16.67)	12 (37.50)
Others	53 (58.89)	12 (54.55)	14 (58.33)	10 (83.33)	17 (53.12)
NI	6 (6.67)	2 (9.09)	1 (4.17)	0	3 (9.38)
Health Service					
Private	23 (25.56)	5 (22.73)	7 (29.17)	5 (41.67)	6 (18.75)
Unified Health System (SUS)	67 (74.44)	17 (77.27)	17 (70.83)	7 (58.33)	26 (81.25)

Table 1: Characteristics of the groups.

	All patients	Stage I and II	Stage III with surgery	Stage III without surgery	Stage IV
1 year	64.4 (55.3-75.1)	95.5 (87.1-100)	75 (59.5-94.5)	33.3 (14.9-74.2)	46.9 (32.4-67.8)
2 years	51.1 (41.8-62.6)	77.3 (61.6-96.9)	75 (59.5-94.5)	16.6 (4.7-5.9)	28.1 (16.2-48.9)
3 years	40.0 (31.1-51.5)	72.7 (56.3-93.9)	54.2 (37.5-78.3)	16.6 (4.7-5.9)	12.5 (5.0-31.3)
4 years	33.3 (24.9-44.6)	72.7 (56.3-93.9)	37.5 (22.4-62.9)	8.3 (1.2-5.4)	12.5 (5.0-31.3)
5 years	31.1 (22.9-42.3)	72.7 (56.3-93.9)	29.2 (15.6-54.5)	8.3 (1.2-5.4)	12.5 (5.0-31.3)

Table 2: Overall survival according to clinical staging and surgical treatment in 5 years of follow-up.

	Univariable		Multivariable	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age				
60-99	1.65 (0.79-3.45)	0.20	1.03 (0.48-2.29)	0.94
50-59	3.04 (1.36-6.81)	0.007	2.84 (1.24-6.54)	0.01
18-49	1.00		1.00	
Education				
< 8 years	1.75 (1.07-3.04)	0.047		
> 8 years	1.00			
Marital status				
Married/Common-law partner	1.00			
Others	1.12 (0.65-1.9)	0.675		
Health Service				
Private	1.00			
Unified Health System (SUS)	1.17 (0.65-2.1)	0.58		
Histology				
Serous	1.00		1.00	
Adenocarcinoma NOS	2.07 (1.14-3.77)	0.02	2.06 (1.11-3.80)	0.02
Others	1.47 (0.73-2.94)	0.28	2.76 (1.30-5.85)	0.008
FIGO staging and surgery				
Stage I and II	0.31 (0.13-0.80)	0.02	0.23 (0.09-0.60)	0.003
Stage III with surgery	1.00		1.00	
Stage III without surgery	3.00 (1.38-6.47)	0.005	4.01 (1.73-9.29)	0.01
Stage IV	2.29 (1.24-4.22)	0.008	2.49 (1.31-4.73)	0.005

Table 3: Univariate and multivariate Cox regression models for overall survival.

References:

1. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2022.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas on-line de mortalidade. Available at: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb>. Accessed on August 8, 2024.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Manual de rotinas e procedimentos para registros de câncer de base populacional. 2012.
4. Torre, L.A., Trabert, B., DeSantis, C.E., Miller, K.D., Samimi, G., Runowicz, C.D., Gaudet, M.M., Jemal, A. and Siegel, R.L. (2018), Ovarian cancer statistics, 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68: 284-296. <https://doi.org/10.3322/caac.21456>.
5. Kezia Gaitskell, et al. Ovarian cancer survival by stage, histotype, and pre-diagnostic lifestyle factors, in the prospective UK Million Women Study, Cancer Epidemiology, Volume 76, 2022, 102074, ISSN 1877-7821.
6. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007;25(24):3621-3627. doi:10.1200/JCO.2006.10.2517.
7. Vinicius Moterani, et al. Analysis of the relationship between hospital characteristics and survival in ovarian cancer: A historical cohort. Journal of Surgery Oncology, 2020.
8. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet. 2018;391(10125):1023-1075. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
9. Maria dos Santos, et al. Trends in Incidence and Mortality by Ovarian Cancer in Latin American Countries. Revista Brasileira de Cancerologia, 2020.
10. Giornelli G, Gallardo D, Hegg R, Abuin GG, La Vega MD, Lim-Law M, et al. FLABRA, frontline approach for BRCA testing in an ovarian cancer population: a Latin America epidemiologic study. Future Oncol Lond Engl. 2021 May;17(13):1601–9.
11. Paulino E, de Melo AC, Silva-Filho AL, Maciel L de F, Thuler LCS, Goss P, et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. JCO Glob Oncol. 2020 Oct;6:1617–30.
12. Mafra A, Bardot A, Charvat H, Weiderpass E, Soerjomataram I, Fregnani JHTG. Cancer survival in the northwestern of São Paulo State, Brazil: A population-based study. Cancer Epidemiol. 2023 Apr;83:102339.

13. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):61-85. doi:10.1002/ijgo.13878.
14. American Cancer Society. Ovarian Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. March 2023. Available at <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8775.00.pdf>.
15. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dados gerais. Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>. Accessed on August 08, 2024.
16. Giacomazzi J, Maluf FC, Ferreira SS, Schneider S, Vargas Alves RJ, Villarroel RU, et al. Cancer survival (SURVCANCER BRAZIL): Analysis of 132,621 cases from 19 hospital-based registries in southernmost Brazilian state comparing public and private insurance. *J Clin Oncol.* 2023 Jun;41(16_suppl):6632–6632.
17. 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.
18. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2023 Jan 20;41(3):609–17.
19. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA 1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol.* 2023.
20. Seagle BL, Butler SK, Strohl AE, Nieves-Neira W, Shahabi S. Chemotherapy delay after primary debulking surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;144(2):260-265. doi:10.1016/j.ygyno.2016.11.022.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo relata pela primeira vez a epidemiologia e a sobrevida de mulheres com câncer de Ovário no sul do Brasil, representadas aqui pela população de Porto Alegre. A idade média da população está acima dos dados brasileiros anteriormente relatados, e possivelmente tenha relação com o número importante de diagnósticos de tumores serosos que caracteristicamente afetam uma população mais velha. Assim como na literatura mundial, a maioria dos diagnósticos foram realizados em estádios avançados da doença.

Alguns dados relacionados ao tratamento e prognóstico das pacientes devem ser mencionados. A sobrevida mediana das pacientes diagnosticadas em EC II em Porto Alegre é de 54.5% em 5 anos. Trata-se de grupo pequeno, mas atenção deve ser dada a esta população uma vez que a sobrevida está abaixo da esperada na literatura mundial. Conforme os dados aqui relatados, 30% das pacientes em EC III não foram submetidas a tratamento cirúrgico. É de amplo conhecimento que este tratamento é modificador de doença, portanto, aqui também se levanta tópico que merece atenção. A não realização do tratamento cirúrgico pode ser explicada pelo grande número de pacientes em estágio avançado e provavelmente em má condição clínica levando em conta os dados levantados: 41% diagnosticou em contexto de emergência e portanto de maneira sintomática, 8.8% não recebeu tratamento oncológico dirigido e 32.5% demorou mais de 60 dias para diagnóstico após a primeira consulta em serviço terciário. A demora para o procedimento por ter culminado com a piora clínica que o impediu. Além disso, é importante citar que no Brasil não existe uma especialidade de cirurgia oncoginecológica reconhecida, o que pode estar contribuindo com a falta de capacitações dos cirurgiões para a realização de cirurgia citorredução em câncer de ovário.

Entre os fatores associados com aumento de risco de morte está a baixa escolaridade. As pacientes com menos de 8 anos de escolaridade tem um prognóstico mais pobre quando comparadas as pacientes com mais de 8 anos de escolaridade. Este resultado foi evidenciado na análise univariada mas não confirmado na análise multivariada. Entre as pacientes com menos de 8 anos de escolaridade, 87% realizaram diagnóstico em EC III ou IV. É provável que esse grupo de pacientes não reconheça os sintomas precocemente e também se infere que provavelmente tenham dificuldade a acesso a serviços de saúde para diagnóstico mais precoce.

O pequeno número de testes genético realizados também é informação relevante. A avaliação genética pode promover o aconselhamento genético e estratégias de rastreamento para população alvo. Além disso, para as pacientes já diagnosticadas com câncer de ovário,

a informação passou a ser importante para a decisão acerca da terapêutica após a incorporação dos inibidores de PARP ao tratamento.

É importante pontuar que, neste estudo, não foram coletados dados sobre tratamento como inibidores da PARP pois a primeira aprovação da Anvisa para olaparibe foi no ano de 2017 e esta classe de droga não está disponível pelo SUS. Como limitações, cito a amostra pequena e fragilidade dos dados coletados em prontuários, nem sempre completos. Além disso, não foi realizada análise de sobrevida considerando a qualidade da citorredução (ótima x subótima) justamente pela falta de dados claros nos registros médicos para que consigamos classificar as pacientes nestes dois grupos com segurança. Existe uma parcela de pacientes com diagnóstico de câncer de ovário em Porto Alegre que pertence ao RBCP, mas que ainda não teve sua fonte identificada e, portanto, por não ser identificada em nenhum hospital do estudo, essa parcela não foi incluída.

Por fim, pontuo aspectos que, através dos dados aqui levantados, devem ser melhorados para melhor assistência e melhores oportunidades de pesquisa:

- 1) Melhor preenchimento de dados em prontuário médico.
- 2) Acesso ao diagnóstico mais precoce: educação da população para reconhecimento de sintomas precocemente e melhoria de acesso a atenção primária.
- 3) Maior realização de cirurgias de citorredução nas pacientes em EC III: encaminhamento para centros de referência e treinamento de cirurgiões especialistas.
- 4) Otimização do tempo para início de quimioterapia adjuvante.
- 5) Maior acesso a testagem genética: importante para personalização do tratamento e aconselhamento genético.

Espera-se que os dados aqui apresentados possam contribuir para o entendimento da casuística do câncer de ovário no Sul do Brasil e possa alertar os serviços de saúde sobre os aspectos que podem ser melhorados visando a maior sobrevida das pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Brasil, 2022;. Instituto nacional de câncer josé alencar gomes da silva, 2020a.
2. Manual de Rotinas e Procedimentos para Registros de Câncer de Base Populacional, Ministério da Saúde, 2012.
3. Eduardo Paulino et al.,Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. JCO Glob Oncol 6, 1617-1630(2020).
4. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet. 2018;391(10125):1023-1075. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313]. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.
6. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet. 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):61-85. doi:10.1002/ijgo.13878.
7. Maria Isabel Achatz, et al. Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil, JCO, 2020.
8. Torre, L.A., Trabert, B., DeSantis, C.E., Miller, K.D., Samimi, G., Runowicz, C.D., Gaudet, M.M., Jemal, A. and Siegel, R.L. (2018), Ovarian cancer statistics, 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68: 284-296. <https://doi.org/10.3322/caac.21456>
9. Maria dos Santos, et al. Trends in Incidence and Mortality by Ovarian Cancer in Latin American Countries. Revista Brasileira de Cancerologia, 2020).
10. (Lander dos Santos, et al. The mapping of ovarian cancer mortality trends in Brazil. Research Society and Development, 2020.)
11. Allini Mafra, et al. Cancer Survival in the Northwestern of São Paulo State, Brazil: A population-based study. Cancer Epidemiology, 2023.
12. . Eduardo Paulino, et al. Gynecologic cancer in Brazil and the law of sixty days. Journal of Gynecologic Oncology, 2018.
13. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007; 25:3621.

14. Klar M, Hasenburg A, Hasanov M, et al. Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study Group, GINECO and NSGO. *Eur J Cancer* 2016; 66:114.
15. SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer Stat Facts: Ovarian cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
16. Eduardo Paulino, et al. Gynecologic cancer in Brazil and the law of sixty days. *Journal of Gynecologic Oncology*, 2018.
17. Kezia Gaitskell, et al. Ovarian cancer survival by stage, histotype, and pre-diagnostic lifestyle factors, in the prospective UK Million Women Study, *Cancer Epidemiology*, Volume 76, 2022, 102074, ISSN 1877-7821.
18. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1248.)
19. Marcelo Marotti. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia?. *Revista Associação Médica Brasileira*, 2007.
20. *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr 6632)
21. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. World Cancer Report,2020.
22. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3621-3627. doi:10.1200/JCO.2006.10.2517.
23. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2016 34:28, 3460-3473.
24. Vinicius Moterani, et al. Analysis of the relationship between hospital characteristics and survival in ovarian cancer: A historical cohort. *Journal of Surgery Oncology*, 2020.
25. Gonzalo Giornelli, et al. FLABRA, frontline approach for BRCA testing in an ovarian cancer population: a Latin America epidemiologic study. *Future Oncology*, 1601-1609.
26. Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: Review article. *Cancer Treat Res Commun*. 2022;33:100629. doi:10.1016/j.ctarc.2022.100629.
27. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019;380(9):822-832. doi:10.1056/NEJMoa1808424.
28. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, 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;95(2):105-112.

29. Diretrizes de tratamentos oncológicos, Sociedade Brasileira de Oncologia, 2023.
30. Icon 7: A Phase III Randomized Gynecologic Cancer InterGroup Trial of Concurrent Bevacizumab and Chemotherapy Followed by Maintenance Bevacizumab, Versus Chemotherapy Alone in Women With Newly Diagnosed Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer." *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(30): 3402-3408.
31. Smith M, Pothuri B. Appropriate Selection of PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(6):887-903. doi:10.1007/s11864-022-00938-4.

ANEXOS

Roteiro Ligação Telefônica

Bom dia/Boa tarde, o meu nome é Martina Arenhardt, sou pesquisador do projeto que está sendo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre “Padrões de cuidado e sobrevivência a curto prazo em mulheres com diagnóstico de câncer de mama, colo de útero e ovário residentes em Porto Alegre”.

Poderia falar com a Sra (nome da paciente potencial participante).

O objetivo do projeto é avaliar a sobrevida de pacientes diagnosticadas com câncer de mama, ovário ou colo de útero e tratadas no Hospital de Clínicas.

Se tiver interesse em participar, você irá autorizar um membro da pesquisa a acessar seu prontuário e coletar dados relacionados ao seu diagnóstico e tratamento preservando o seu anonimato. Nesta pesquisa só serão utilizados dados que estão no seu prontuário. Não iremos contatá-la para completar as informações que não estiverem no prontuário. Assim, esta pesquisa não lhe causará nenhum risco ou desconforto.

Caso não tenha interesse em participar, isto não interfere em nada no seu atendimento ou em consultas e exames já agendados.

Se houver interesse em participar, eu irei lhe encaminhar um link via email ou whats app para que acesse o termo de consentimento online e dê o seu consentimento.

Se não aceitar, agradecer pelo tempo e atenção.

Termo de Consentimento Livre e Informado enviado as participantes

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é estimar a sobrevivência de mulheres com diagnóstico de câncer feminino (mama, ovário e colo de útero). Esta pesquisa está sendo realizada pelo Setor de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Se você aceitar este convite gostaríamos de sua autorização para acessar seu prontuário no HCPA e extrair informações que serão utilizadas na pesquisa. Serão avaliadas informações relacionadas ao seu diagnóstico e tratamento. Nesta pesquisa só serão utilizados dados que estão no seu prontuário. Não iremos contatá-la para completar as informações que não estiverem no prontuário. Assim, esta pesquisa não lhe causará nenhum risco ou desconforto. Esta pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, irá contribuir para o estado do Rio Grande do Sul ter, pela primeira vez, estimativas de sobrevivência de mulheres diagnosticadas com os cânceres em estudo. Estas estimativas serão comparáveis com dados de outros países podendo beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá em nenhum momento.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann, pelo fone (51) 99180-9025, Enf^a Mestranda Laura Clezar Rodrigues, pelo fone (51) 99670-9060, ou Dra. Mestranda Martina Arenhardt, pelo fone (54) 99136-4855, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, email cep@hcpa.edu.br ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Instrumento de Coleta de Dados

1. E-mail do pesquisador
2. Cidade da paciente no Prontuário
3. Fonte Hospitalar (Nome do hospital)
4. Registro (Numero no banco RCBP)
5. Matrícula SAME
6. Código do Paciente ou N° prontuário
7. Data de nascimento
8. Estado civil
 - 1 = Casado
 - 2 = Solteiro
 - 9 = Não informado
9. Raça/etnia
 - 1 = Branco
 - 2 = Negro
 - 3 = Pardo
 - 4 = Outros
 - 9 = Não informado
10. Nível Educacional
 - 1 = Analfabeto
 - 2 = Ensino Fundamental incompleto
 - 3 = Ensino Fundamental completo
 - 4 = Ensino médio incompleto
 - 5 = Ensino Médio Completo
 - 6 = Ensino superior incompleto

7 = Ensino superior completo

8 = Pós-graduação

9 = Não informado

11. Status empregatício

1 = Empregado

2 = Desempregado

3 = Aposentado

9= Não informado

12. Convenio Saúde

1 = Privado

2 = Público

3 = Privado e público

4 = Sem seguro

9 = Não informado

13. Último Status Vital no Hospital:

1 = Vivo

2 = Morto

3 = Perda de seguimento 9 = Nao informado

14. Ultima data da paciente no hospital

15. Base do diagnóstico

1 = Histologico

2 = Citológico

9 = Não informado

16. Data do diagnóstico

17. Morfologia

18. Grau patológico

19. Lateralidade

20. Ki-67

21. CA-125

22. BRCA-1 or BRCA-2

1 = mutação não presente

2 = mutação presente

3 = não realizado

9 = Não informado

23. Patologia T

0 = T0

1 = T1

2 = T2

3 = T3

4 = T4

5 = Tis

9 = Não informado

24. Patologia N

0 = N0

1 = N1

2 = N2

3 = N3

9 = Não informado

25. Patologia M

0 = M0

1 = M1

9 = Não informado

26. Clínico T

0 = T0

1 = T1

2 = T2

3 = T3

4 = T4

5 = Tis

9 = Não informado

27. Clínico N

0 = N0

1 = N1

2 = N2

3 = N3

9 = Não informado

28. Clínico M

0 = M0

1 = M1

9 = Não informado

29. FIGO stage

0 = Carcinoma in situ

1 = Tumor confinado ao ovário. IA, IA1, IA2, IB, IB1 e IB2

2 = Tumor invade além do ovário, mas não atinge a parede pélvica ou o terço inferior da vagina. IIA, IIA1, IIA2 e IIB

3 = Tumor se estende à parede pélvica ou peritônio, ou causa hidronefrose. IIIA e IIIB

4 = Metástase à distância

9 = Não informado

30. Sítio da Metástase:

31. Tamanho tumor

Exames realizados

32. ECO Transvaginal

0 = Não

1 = Sim

9 = Não informado

33. Raio-x tórax

0 = Não

1 = Sim

9 = Não informado

34. Ultrassom Abdominal

0 = Não

1 = Sim

9 = Não informado

35. Cintilografia

0 = Não

1 = Sim

9 = Não informado

36. Tomografia

0 = Não
1 = Sim

9 = Não informado

Dados cirúrgicos

37. Cirurgia realizada

0 = Não

1 = Sim

9 = Não informado

38. Data da cirurgia

39. Tipo da primeira cirurgia direcionada ao CA

40. Citorredução

Ótima = ausência de doença macroscópica residual ou doença macroscópica < 1cm.

Subótima = doença residual maior do que 1cm.

1 = Ótima

2 = Subótima

3 = Não realizada

9 = Não informado

41. Linfadenectomia

42. Data da linfadenectomia

43. Quimioterapia neoadjuvante

1 = Sim

2 = Não

3 = Não informado

44. Quimioterapia adjuvante

1 = Sim

2= Não

3= Não informado

45. Quimioterapia paliativa

1= Sim

2= Não

3= Não informado

46. Data da 1ª QT

47. Data da última QT

48. Radioterapia

1= Sim

2= Não

3= Não informado

49. Data da 1ª RT

50. Data da última RT

51. Tratamento hormonal

1= Sim

2= Não

3= Não informado

52. Realizou tratamento paliativo

0= Não

1= Sim, quimioterapia

2= Sim, radioterapia

3= Sim, hormonioterapia

4= Não informado

53. Altura

54. Peso

55. História familiar de câncer de ovário e/ou mama de primeiro grau.

56. Consumo de álcool

1= Nunca consumiu

2= Ex etilista

3= Etilista

9= Não informado

57. Tabagismo

1= Nunca consumiu

2= Ex tabagista

3= Tabagista

9= Não informado

58. HIV

1= Ausência de HIV

2= Presença de HIV

9= Não informado

59. Doença cardiovascular

1= Não

2= HAS

3= IAM

4= Insuficiência cardíaca

5= AVC

60. Diabetes

0= Não

1= Sim

9= Não informado

61. Câncer prévio

0= Não

1= Sim

9= Não informado

62. Doença renal prévia

0= Não

1= Sim

9= Não informado

63. Doença hepática prévia

0= Não

1= Sim

9= Não informado

Parecer consubstanciado do CEP



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Padrões de cuidado e sobrevivência a curto prazo em mulheres com diagnóstico de câncer de mama, colo de útero e ovário residentes em Porto Alegre

Pesquisador: Patrícia Klarmann Ziegelmann

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 66274522.0.3001.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.123.886

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo do projeto e das Informações Básicas da Pesquisa PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO 2092895, de 15/05/2023.

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo do projeto e das Informações Básicas da Pesquisa PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO 2092895, de 25/05/2023. Estudo de coorte retrospectiva do tipo observacional de base populacional secundária. Serão incluídas todas as mulheres com diagnóstico de câncer de mama, ovário ou colo uterino entre 2016 e 2018, idade ao diagnóstico entre 15 e 99 anos e residentes em Porto Alegre. O objetivo primário é estimar sobrevida líquida em 1 e 5 anos destas pacientes relacionando com características demográficas, clínicas e de cuidado das pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário é: estimar sobrevida líquida em 1 e 5 anos de pacientes mulheres com diagnóstico de câncer de mama, ovário e colo de útero relacionando com características

Endereço: Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA



Continuação do Parecer: 6.123.886

demográficas, clínicas e de cuidado das pacientes.

Objetivo Secundário: Descrever as linhas de cuidado utilizadas dos 3 cânceres estudados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Considerando o artigo 21 itens § 1º e § 2º, destacamos que o risco deste estudo é considerado baixo visto que é um estudo observacional sendo os dados provenientes de bases de dados já coletados ou a serem coletados de formulários médicos e não haverá nenhuma interação com as pacientes.

Benefícios: os benefícios com a realização deste projeto incluem a estimação da sobrevida líquida para os cânceres de mama, ovário e colo de útero. No melhor de nosso conhecimento será o primeiro estudo de base populacional no Brasil que estudará associação entre características sociodemográficas, clínicas e de cuidados das pacientes com estes cânceres e sobrevivência. Resultados do estudo auxiliarão no direcionamento de estratégias relacionadas à prevenção, diagnóstico e terapêutica dos cânceres estudados. A relação risco/benefício do projeto submetido é aceitável e adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- As principais etapas do projeto são a coleta e a análise dos dados. - Serão utilizadas 4 fontes de dados: RCBP, RHC, SIM e Prontuários;
- Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP): primeiramente serão extraídos todos os dados do sistema do RCBP de POA referentes aos 3 cânceres estudados e com data de diagnóstico entre 2016 e 2018. A extração será realizada pelas pesquisadoras da Prefeitura Municipal de Porto Alegre. Os dados serão gravados em dispositivo eletrônico e entregues em mãos para as pesquisadoras da equipe executora deste projeto.
- Registro Hospitalares de Câncer (RHC): o pesquisador de cada centro extrairá todos os dados do sistema SISRHC referentes aos 3 cânceres estudados e com data de diagnóstico 2016 e 2018. Os dados serão gravados em dispositivo eletrônico e entregues em mãos para as pesquisadoras da equipe executora deste projeto. A equipe executora fará linkage ente a base RCBP e RHC de modo a aumentar o número de variáveis com dados já coletados. Esta etapa só está prevista para as instituições que são UNACOM/CACOM.
- PRONTUÁRIOS: de posse dos dados do RCBP, a equipe executora criará a lista com o nome

Endereço: Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 6.123.886

completo dos casos. Será validada a informação de onde cada paciente recebeu cuidado para, então, fazer a coleta dos dados faltantes nos prontuários dos hospitais. Vale destacar que todos os dados necessários para o estudo que já estejam registrados no RCBP não serão checados nos prontuários. De modo a garantir a base hospitalar do estudo, também será verificado junto aos hospitais se existem casos que não foram incluídos no RCBP. Se existir, estes também serão incluídos neste estudo.

- SIM: a equipe executora criará a lista com o nome completo dos casos do estudo que não tiverem data de óbito registrada no RCBP. Esta lista será enviada para a Secretaria de Saúde do RS que realizará linkage com o SIM-RS retornando dados de todos os indivíduos com mesmo nome. Esta base de dados deverá ser enviada em planilha eletrônica com código de acesso. Utilizando dados sensíveis tais como, nome da mãe, data de nascimento, número de documento e endereço e aplicando diversas funções computacionais de pareamento, serão identificados os casos do registro de óbito que são as pacientes da amostra. Este processo, conhecido na literatura como "acompanhamento passivo", servirá para avaliar o status vital dos casos da amostra. Serão consideradas pacientes vivas àquelas que não tiverem data de óbito no SIM ou no RHC. Pacientes que tiverem data de óbito no RHC diferente daquela encontrada no SIM será feita busca ativa em outras bases (Receita Federal, por exemplo) para tentar encontrar a data correta. Caso não sejam encontradas valerá a data de mortalidade do SIM. - Critério de Inclusão: Serão incluídas todas as mulheres com diagnóstico de câncer de mama, ovário ou colo uterino entre 2016 e 2018, idade ao diagnóstico entre 15 e 99 anos e residentes em Porto Alegre. - Instituições: Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre/ SMSPA; Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA (ver abaixo)

- Seguindo definição da PB Este estudo se classifica como estudo unicêntrico com coparticipantes visto que o protocolo de pesquisa de cada instituição coparticipante compreende procedimentos distintos do projeto. Ou seja, não é o mesmo protocolo de pesquisa para todas as instituições. Detalhamento dos procedimentos estão no Projeto. A base de dados deste estudo também será avaliada quanto sua completude para verificar se preenche os critérios de inclusão no estudo VENUSCANCER. Nesta possibilidade, adendo a este projeto será submetido com todos o detalhamento necessário. Hospital Moinhos de Vento, Hospital Mãe de Deus e Hospital São Lucas já aceitaram fazer parte deste projeto e está em fase de coleta de documentos. Serão inseridos por emenda. Observação Coparticipante: O documento "Projeto_PB_Atualização2_PMPA_HCPA.pdf" apresenta alterações no projeto realizadas conforme parecer do CEP PMPA e CEP HCPA. Modificações do Projeto na PB serão realizadas na Emenda2.

Endereço: Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 6.123.886

- Número amostral: 2400

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Propõe dispensa do TCLE? Sim. Justificativa (conforme PB e riscos): Este projeto está solicitando a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A solicitação é baseada nas seguintes justificativas: 1. O estudo será realizado somente com dados secundários sem interação com os pacientes. 2. A dispensa do TCLE não afetará adversamente os direitos e o bem estar dos participantes. 3. Grande parte dos dados do estudo são dados já coletados: dados do Registro de Base populacional de Porto Alegre e Bancos dos Registros Hospitalares de Câncer (regulamentados por portarias do Ministério da Saúde número 741/2005, 874/2013, 3394/2013 e 183/2014) e do Sistema de Informações de Mortalidade do RS (SIM-RS, Portaria 116/2009). 4. A coleta de dados de prontuário será realizada, inicialmente, apenas pela mestranda deste projeto. Ela assinou termo de sigilo e confidencialidade dos dados e está ciente do conteúdo das Resoluções 466/12 e 510/16, do Conselho Nacional de Saúde. 6. Conforme descrito no Projeto, iremos assegurar o sigilo das informações com regras bem restritas de como iremos receber e armazenar os dados e quais pesquisadores terão acesso ao banco com dados de identificação (neste momento apenas a coordenadora e a mestranda do projeto). 7. A base de dados para análise será desprovida de todas as variáveis sensíveis de identificação das pacientes. 8. A extração e coleta ativa dos dados em cada instituição coparticipante iniciará somente após a aprovação em cada respectivo comitê de ética em pesquisa.

- Foi incluído TCLE para ser aplicado por telefone. A dispensa será para aqueles casos de óbitos, sem contato telefônico atualizado ou em case de 3 ligações negativas (sem atendimento pelo paciente).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer N.º 6.117.150 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 15/06/2023. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

- Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS N.º 466/2012 e na Norma Operacional

Endereço: Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar
Bairro: Rio Branco CEP: 90.410-000
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 Fax: (51)3359-6246 E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 6.123.886

CNS/Conep N.º 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

- O projeto está aprovado para inclusão ou revisão de registros de 2400 participantes neste centro.

- Deverão ser apresentados relatórios semestrais e um relatório final.

- Os projetos executados no HCPA somente poderão ser iniciados quando seu status no sistema AGHUse Pesquisa for alterado para "Aprovado", configurando a aprovação final da Diretoria de Pesquisa.

- Textos e anúncios para divulgação do estudo e recrutamento de participantes deverão ser submetidos para apreciação do CEP, por meio de Notificação, previamente ao seu uso. A redação deverá atender às recomendações institucionais, que podem ser consultadas na Página da Pesquisa do HCPA.

- Eventos adversos deverão ser comunicados de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep (Carta Circular N.º 13/2020-CONEP/SECNS/MS). Os desvios de protocolo também deverão ser comunicados em relatórios consolidados, por meio de Notificação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2092895.pdf	15/06/2023 10:48:32		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	HCPA_TCLE_Modificado.pdf	15/06/2023 10:47:30	Patricia Klarmann Ziegelmann	Aceito
Outros	HCPA_Resposta_ao_CEP_3.pdf	15/06/2023 10:46:58	Patricia Klarmann Ziegelmann	Aceito
Outros	HCPA_Resposta_ao_CEP_2.pdf	25/05/2023 17:49:05	Patricia Klarmann Ziegelmann	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PB_Atualizacao2_PMPA_HCPA.pdf	25/05/2023 17:48:05	Patricia Klarmann Ziegelmann	Aceito

Endereço: Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 6.123.886

Outros	HCPA_Resposta_ao_CEP_1.pdf	12/04/2023 14:57:20	Patricia Klarmann Ziegelmann	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PB_Atualizacao1.pdf	16/02/2023 13:40:56	Patricia Klarmann Ziegelmann	Aceito
Outros	Pendencia1_Resposta.pdf	16/02/2023 13:40:29	Patricia Klarmann Ziegelmann	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Justificativa.pdf	21/12/2022 16:36:37	Patricia Klarmann Ziegelmann	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_Compesq_FAMED_UFRGS.pdf	21/12/2022 16:34:35	Patricia Klarmann Ziegelmann	Aceito
Outros	PMPA_2_Formulario_de_Pesquisa.pdf	21/12/2022 16:32:39	Patricia Klarmann Ziegelmann	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PB_V4_PB.pdf	21/12/2022 15:21:51	Patricia Klarmann Ziegelmann	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 16 de Junho de 2023

Assinado por:
Daisy Crispim Moreira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br