

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**NEOPLASIAS MALIGNAS DE OVÁRIO EM PACIENTES TRATADAS NO
CHRISTIE HOSPITAL (MANCHESTER, REINO UNIDO):
ANÁLISE DE 1390 CASOS**

*Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Doutor.*

Aluna: Daniela Dornelles Rosa

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Schwartzmann

Porto Alegre

2005

Ficha Catalográfica

Rosa, Daniela Dornelles

Neoplasias malignas de ovário em pacientes tratadas no Christie Hospital (Manchester, Reino Unido): análise de 1390 casos / Daniela Dornelles Rosa ; orient. Gilberto Schwartzmann. – 2005.

f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Neoplasias do ovário: Quimioterapia 2. Neoplasias do ovário: Radioterapia 2. Fatores de risco 3. Revisão acadêmica [tipo de publicação] I. Schwartzmann, Gilberto II. Título.

Catlogação Biblioteca FAMED/HCPA

Dedicatórias

Ao meu marido, **Alessandro**, pelo apoio incondicional aos meus empreendimentos,
pelo companheirismo e por ser essa pessoa especial que muda minha vida para
melhor a cada dia;

Ao meu pai, **Alberto**, por ser modelo de honestidade e bom caráter, pelo incentivo
ao ensino e à pesquisa e pelo exemplo de amor à Medicina;

À minha mãe, **Lygia**, pelo constante apoio, por ser exemplo de força e perseverança
e pela dedicação incondicional à família;

Ao meu irmão, **Guilherme**, um grande médico com um enorme coração, pela
cumplicidade, pelo respeito e por ser meu modelo de perseverança;

Aos meus sogros, **Álvaro** e **Clarice** pelo amor intenso, pela enorme torcida e por
acompanharem todos os meus passos tão de perto;

Ao meu cunhado **Gilberto** e a sua esposa **Fabiana** e à minha cunhada **Carolina**,
pela torcida e pelo companheirismo de sempre.

Agradecimentos

Ao meu Orientador, **Professor Gilberto Schwartzmann**, por ser exemplo de paixão pela Ciência, pelo apoio à minha formação acadêmica e pelo contagiante entusiasmo que me faz continuar acreditando na capacidade que o ser humano tem para criar e construir;

Ao **Professor Gordon C. Jayson**, da Universidade de Manchester, por ser exemplo de competência aliada a simplicidade e humanismo, por ter possibilitado a realização deste trabalho e, principalmente, pelo constante incentivo profissional;

Ao estatístico **Ric Swindell**, do Christie Hospital, pela paciência, entusiasmo e disponibilidade em acompanhar todas as etapas deste trabalho;

À **Professora Sandra Costa Fuchs**, pela competência e seriedade, pelo compromisso com a Ciência e pelo constante incentivo desde o início da minha pós-graduação;

À **Letícia Konrath**, secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, pela paciência e disponibilidade;

À **Rosana T. Rodrigues**, secretária da Fundação SOAD de Pesquisas do Câncer, pelo auxílio e disponibilidade;

Sumário

Lista de Abreviaturas	9
1. Introdução	11
1.1 Etiologia e fatores de risco.....	13
1.1.1 Fatores genéticos.....	16
1.1.2 Fatores moleculares.....	18
1.2 História natural.....	20
1.3 Patologia.....	21
1.4 Sistema de estadiamento	21
1.5 Diagnóstico	23
1.5.1 Marcadores tumorais.....	23
1.5.2 Exames de imagem.....	25
1.5.3 <i>Proteomics</i>	28
1.5.4 Abordagem global no diagnóstico do câncer de ovário.....	28
1.6 Rastreamento	31
1.6.1 Ultrassonografia (US).....	32
1.6.2 Dosagem de CA-125.....	32
1.7 Tratamento	34
1.7.1 Estádios I e II de câncer de ovário	35
1.7.1.1 Cirurgia	35
1.7.1.2 Quimioterapia adjuvante.....	35
1.7.1.3 Radioterapia adjuvante.....	37

1.7.2 Estádios III e IV de câncer de ovário.....	38
1.7.2.1 Cirurgia de citorredução primária.....	38
1.7.2.2 Cirurgia de citorredução de intervalo	39
1.7.2.3 Abordagem neoadjuvante.....	39
1.7.2.4 Laparotomia de <i>second-look</i>	41
1.7.2.5 Tratamentos intra-peritoniais	42
1.7.2.6 Tratamento quimioterápico sistêmico	43
1.7.3 Câncer de ovário recorrente.....	46
1.7.3.1 Pacientes com neoplasias ovarianas sensíveis às platinas.....	47
1.7.3.2 Pacientes com recidivas após 6 a 12 meses desde a primeira remissão tumoral.....	47
1.7.3.3 Pacientes com neoplasias ovarianas resistentes às platinas	48
1.7.3.4 Considerações gerais	48
1.8 Seguimento.....	49
1.9 Fatores prognósticos	51
1.10 Justificativa para os estudos a seguir	53
1.11 Referências.....	54
1.12 Tabelas	75
2. Artigos em português	85
Resumo	88
Introdução.....	89
Material e métodos	90
Resultados.....	91

Discussão	94
Conclusão	96
Declaração de conflito de interesses	97
Resumo	105
Introdução	107
Material e Métodos	109
Resultados	110
Discussão	111
Declaração de conflito de interesses	116
3. Artigos em inglês	121
3.1 Artigo submetido para o	122
<i>European Journal of Surgical Oncology</i>	122
Abstract	124
Introduction	125
Material and methods	126
Results	127
Discussion	130
Conclusion	132
Conflict of interest statement	137
3.2 Artigo submetido para o	139
<i>International Journal of Gynecologic Cancer</i>	139
Abstract	141
Introduction	143

Material and Methods 144

Results 145

Discussion 146

Conflict of interest statement 152

Lista de Abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ApoE	Apolipoproteína E
AUC	Área sob a curva concentração-tempo (<i>Area under the curve</i> ; AUC)
bcl-2	Gene localizado no cromossomo 18q21 (<i>B-cell leukemia/lymphoma 2</i>)
β -cateninas	Beta-cateninas, moléculas de adesão celular
β -HCG	Fração beta da gonadotrofina coriônica humana
BRAF	Gene localizado no cromossomo 7q34 (<i>v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>)
BRCA1	Gene localizado no cromossomo 17q21 (<i>Breast Cancer 1</i>)
BRCA2	Gene localizado no cromossomo 13q12 (<i>Breast Cancer 2</i>)
CA-125	Antígeno tumoral 125 (<i>cancer antigen</i> ; CA)
CA 15-3	Antígeno tumoral 15-3 (<i>cancer antigen</i> ; CA)
CA 72-4	Antígeno tumoral 72-4 (<i>cancer antigen</i> ; CA)
CA 19-9	Antígeno tumoral 19-9 (<i>cancer antigen</i> ; CA)
DNA	Ácido desoxirribonucleico (<i>Deoxyribonucleic acid</i> ; DNA)
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (<i>Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique</i> ; FIGO)
G-CSF	Fator de crescimento que estimula a produção de granulócitos pela medula óssea (<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>)
HER2-neu	Gene localizado no cromossomo 17q11, também conhecido como ERBB2 (<i>v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2</i>)
HLA-G	Antígeno leucocitário humano G

hMLH1	Gene localizado no cromossomo 3p21 (<i>human mutL homolog 1</i>)
hMSH2	Gene localizado no cromossomo 2p16 (<i>human mutS homolog 2</i>)
hMSH6	Gene localizado no cromossomo 2p16, também conhecido como p160 ou GTBP (<i>human mutS homolog 6</i>)
HNPCC	Câncer colorretal hereditário sem polipose (<i>Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer, HNPCC</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
IP	Intra-peritonal
KRAS	Gene localizado no cromossomo 12p12 (<i>Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog</i>)
p16	Gene localizado no cromossomo 9p21, também conhecido como CDKN2A (<i>Cyclin Dependent Kinase 2a</i>)
p53	Gene localizado no cromossomo 17p13, também conhecido como TP53 (<i>Tumour Protein 53</i>)
PTEN	Gene localizado no cromossomo 10q23 (<i>Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten</i>)
RC	Razão de chances
US	Ultrassonografia
UTV	Ultrassonografia transvaginal

1. Introdução

A freqüência de neoplasia maligna epitelial do ovário varia de acordo com as diferentes regiões do mundo, apresentando as menores incidências no Japão e nos países em desenvolvimento (1). Nos Estados Unidos da América e no Canadá, o câncer de ovário é a quinta neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, com mais de 23.000 novos casos diagnosticados anualmente e é a quinta causa de mortalidade por câncer no sexo feminino, causando aproximadamente 16.000 mortes por ano (2,3).

A neoplasia maligna epitelial de ovário é uma doença mais freqüente na peri- e pós-menopausa, com 80-90 % dos casos ocorrendo após os 40 anos de idade. O pico de incidência ocorre em torno dos 60 anos de idade (4). Menos de 1 % dos casos ocorrem antes dos 20 anos e 2/3 destes casos são tumores de células germinativas. As neoplasias hereditárias de ovário ocorrem numa idade aproximadamente 10 anos anterior à dos casos esporádicos (5).

Embora novos agentes quimioterápicos tenham melhorado significativamente a taxa de sobrevida livre de doença das pacientes com câncer de ovário, a taxa de mortalidade permanece inalterada, principalmente devido ao fato da doença manifestar-se clinicamente apenas em estadios avançados (6).

1.1 Etiologia e fatores de risco

Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da neoplasia epitelial de ovário são idade avançada e história familiar da doença, a qual dependerá do número e da idade das familiares de primeiro e de segundo graus afetadas (6). Dados de um estudo de caso-controle que avaliou 493 mulheres com diagnóstico de câncer de ovário e 2.465 controles sem neoplasia mostrou uma razão de chances para desenvolver câncer de ovário de 3,6 em familiares de primeiro grau de pacientes com a doença e de 2,9 para familiares de segundo grau (7). Estimativas agrupadas de 7 estudos de caso-controle evidenciaram razão de chances para desenvolvimento de neoplasia maligna ovariana de 3,1 (intervalo de confiança de 95 % [IC 95%]: 2,1-4,5) para mulheres com uma única familiar de primeiro grau com câncer de ovário e de 4,6 (IC 95% 1,1-18,4) para mulheres com 2 ou 3 familiares com a doença (8). Mulheres que possuem mutações deletérias no gene BRCA1 ou BRCA2 possuem risco aumentado de desenvolver câncer de ovário ao longo da vida que varia de 7-60 % (9-11).

Menopausa tardia parece estar associada a um risco discretamente maior de desenvolvimento de câncer de ovário (12), enquanto nuliparidade (13) e infertilidade (14) associam-se consistentemente a um maior risco da doença. Parece haver aumento no risco de tumores ovarianos de baixo potencial de malignidade (*borderline*) e de tumores invasivos em mulheres que receberam tratamento prolongado com medicamentos para o tratamento da infertilidade (15). No entanto, a literatura a respeito deste assunto é controversa, pois estudos que ajustaram o risco

de desenvolver tumores *borderline* ou invasivos de acordo com paridade e duração da infertilidade não encontraram associação com o uso dos medicamentos citados acima (16-18). Uso de contraceptivos orais, gestação e lactação associam-se à diminuição no risco de desenvolver câncer de ovário (7,19). Estas observações sugerem que o estímulo repetido do epitélio da superfície ovariana, que ocorre na nuliparidade como resultado de ovulação ininterrupta, pode predispor o epitélio à transformação maligna (20).

Há evidências crescentes de que o uso de terapia de reposição hormonal na pós-menopausa associa-se a aumento no risco de câncer de ovário, principalmente para usuárias a longo prazo para aquelas que recebem esquemas seqüenciais de estrogênio e progesterona (21,22). Um estudo prospectivo mostrou que o uso de reposição hormonal, na pós-menopausa, apenas com estrogênio, esteve associado a aumento de 60 % no risco de desenvolvimento de câncer de ovário e o risco aumentou proporcionalmente à duração do tratamento (23). Um ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, avaliou o uso de terapia de reposição hormonal combinada contínua em mais de 16.000 mulheres pós-menopáusicas, com o objetivo de identificar efeitos no desenvolvimento de câncer ginecológico (24). Foram encontrados 32 casos incidentes de câncer de ovário e o risco de desenvolver a doença em mulheres que receberam estrogênio e progesterona foi de 1,6 (IC 95%: 0,8-3,2) quando comparadas ao grupo que recebeu placebo. Um estudo populacional dinamarquês (25) mostrou que o risco de desenvolver câncer de ovário aumentou proporcionalmente à ingestão cumulativa de estrogênio, mas não aumentou em relação à duração da terapia de reposição

hormonal, sugerindo que este aumento no risco pode ser minimizado através da diminuição da dose oral diária de estrogênio.

Mulheres submetidas à laqueadura das trompas uterinas parecem ter menor risco de desenvolver câncer de ovário, quando comparadas àquelas que não foram submetidas ao procedimento, embora o mecanismo para essa associação não seja conhecido (26).

A incidência do câncer de ovário varia significativamente de acordo com o país de nascimento, variando de 2,7 casos por 100.000 mulheres no Japão a 14,9 casos por 100.000 mulheres na Suécia (5). Nos Estados Unidos da América, a incidência é de 13,3 casos por 100.000 mulheres. Apesar da carência de dados brasileiros, tornando difícil a estimativa da incidência de câncer de ovário no Brasil, um estudo realizado em São Paulo encontrou uma incidência de 8,7 a 10,6 casos por 100.000 mulheres, no período de 1983 a 1993 (27). A imigração parece alterar o risco de desenvolver câncer de ovário, tornando-o próximo ao risco da população local do país para o qual se imigrou, o que indica a possibilidade de fatores dietéticos e ambientais desempenharem algum papel no desenvolvimento da doença (28).

Diversos outros fatores analisados em estudos retrospectivos parecem ter associação com aumento no risco de desenvolvimento de câncer de ovário, como tabagismo (29), exposição à radiação (30), uso de medicamentos psicotrópicos (31), exposição ao vírus da caxumba (32) e fatores dietéticos como ingestão de lactose e galactose (33) e consumo de cafeína (34). História de doença inflamatória pélvica

(20), síndrome de ovários policísticos (35) e endometriose (36) têm sido associados a maior risco para desenvolvimento de neoplasias malignas de ovário (principalmente dos tipos endometrióide e de células claras, no caso de história prévia de endometriose). Os estudos têm apresentado dados conflitantes a respeito do uso de talco na higiene genital e risco para desenvolver neoplasias malignas de ovário (37,38). Parece haver associação entre o índice de massa corporal e o risco para desenvolver câncer de ovário (39). Cabe salientar que todos estes possíveis fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de ovário, citados acima, ainda não estão comprovados, sendo necessária a realização de mais estudos para sua confirmação.

1.1.1 Fatores genéticos

Em torno de 5-10 % das neoplasias malignas de ovário são familiares. O risco de desenvolver a doença para mulheres com história familiar é de, aproximadamente, 9 % (40). Existem três padrões de hereditariedade descritos para o câncer de ovário familiar: presença apenas de câncer de ovário, presença de câncer de ovário e de mama e presença de câncer de ovário e cólon (41).

Uma história familiar importante de câncer de mama, de ovário ou de ambos, pode estar relacionada a mutações herdadas em 1 ou 2 genes, conhecidos como BRCA1 e BRCA2, cujos produtos estão envolvidos no reparo do DNA e na regulação da transcrição em resposta a danos ao DNA (42-44). Mulheres com mutações germinativas no BRCA1 possuem risco de desenvolver câncer de ovário

ao longo da vida de 16-44 % e risco de desenvolver câncer de mama de 56-87 % (9,45). Determinados grupos étnicos possuem aumento na probabilidade de apresentarem mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2, como os judeus Ashkenazi (46). As três mutações mais comuns que ocorrem em mulheres sem história de câncer desta etnia possuem, em conjunto, uma prevalência de 2,5 % (47,48). No entanto, para as mulheres com diagnóstico de câncer de ovário, a frequência destas três mutações, em conjunto, varia de 26-41 % (9,47-49).

Nas mulheres com mutações no gene BRCA1, o câncer de ovário costuma desenvolver-se numa idade mais precoce do que nos casos de doença esporádica. O risco de desenvolver câncer de ovário ao longo da vida, na presença de mutações no BRCA1, é de 10 % e risco de desenvolver câncer de mama é semelhante ao das mulheres com mutação no BRCA2 (9,45). Frequentemente, o câncer de ovário familiar possui curso clínico mais indolente que o esporádico (47,50).

O outro espectro de doenças hereditárias é representado pela Síndrome de Lynch, cuja etiologia são mutações em genes de reparo do DNA (hMLH1, hMSH2 e hMSH6) (51). Essas mutações são responsáveis por cerca de 1-2 % dos casos de câncer de ovário (52). As mulheres afetadas geralmente possuem câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC), o qual pode se associar a outras doenças malignas, como câncer de endométrio, de pelve renal, de ureter e de estômago, por exemplo (53). Mulheres com HNPCC possuem, ao longo da vida, risco de 40-60 % para desenvolver câncer de cólon, de 40-60 % para câncer de endométrio e de 12 % para câncer de ovário (54). Geralmente, estes casos de câncer de ovário possuem

maior probabilidade de ser moderadamente ou bem diferenciados e apresentam uma frequência maior de câncer de endométrio sincrônico do que nos casos esporádicos (55).

1.1.2 Fatores moleculares

A variabilidade fenotípica da neoplasia maligna epitelial de ovário associa-se a diversas alterações ao nível molecular (56). Aproximadamente 10 % de todos os tumores epiteliais ovarianos associam-se a mutações dos genes BRCA1 ou BRCA2, como anteriormente citado. Mutações nestes genes também podem ser encontradas em casos esporádicos de câncer de ovário.

Existem diversas alterações moleculares que distinguem carcinomas serosos de alto e de baixo grau; entre estas alterações, as mais importantes são as mutações nos oncogenes BRAF e KRAS (57). Mutações oncogênicas nestes genes resultam em ativação da transmissão de sinais para o interior do núcleo celular, contribuindo para a transformação neoplásica (58). Mutações no gene KRAS nos códons 12 e 13 ocorrem em 35 % dos carcinomas ovarianos serosos de baixo grau, em 40-50 % dos carcinomas mucinosos e 33 % dos tumores *borderline*, mas não são vistas em carcinomas ovarianos de alto grau (59,60). Mutações no códon 599 do gene B-RAF ocorre em 30 % dos carcinomas serosos de baixo grau e em 28 % dos tumores *borderline*, mas não são descritas nos carcinomas de alto grau (57).

Mutações no gene p53 são raras em carcinomas ovarianos de baixo grau, mas comuns nos casos de alto grau (57), podendo ser encontradas em 50-80 % dos tumores serosos indiferenciados (61-65).

Carcinomas serosos de alto grau também podem demonstrar amplificação ou hiper-expressão do gene tirosina-quinase HER2-neu em 20-67 % dos casos (66). Em contraste, tumores *borderline* raramente apresentam amplificação destes genes (57).

Inativação do gene p16 devido a metilação, mutação ou deleção homozigótica pode ser detectada nos carcinomas ovarianos serosos (67). Hiper-expressão do gene bcl-2 pode ser vista em 90 % dos carcinomas ovarianos endometrióides (56).

Outras alterações moleculares que podem ocorrer no desenvolvimento das neoplasias malignas de ovário são hiper-expressão do antígeno leucocitário humano G (HLA-G) e da apolipoproteína E (apoE), as quais são vistas freqüentemente em carcinomas de alto grau, mas raramente nos de baixo grau (68). O HLA-G parece proteger as células tumorais contra a lise pelas células *natural killer* do sistema imune (69) e a apoE parece ser importante para o crescimento e para a sobrevivência celular tumoral (57).

Também já foram descritas mutações no gene PTEN e nas β -cateninas em 20-46 % e 33 %, respectivamente, dos carcinomas ovarianos endometrióides em estadios iniciais (70-72) e presença de instabilidade microsatélite em 30 % dos tumores *borderline* (56).

1.2 História natural

As neoplasias malignas do ovário costumam disseminar-se localmente para o interior da cavidade peritoneal, podendo também invadir intestino e bexiga. Comumente, há envolvimento dos linfonodos pélvicos e para-aórticos. As células malignas podem bloquear os vasos linfáticos diafragmáticos, impedindo a drenagem linfática do peritônio. Também pode haver disseminação das células neoplásicas para a pleura (73).

A taxa de sobrevida global em 5 anos para todos os estádios de câncer de ovário é menor do que 50 % (74).

1.3 Patologia

Mais de 90 % das neoplasias malignas ovarianas são provenientes das células da superfície epitelial dos ovários. A tabela 1 mostra a classificação histológica das neoplasias ovarianas benignas e malignas.

1.4 Sistema de estadiamento

O estadiamento definitivo da neoplasia epitelial maligna de ovário necessita laparotomia, exceto nos casos onde há doença metastática extra-abdominal. Quando a doença parece limitada aos ovários ou à pelve, a cirurgia inicial consiste em avaliar a extensão da doença, com a realização de laparotomia com biópsias ou exames citológicos do diafragma, das goteiras para-cólicas do peritônio pélvico, dos linfonodos pélvicos e para-aórticos e do omento infra-cólico, além de lavados peritonias. Nesta cirurgia de estadiamento, aproximadamente 33 % dos casos classificados clinicamente como estadio I ou II demonstram ser, na realidade, estadios mais avançados (75). Um recente estudo de fase III (76) randomizou 427 pacientes para serem submetidas a linfadenectomia pélvica e para-aórtica sistemáticas (n = 216) ou a ressecção apenas de linfonodos clinicamente aumentados de tamanho. A linfadenectomia sistemática melhorou a sobrevida livre de progressão (*hazard ratio*: 0,75; IC 95%: 0,59-0,94; p = 0,01), mas não alterou a sobrevida global das pacientes.

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*; FIGO) e o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) determinaram o estadiamento da neoplasia maligna de ovário conforme as tabela 2 e 3 (77,78).

O grau morfológico das neoplasias ovarianas é classificado da seguinte forma (78):

GX	Grau não pode ser avaliado
GB	Tumor <i>borderline</i>
G1	Grau bem diferenciado
G2	Grau moderadamente diferenciado
G3-G	Grau pobremente diferenciado ou indiferenciado

1.5 Diagnóstico

A maioria das pacientes apresentam sintomas antes do diagnóstico (79,80) que, inicialmente, tendem a ser vagos e, à medida que a doença progride, podem manifestar-se como distensão e/ou dor abdominal, alterações no hábito intestinal e urinário e sintomas ginecológicos, como dispareunia. Os sintomas mais comuns encontrados num estudo de caso-controle (80,81) estão nas tabelas 4 e 5.

Os achados ao exame físico podem incluir a presença de massa pélvica palpável, ascite, derrame pleural e massa umbilical neoplásica (chamada de nódulo de *Sister Mary Joseph*) (53). Pode ocorrer a presença de síndromes paraneoplásicas, principalmente hipercalcemia nos casos de carcinoma ovariano de células claras (82) e degeneração cerebelar subaguda associada a anticorpos anti-células de Purkinje (83). O súbito aparecimento de ceratose seborreica (sinal de *Leser-Trélat*) já foi associado à presença de carcinoma ovariano (84). Outras síndromes paraneoplásicas já observadas em pacientes com neoplasias malignas de ovário foram tromboflebite superficial migratória (síndrome de *Trousseau*), fascíte palmar, dermatomiosite e poliartrite (85-87).

1.5.1 Marcadores tumorais

O CA-125 é uma glicoproteína de membrana liberada no plasma de, aproximadamente, 75 % das pacientes com carcinoma de ovário. O marcador diagnóstico ideal deve ter elevadas sensibilidade (poucos resultados falso-

negativos), especificidade (poucos resultados falso-positivos) e acurácia (88); a medida das concentrações sanguíneas de CA-125 não é suficientemente sensível nem específica para o diagnóstico do carcinoma de ovário (89-91). Outras condições podem aumentar seus níveis sanguíneos, como gestação, endometriose, adenomiose, doença inflamatória pélvica, menstruação e cistos benignos, bem como outras neoplasias malignas, como carcinoma de mama, pulmão, estômago e cólon. No entanto, níveis de CA-125 acima de 65 U/ml em mulheres pós-menopáusicas com massa pélvica devem alertar para a possibilidade de câncer de ovário (92).

Na predição do câncer de ovário, níveis de CA-125 acima de 35 U/ml possuem especificidade de 82,0 %, sensibilidade de 78,3 % e acurácia de 80,4 %. Níveis acima de 65 U/ml possuem especificidade de 92,5 %, sensibilidade de 71,7 % e acurácia de 83,3 % para predizer a doença (93).

Nas neoplasias benignas do ovário, os níveis sanguíneos de CA-125 tendem a elevar-se num primeiro momento, atingindo a estabilidade ou até mesmo diminuindo, com o passar do tempo. Já nas neoplasias ovarianas malignas, a tendência é de que ocorra elevação progressiva do marcador tumoral. Desta forma, sugere-se que determinações seriadas de CA-125 a cada 2-4 semanas em mulheres com suspeita de neoplasia ovariana possam auxiliar no monitoramento na conduta terapêutica dos tumores diagnosticados por ultrassonografia (US) (94). No entanto, são necessários mais estudos antes desta estratégia tornar-se uma recomendação formal, uma vez que ela foi avaliada em apenas um estudo populacional.

Além do CA-125, vários outros candidatos a marcadores tumorais para o câncer de ovário já foram identificados, incluindo CA 15-3, CA 72-4, CA 19-9 e o fator de crescimento epidérmico solúvel. No entanto, não há evidências suficientes na literatura para sustentar que o uso destes marcadores como parte da investigação de neoplasias ovarianas seja superior à dosagem do CA-125 na diferenciação entre neoplasias benignas e malignas do ovário (95). Até o presente momento, é possível apenas recomendar que dosagens sanguíneas de CA-125 sejam utilizadas em conjunto com exames de imagem na abordagem de tumores ovarianos (96).

1.5.2 Exames de imagem

Na investigação de neoplasias ovarianas, é necessária a obtenção de uma estimativa pré-operatória da probabilidade de malignidade, para que o tipo de tratamento necessário possa ser determinado (laparoscopia *versus* laparotomia *versus* conduta expectante) (97,98). Desta forma, foram desenvolvidos diversos sistemas de graduação que relacionam tamanho e morfologia da neoplasia ovariana na US com risco de malignidade (99).

Um índice morfológico, baseado em imagens ultrassonográficas do volume tumoral e da estrutura das paredes do tumor, é um método relativamente acurado e efetivo para predizer o risco de malignidade de um tumor ovariano (100). Neste método, utiliza-se uma escala de 0 a 10, cuja pontuação aumenta de acordo com o aumento do volume e da complexidade morfológica tumorais. Esta escala estima

probabilidades de malignidade de 0,3 % para tumores com índice menor que 5,0 a 84,0 % para tumores com índice maior ou igual a 8. Um índice maior ou igual a 5 tem sensibilidade de 98,0 %, especificidade de 81,0 %, valor preditivo positivo de 41,0 % e valor preditivo negativo de 99,7 % para sugerir a presença de malignidade.

No exame ultrassonográfico, as características mais importantes que podem sugerir malignidade na avaliação de uma neoplasia ovariana são a presença de tecido sólido vascularizado, septações e projeções papilares (101), embora a análise apenas da estrutura septal de uma massa ovariana não seja um método fidedigno para a predição de malignidade (102).

O uso de estudos de fluxo com *Doppler* baseia-se no fato de existirem diferenças na resistência ao fluxo sanguíneo entre os vasos que suprem tecidos ovarianos normais e aqueles que suprem neoplasias malignas (88). Devido à presença de angiogênese nas neoplasias malignas, há um aumento no número e na tortuosidade dos vasos que supre o tumor e, geralmente, há baixa resistência ao fluxo sanguíneo. O exame de *Doppler* pode calcular o índice de pulsatilidade (IP) e o índice de resistência (IR). Frequentemente, tumores ovarianos benignos apresentam $IP \geq 1,0$ e $IR \geq 0,4$ e tumores ovarianos malignos possuem $IP < 1,0$ e $IR < 0,4$ (103). No entanto, pode haver sobreposição dos índices de fluxo entre tumores benignos e malignos, tornando difícil a identificação de neoplasias malignas de ovário apenas com base nos dados do exame de *Doppler* (104,105).

Para a quantificação mais acurada da vasculatura tumoral ovariana, tem sido utilizado o exame de *Doppler* com contraste. Este método parece discriminar

tumores malignos de benignos com maior acurácia (106). No entanto, para a realização deste exame são necessários mais tempo, melhores aparelhos de ultrassom e ultrassonografistas com adequado treinamento para desenvolver o método, o que torna mais útil a predição de malignidade através da utilização do índice morfológico e das concentrações sanguíneas de CA-125 (88).

Uma avaliação ultrassonográfica com critérios pré-estabelecidos para a detecção de características de tumores sólidos parece ser a maneira mais acurada de diferenciar tumores benignos de malignos na avaliação pré-operatória. A dosagem dos níveis plasmáticos de CA-125 pode auxiliar a eliminar resultados falso-positivos (99). Um grande estudo multicêntrico mostrou que a acurácia diagnóstica do ultrassom pélvico combinado à dosagem plasmática de CA-125 acima de 65 U/ml foi de 94 % (93).

Embora a US transvaginal (UTV) possa evidenciar pequenas lesões, ela parece ser mais útil para a avaliação de neoplasias dos anexos uterinos em mulheres na pós-menopausa, em associação à dosagem de CA-125. Também está indicada nos casos em que a ultrassonografia transabdominal foi inconclusiva (101).

Tomografia computadorizada abdominal e pélvica (TC) podem auxiliar na avaliação da extensão de doença antes e após a cirurgia de citorredução. A ressonância nuclear magnética (RNM) pode ser reservada para casos onde há dúvidas quanto aos achados da ultrassonografia, por ser um exame mais caro (101).

1.5.3 Proteomics

O perfil proteico obtido através de espectrometria de massa tem sido proposto como um método de detecção do câncer de ovário, sendo necessário apenas amostras de sangue para a realização do exame (107). Com a utilização desta tecnologia, pode-se determinar um perfil de expressão de proteínas que poderiam diferenciar mulheres com tumores benignos daquelas com neoplasias malignas de ovário (108). No entanto, os estudos iniciais têm sido de difícil reprodutibilidade, sendo necessárias mais pesquisa nesta área antes de quaisquer conclusões a respeito do método (109-111).

1.5.4 Abordagem global no diagnóstico do câncer de ovário

A etapa mais importante na avaliação de massas pélvicas é obter um grau de suspeição de malignidade (101). A investigação deve ser conduzida de maneira a permitir o seguimento sem cirurgia de mulheres pós-menopáusicas com baixo risco para malignidade e identificar mulheres com risco intermediário a alto para neoplasia maligna de ovário, para posterior encaminhamento cirúrgico (88).

O preditor mais importante de malignidade é a idade, havendo aumento de 12 vezes no risco de desenvolver câncer de ovário quando se compara a faixa etária de 20-29 anos com a de 60-69 anos (112). Quando o único achado clínico for a suspeita de massa ovariana, a ultrassonografia está indicada para iniciar a investigação (113). O CA-125 deve ser mensurado na avaliação pré-operatória de

pacientes com massas ovarianas (114) e, nos casos de pacientes jovens, marcadores tumorais para neoplasias de células germinativas devem ser incluídos na avaliação (113).

Após a menarca, tumores em anexos uterinos são mais provavelmente cistos foliculares e corpos lúteos do ovário (115). Outras massas não-neoplásicas que podem ser encontradas neste grupo são endometriomas, ovários policísticos, abscessos tubo-ovarianos, gestação ectópica e leiomiomas (116). É de fundamental importância determinar os níveis de β -HCG, para excluir gestação ectópica em mulheres pré-menopáusicas (115).

Mulheres na pré-menopausa que se apresentam assintomáticas, com massa cística menor que 6-10 cm, podem ser seguidas de maneira conservadora, uma vez que cerca de 70 % dessas massas apresentará regressão espontânea. Contraceptivos orais monofásicos estão associados à supressão de cistos funcionais (117-119) e podem ser recomendados para mulheres pré-menopáusicas, com reavaliação após 4-6 semanas. Persistência da massa ovariana após este período requer avaliação cirúrgica (115). Uma massa sólida em topografia de anexos ou a presença de ascite requer exploração cirúrgica imediata.

A maioria das massas ovarianas em mulheres pós-menopáusicas necessita avaliação cirúrgica; uma possível exceção pode ocorrer no caso de mulheres com cisto sub-clínico detectado na US, unilocular, com menos de 5 cm de diâmetro e associado a níveis normais de CA-125. Esses casos podem ser acompanhados sem cirurgia em intervalos de 6 meses ou até que haja a resolução do cisto, com US

transvaginal, dosagem plasmática de CA-125 e avaliação do índice morfológico do tumor (o qual deve estar baixo). Mais de 50 % destas situações resolvem-se espontaneamente, geralmente dentro de 60 dias (88).

Mulheres na pós-menopausa com tumores ovarianos complexos com menos de 5 cm de diâmetro e níveis de CA-125 sérico normais devem submeter-se a US transvaginal, nova dosagem de CA-125 e à avaliação do índice morfológico tumoral dentro de 4 semanas. Se houver crescimento no volume ou na complexidade do tumor, ou se os níveis de CA-125 estão aumentando, está indicada a remoção cirúrgica da neoplasia. Se o tumor estiver diminuindo em volume ou complexidade e o CA-125 sérico permanece dentro nos níveis da normalidade, a paciente pode ser acompanhada de maneira conservadora, em intervalos de 3 a 6 meses (88). Pacientes que possuem massa ovariana complexa de 5 cm de diâmetro ou mais, com projeções papilares a partir das paredes do tumor ou evidência de fluído extra-tumoral, no exame ultrassonográfico, possuem alto risco de malignidade e devem ser encaminhadas para um ginecologista oncológico. Toda a mulher pós-menopáusicas que se apresenta com um tumor ovariano complexo deve ser submetida à cirurgia imediatamente (88).

Laparotomia exploradora é necessária em todos os casos de suspeita de câncer de ovário. A maior velocidade de encaminhamento da paciente para um ginecologista oncológico está associada à melhora nas taxas de sobrevida (120-122).

1.6 Rastreamento

Mesmo com todos os esforços empregados para a detecção precoce do câncer de ovário, nenhum exame demonstrou adequada custo-efetividade como teste de rastreamento, até então (123). Exames sugeridos para detecção precoce incluem exame pélvico bimanual, US transvaginal e dosagem dos níveis sanguíneos de CA-125. O exame citopatológico do colo uterino pode eventualmente detectar células ovarianas malignas, mas possui sensibilidade de apenas 10-30 % e nunca foi avaliado como teste para detecção precoce do câncer de ovário (124). O exame citopatológico do lavado peritoneal por culdocentese é tecnicamente difícil, desconfortável, tem baixa sensibilidade para detectar câncer de ovário em estádios precoces e também nunca foi avaliado como teste de rastreamento (124,125).

Da mesma forma, não há evidências conclusivas de que haja benefício em realizar rastreamento de rotina para mulheres com predisposição genética conhecida ao desenvolvimento de neoplasia maligna de ovário, que consistiria em dosagem sérica de CA-125, ultrassonografia pélvica, ou ambos (96,126). Pelo menos 2 ensaios clínicos randomizados estão em andamento (um nos Estados Unidos da América e outro no Reino Unido) para avaliar o papel do rastreamento do câncer de ovário (127).

1.6.1 Ultrassonografia (US)

O benefício da US para a detecção precoce do câncer de ovário nunca foi avaliado em estudos controlados, mas a modalidade transvaginal tem sido sugerida como método de rastreamento, devido à sua habilidade em detectar pequenas massas pélvicas e em medir os ovários (128).

Diversos estudos de coorte avaliaram o rendimento da US para o rastreamento do câncer de ovário (129-132). A US abdominal pode estar alterada em 10-20 % das mulheres assintomáticas, dependendo da presença ou não de fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de ovário. Diagnóstico de neoplasia ovariana maligna é geralmente realizada em 0,2-0,4 % das mulheres rastreadas (129,130). Esses números não são muito diferentes dos estudos que avaliam o uso de US transvaginal para detecção precoce, onde são encontrados cerca de 4 % de exames alterados e o diagnóstico de câncer de ovário é realizado em 0,1-0,4 % das mulheres rastreadas (131,132).

1.6.2 Dosagem de CA-125

Em estudos de caso-controle (133,134), a sensibilidade de níveis de CA-125 de 35 U/ml ou mais para a detecção do câncer de ovário variou entre 20-57,0 % e a especificidade ficou em torno de 95,0 % para a detecção de casos que ocorreram nos primeiros 3 anos de seguimento. Em estudos prospectivos (135,136), a sensibilidade de níveis de 35 U/ml ou mais foi de 58,0 % e a especificidade, foi de

99,9 %. Comparando-se as neoplasias de ovário diagnosticadas após o período de rastreamento com as detectadas através do rastreamento, houve maior proporção de estadios iniciais neste último grupo, mas sem diferenças na sobrevida entre os dois grupos (137).

A evidência disponível sugere que a utilização de um valor de referência de 35 U/ml para os níveis de CA-125 não possui sensibilidade suficiente para ser recomendado como método de detecção precoce para câncer de ovário. Um modelo de análise de decisão, utilizado para avaliar o potencial efeito do rastreamento para o câncer de ovário, encontrou benefício apenas limítrofe na expectativa de vida como resultado do rastreamento populacional utilizando-se US transvaginal e dosagens de CA-125, desencorajando, então, esta abordagem (138).

Um grande estudo clínico multicêntrico avaliando a utilidade da US transvaginal e da medida dos níveis séricos de CA-125 está atualmente em andamento nos Estados Unidos da América (139,140).

1.7 Tratamento

Quando houver suspeita de câncer de ovário, após exame físico e resultados de exames de imagem e laboratório, deve ser realizada laparotomia exploradora para confirmação histológica, estadiamento e cirurgia de citorredução (141-145).

O estadiamento cirúrgico realizado durante a laparotomia exploradora fornece informações importantes que podem auxiliar na escolha do tratamento pós-operatório (141).

1.7.1 Estádios I e II de câncer de ovário

1.7.1.1 Cirurgia

Histerectomia abdominal total com salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia e linfadenectomia pélvica e para-aórtica deve ser realizada. Em pacientes selecionadas, que desejem preservar a fertilidade e possuem tumores estadio IA e grau 1, pode-se realizar salpingo-ooforectomia unilateral, devido ao baixo risco de recorrência tumoral nesta situação (146,147).

1.7.1.2 Quimioterapia adjuvante

A maioria das pacientes com neoplasia maligna de ovário em estádios iniciais necessitará de tratamento adjuvante quimioterápico, com o objetivo de erradicar possível doença residual microscópica (141).

Dois grandes ensaios clínicos europeus, ICON1 (148) e ACTION (148,149), randomizaram pacientes com neoplasias malignas de ovário em estádios IA e IB (graus II e III), em estádios IC e II (todos os graus) e com carcinomas de células claras em estádios I e IIA (todos os graus), para receberem quimioterapia adjuvante à base de platinas ou observação (tabela 6). Analisando os resultados dos dois estudos em conjunto, houve melhora significativa da sobrevida livre de progressão (*hazard ratio*, HR = 0,64; IC 95%: 0,50-0,82; p = 0,001) e da sobrevida global (HR = 0,67; IC 95%: 0,50-0,90; p = 0,008) nos grupos que receberam quimioterapia (150).

No entanto, o estudo ACTION (148,149) mostrou que, quando foi realizada cirurgia de estadiamento completa, não foi encontrado benefício em administrar quimioterapia adjuvante.

Uma meta-análise de 4 ensaios clínicos randomizados (148,149,151,152) comparando a administração de quimioterapia adjuvante com apenas observação em pacientes com câncer de ovário em estadios iniciais mostrou melhora da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão para o grupo que recebeu quimioterapia (HR = 0,72; IC 95%: 0,55-0,94; p = 0,017 para sobrevida global e HR = 0,66; IC 95%: 0,53-0,83; p < 0,001 para sobrevida livre de progressão). Não foi encontrada heterogeneidade entre os estudos analisados.

Exceto para o grupo mais favorável de pacientes (aquelas com câncer de ovário em estadio IA e grau 1, cuja taxa de sobrevida em 5 anos é 90-95 % sem quimioterapia adjuvante), as atuais evidências, baseadas em ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, com desfechos de mortalidade, permitem que se recomende o tratamento adjuvante com cisplatina, carboplatina e paclitaxel para pacientes com câncer de ovário em estadios iniciais.

1.7.1.3 Radioterapia adjuvante

Embora radioterapia adjuvante possa ser administrada para casos selecionados, recomenda-se preferencialmente o uso de quimioterapia adjuvante com esquemas contendo platinas, uma vez que esta é uma recomendação amplamente estudada (126).

1.7.2 Estádios III e IV de câncer de ovário

Os desfechos para pacientes com câncer de ovário em estadio IV são menos favoráveis do que para aquelas com doença em estadio III. Geralmente, o tratamento destes dois estádios é o mesmo. No entanto, o papel da cirurgia em tumores em estadio IV ainda não está claro.

1.7.2.1 Cirurgia de citorredução primária

A cirurgia de citorredução deve incluir histerectomia abdominal total com salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia, com remoção do maior volume de doença possível. Evidências provenientes de estudos retrospectivos (153-156) e de uma meta-análise (157) indicam que o volume de doença deixado após a cirurgia de citorredução primária está relacionado à sobrevida. Pacientes com citorredução ótima ($\leq 1-2$ cm de doença residual no abdômen) possuem sobrevida mediana de 39 meses, comparado a 17 meses para as pacientes submetidas a citorredução sub-ótima (158). Como a cirurgia não corrige a biologia tumoral, as pacientes que se apresentam com doença volumosa, mesmo que tenham sido submetidas à cirurgia de citorredução ótima, possuem prognóstico pior do que as pacientes que se apresentam ao diagnóstico com doença de pequeno volume (159).

1.7.2.2 Cirurgia de citorredução de intervalo

Cirurgia de citorredução de intervalo, ou seja, após 2 a 6 ciclos de quimioterapia em pacientes com doença residual acima de 1 cm de diâmetro após tratamento cirúrgico, é uma estratégia para reduzir a agressividade da doença (160). Dois ensaios clínicos randomizaram pacientes para receber cirurgia de citorredução de intervalo ou observação, após 3 ciclos de quimioterapia à base de platinas, seguido de ciclos subseqüentes de quimioterapia após o procedimento cirúrgico (160,161). Os estudos mostraram resultados divergentes quanto ao benefício desta abordagem.

1.7.2.3 Abordagem neoadjuvante

A cirurgia radical para o tratamento do câncer de ovário proporciona uma citorredução ótima em menos de 50 % das pacientes com tumores avançados (162). Apesar da existência de eficientes regimes quimioterápicos, o prognóstico de pacientes com massas tumorais residuais maiores do que 1-2 cm de diâmetro após a cirurgia de citorredução é reservado, com sobrevida em 5 anos de aproximadamente 20 % (163). Quimioterapia neoadjuvante tem sido proposta como uma abordagem alternativa à cirurgia de citorredução primária no tratamento do câncer de ovário em estadios avançados, com o objetivo de melhorar a eficácia cirúrgica e a qualidade de vida (164,165).

Estudos retrospectivos e estudos prospectivos não-controlados sugerem que pacientes com doença volumosa para as quais não se prevê a possibilidade de realizar cirurgia de citorredução ótima podem se beneficiar de quimioterapia neoadjuvante, sem prejuízo para a sobrevida (166-172). Um estudo de fase II não-randomizado (166) comparou pacientes com câncer de ovário estadios IIIA e IIIB que receberam tratamento neoadjuvante com aquelas que receberam cirurgia primária (com citorredução sub-ótima) seguida de quimioterapia. Houve uma maior taxa de ressecabilidade ($p = 0,04$) e uma maior sobrevida para o grupo tratado com quimioterapia neoadjuvante, quando comparado ao grupo operado (sobrevida global de 42 meses *versus* 23 meses, respectivamente, $p = 0,007$).

Outro estudo prospectivo não-randomizado (167) avaliou 45 pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante e 158 pacientes que foram submetidas a cirurgia seguida de quimioterapia. Não houve diferença na sobrevida, mas a qualidade de vida das pacientes que receberam tratamento neoadjuvante foi melhor, em relação à das pacientes que foram operadas inicialmente.

Desta forma, de acordo com os resultados de estudos retrospectivos e prospectivos não-controlados, ainda não há evidências conclusivas em relação ao papel do tratamento adjuvante em pacientes com câncer de ovário avançado (173). Atualmente, há um estudo clínico europeu em andamento (EORTC 55971), de fase III, que randomizou pacientes com câncer de ovário estadios IIIA e IIIB para tratamento cirúrgico de citorredução *versus* tratamento com quimioterapia neoadjuvante (174).

1.7.2.4 Laparotomia de *second-look*

Laparotomias de *second-look*, ou seja, realizadas após o término do tratamento primário (cirúrgico e quimioterápico) eram rotineiramente realizadas em pacientes com câncer de ovário em estadios III sem evidência de doença residual pela tomografia computadorizada e com níveis de CA-125 dentro da normalidade, para avaliar a presença de doença residual (175-178). Em aproximadamente 33 % das pacientes que possuíam doença macroscópica na cirurgia de *second-look* era possível realizar cirurgia de citorredução ótima, com doença residual microscópica. A maioria dos estudos de fase II não-randomizados não encontraram vantagens em termos de sobrevida para as pacientes que foram submetidas à cirurgia de *second-look* (179-181). Apenas um estudo de fase II mostrou melhor sobrevida com a abordagem cirúrgica de *second-look* (156). O único ensaio clínico randomizado, embora sem poder estatístico para detectar diferenças, não encontrou vantagens de sobrevida com esta abordagem (182).

Desta forma, devido à ausência de estudos controlados que demonstrem benefício na sobrevida, a cirurgia de *second-look* pode ter utilidade apenas como parte da avaliação de pacientes em estudos clínicos.

1.7.2.5 Tratamentos intra-peritoniais

O uso de fosfato radioativo via intra-peritonal (IP) após cirurgia de *second-look* não aumenta as taxas de sobrevida global nem de sobrevida livre de progressão da doença (183). O princípio farmacológico que suporta o uso de quimioterapia via IP baseia-se no fato de ser possível disponibilizar uma maior quantidade do medicamento através de instilações repetidas na cavidade peritonal, o que gradativamente deslocaria as camadas de células tumorais a cada ciclo de quimioterapia (184).

Diversos estudos mostraram que a quimioterapia IP aumenta a taxa de respostas completas e prolonga a sobrevida de, aproximadamente, 25-35 % das pacientes com doença residual microscópica persistente (185-189). O benefício é maior para pacientes com tumores sensíveis à quimioterapia com platinas.

Recentemente, três estudos de fase III documentaram aumento da sobrevida global ou da sobrevida livre de progressão com administração de cisplatina via IP em pacientes com doença estadio III submetidas a cirurgia de citorredução sub-ótima (190-192). No entanto, esta modalidade terapêutica não tem sido utilizada de rotina devido à toxicidade e a inconveniência na administração (191).

1.7.2.6 Tratamento quimioterápico sistêmico

Os análogos da platina, cisplatina e carboplatina, são os agentes mais efetivos no tratamento do câncer de ovário, mediando seus efeitos através da formação de ligações cruzadas com o DNA (193). Estudos prospectivos demonstraram que, após 2 a 6 ciclos de quimioterapia para o tratamento do carcinoma de ovário avançado, pode haver redução do volume de doença residual para 1 cm ou menos em 50-90 % das pacientes submetidas à cirurgia de citorredução sub-ótima (194,195).

O conceito de intensidade de dose refere-se à quantidade de quimioterapia administrada por semana. Após o advento dos estimulantes de colônias de granulócitos (particularmente, o G-CSF) um grande número de estudos avaliou o impacto da administração de quimioterapia em doses mais intensas na sobrevida. Inicialmente, houve associação entre sobrevida e intensidade de dose da cisplatina (196). No entanto, em estudos posteriores, o escalonamento das doses para 100 mg/m² a cada 3 semanas não demonstrou vantagem em relação à dose de 50 mg m², então, a dose de 75 mg/m² foi estabelecida como padrão (197,198). Resultados semelhantes foram encontradas para a carboplatina; num ensaio clínico randomizado (199), o desfecho foi melhor para pacientes que haviam recebido uma dose entre 5 e 6, de acordo com a área sob a curva concentração-tempo (AUC) da carboplatina. Houve um platô na efetividade, a despeito do aumento da exposição à droga. Carboplatina e cisplatina são semelhantes no tratamento do câncer de ovário

(200), tanto em monoterapia, quanto em combinação com ciclofosfamida (201,202) ou com paclitaxel (203).

Uma abordagem contrária foi testada em um ensaio clínico randomizado, que utilizou baixas intensidades de dose administradas por um período mais prolongado, comparando-as ao tratamento padrão (204). Foram administradas ciclofosfamida (600 mg/m^2) e carboplatina (300 mg/m^2) em alternância com adriamicina (50 mg/m^2) e ifosfamida (5 g/m^2), por 6 ciclos, em intervalos mensais; o grupo de baixa intensidade de dose recebeu a metade das doses anteriores de cada quimioterápico, por 12 ciclos, em intervalos mensais. A quimioterapia foi mais efetiva no grupo que recebeu doses maiores. Desta forma, uma importante recomendação para tratamentos de primeira linha é que sejam mantidas as intensidades de dose de cada quimioterápico.

A administração intravenosa de quimioterapia à base de platinas e taxanos é a recomendação atual para o tratamento pós-operatório de pacientes com câncer de ovário avançado (141,203,205). Os taxanos paclitaxel e docetaxel exercem seu efeito citotóxico através da ligação e estabilização dos polímeros de tubulina (206). Quatro estudos avaliaram o impacto da adição de paclitaxel a quimioterapia à base de platinas na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global de pacientes com câncer de ovário avançado (207-210). Dois destes estudos mostraram que quimioterapia combinada com paclitaxel prolongou tanto a sobrevida livre de progressão quanto a sobrevida global de pacientes com doença avançada, em comparação com regimes não contendo taxanos (207,208). A inclusão de paclitaxel

na terapia de primeira-linha resultou em redução de 30 % no risco de óbito (207). Os outros dois estudos, entretanto, não mostraram melhor sobrevida com a adição de paclitaxel à quimioterapia com platinas (209,210). Mais recentemente, a combinação de paclitaxel e carboplatina mostrou-se tão efetiva quanto a associação de paclitaxel à cisplatina no tratamento de primeira linha, mas com menos efeitos adversos (203,205). Docetaxel pode substituir o paclitaxel, com o mesmo impacto na sobrevida, mas às custas de uma maior incidência de neutropenia (211).

Em torno de 50 % das pacientes com doença avançada apresentam resposta clínica completa após tratamento com quimioterapia à base de platinas e taxanos (203). No entanto, apenas 10-30 % destas pacientes sobreviverão a longo prazo (141). A maioria das pacientes apresenta recidiva 14-28 meses após a administração do primeiro tratamento quimioterápico.

Diversos tratamentos de manutenção ou consolidação vêm sendo estudados, como aumento do tempo de administração de quimioterapia à base de platinas, continuação da administração de paclitaxel após resposta clínica completa pela quimioterapia de indução, interação com outras drogas ativas, consolidação com quimioterapia de altas doses ou consolidação com quimioterapia intraperitoneal. No presente momento, até que se tenha o resultado de ensaios clínicos randomizados, não há evidências suficientes para recomendar tratamento quimioterápico de manutenção ou de consolidação no tratamento do câncer de ovário avançado. Desta forma, uma busca intensa pela presença de doença persistente ou de recidiva é controversa, até que se tenham resultados do estudo em andamento GOG182-

ICON5 (212), o qual incluiu quatro grupos experimentais para avaliar três agentes quimioterápicos (topotecan, gemcitabina e doxorubicina lipossomal), utilizando duas estratégias diferentes para administração dos medicamentos.

1.7.3 Câncer de ovário recorrente

Como a doença recorrente é geralmente incurável, os objetivos do manejo são aliviar os sintomas e prevenir complicações (141). Um sinal comum de recidiva tumoral é o aumento nas concentrações de CA-125 na ausência de alterações nos exames físico e de imagem (213,214). O tempo mediano de duplicação do CA-125 é de 2 meses (215).

A escolha dos agentes citotóxicos a serem administrados na recidiva do câncer de ovário depende da duração da remissão completa prévia. Pacientes que apresentam recidiva 5-6 meses após completarem o tratamento de primeira linha provavelmente possuem doença sensível às platinas; estas pacientes podem apresentar em torno de 30 % de resposta a um segundo tratamento novamente com quimioterapia à base de platinas (216,217). Já as pacientes que apresentam recorrência menos de 6 meses após o primeiro tratamento com quimioterapia, usualmente (mas nem sempre), possuem tumores resistentes às platinas (218).

1.7.3.1 Pacientes com neoplasias ovarianas sensíveis às platinas

Quando há sensibilidade aos esquemas de quimioterapia à base de platinas, novo tratamento contendo cisplatina ou carboplatina pode ser considerado (217). O estudo ICON4 (219) avaliou pacientes com recorrências tumorais a partir de 6 meses desde o término do tratamento com quimioterapia à base de platinas. Houve melhora da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão para as pacientes que receberam paclitaxel em associação ao esquema quimioterápico com platinas. O ensaio clínico randomizado espanhol GEICO (220) mostrou resultados semelhantes aos do ICON4.

Tratamento com carboplatina como agente único é uma opção aceitável, que é freqüentemente bem tolerada. A oxaliplatina também pode ser considerada no tratamento da recidiva do câncer de ovário. Para pacientes com sintomas importantes e doença rapidamente progressiva, deve-se considerar o uso combinado de quimioterapia com platinas e taxanos (219).

1.7.3.2 Pacientes com recidivas após 6 a 12 meses desde a primeira remissão tumoral

Cirurgia de citorredução secundária pode ser considerada antes da quimioterapia, nos casos em que o tumor seja tecnicamente ressecável. No entanto, esta abordagem nunca foi avaliada em ensaios clínicos randomizados, tornando a recomendação limitada (221-223).

1.7.3.3 Pacientes com neoplasias ovarianas resistentes às platinas

Quando houve falha ao tratamento de primeira linha com quimioterapia à base de platinas, não há benefício em incluir cisplatina ou carboplatina ao novo tratamento. Ainda, nestes casos, a administração de agentes em monoterapia é muito pouco efetiva. O paclitaxel possui atividade nesta situação, devendo ser considerado, caso a paciente possua condições clínicas adequadas de submeter-se ao tratamento (224-228). Pacientes com doença refratária a platinas e não-responsiva a taxanos devem, idealmente, ser candidatas a estudos clínicos de novas drogas.

1.7.3.4 Considerações gerais

Pacientes que apresentarem toxicidade importante ao tratamento com platinas, como neuropatia progressiva, trombocitopenia com a administração de doses cumulativas ou alergia (229), podem receber outros agentes, incluindo doxorubicina lipossomal, topotecan, gemcitabina, paclitaxel, etoposide oral, fluorouracil com leucovorin, ifosfamida, capecitabina e vinorelbina. Em pacientes com doença resistente a platinas, estes agentes apresentam respostas em torno de 10-20 % (141,216). Os agentes mais extensivamente estudados para o tratamento de doença resistente a platinas são a doxorubicina lipossomal e o topotecan (230-232).

Três ensaios clínicos avaliaram se a terapia combinada era superior ao tratamento quimioterápico em monoterapia e se o uso de platinas associadas a taxanos era superior ao uso de platinas sem taxanos (217,219). A adição de paclitaxel ao regime com platinas resultou em aumento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, quando comparado ao grupo que recebeu quimioterapia com platinas e sem taxanos (126,217).

1.8 Seguimento

O seguimento ideal de mulheres assintomáticas após tratamento do carcinoma de ovário com cirurgia de citorredução e quimioterapia não está bem definido, mas sugere-se que deva incluir história e exame físico completos (incluindo exame do reto e da vagina) e dosagem plasmática de CA-125 (126,233).

Os níveis plasmáticos de CA-125 são úteis no seguimento e no reestadiamento de pacientes que apresentam elevação no momento do diagnóstico (75,215,234,235). Após a remoção cirúrgica completa do câncer de ovário, a meia-vida do CA-125 é de, aproximadamente, 6 dias; vários estudos demonstraram que, nos casos em que a meia-vida do CA-125 é maior do que 20 dias, as pacientes apresentam pior prognóstico (236).

Elevações nas concentrações plasmáticas de CA-125 podem anteceder uma recidiva clínica por um tempo mediano de 4 meses em cerca de 70,0 % das pacientes (215,237-239). Enquanto uma elevação progressiva dos níveis de CA-125

possa indicar a presença de câncer de ovário, valores normais não podem ser utilizados para excluir a presença de doença residual após tratamento ou mesmo de recidiva tumoral (233,240,241). Na detecção de recorrência tumoral, a utilização da dosagem sanguínea de CA-125 possui sensibilidade e especificidade de 62,0 % e 93,0 %, respectivamente (242). Duplicação dos níveis de CA-125 acima do limite superior da normalidade possui sensibilidade e especificidade para indicar progressão da doença de 85,9 % e 91,3 %, respectivamente (215).

O cálculo da AUC CA-125 foi avaliado como novo parâmetro cinético preditor de sobrevida global (243). Encontrou-se associação entre elevadas AUCs com pior prognóstico e pior resposta tumoral ao tratamento; a acurácia em predizer resposta completa à quimioterapia foi de 82,0 %. Até o presente momento, há a necessidade de novos estudos antes que se recomende a utilização desta estimativa.

Os níveis de CA-125 podem ser alterados significativamente por cirurgia abdominal e pela presença de peritonite (244). A combinação de medidas de CA-125 e exame físico completo pode detectar progressão tumoral em até 90,0 % das pacientes. Exames radiológicos realizados rotineiramente não mostraram melhorar a detecção de recorrência tumoral, e o seu uso deve ser individualizado (126,245).

Embora não se conheça o intervalo ideal para o seguimento das pacientes após tratamento do câncer de ovário, geralmente as pacientes são examinadas a cada 3-4 meses nos primeiros 2 anos; a partir do terceiro ano após o tratamento, seguimentos menos freqüentes podem ser considerados, com consultas a cada 6

meses, até o quinto ano (126). A partir do sexto ano, recomenda-se seguimento anual das pacientes (233).

1.9 Fatores prognósticos

Os fatores de bom prognóstico mais importantes para pacientes com neoplasia maligna de ovário incluem, no momento do diagnóstico, apresentar-se em estadios iniciais, ter pequeno volume de doença antes da cirurgia de citorredução, não ter ascite, ser jovem, ter um tumor com histologia outra que células claras e ter um tumor bem diferenciado (159,246-249).

Concentração plasmática de CA-125, grau tumoral e estadiamento cirúrgico adequado são fatores prognósticos independentes para pacientes com neoplasias malignas de ovário em estadio inicial (250,251). Em pacientes com estadio I, o grau tumoral é um importante fator prognóstico, seguido da presença de aderências densas no tumor e ascite de grande volume (252).

Pacientes com carcinoma de ovário de células claras parecem ter pior prognóstico (253) e aquelas cujas neoplasias malignas possuem componente de células transicionais parecem ter melhor prognóstico (254) em relação a pacientes com tumores de outros tipos histológicos epiteliais.

Os níveis plasmáticos de CA-125 associam-se com sobrevida nos tumores estadios III e IV, quando mensurados um mês após o terceiro ciclo de quimioterapia (234).

Nos casos em que os níveis de CA-125 são elevados ao diagnóstico de câncer de ovário e voltam ao normal após o tratamento, mais de uma elevação subsequente do marcador tumoral é altamente preditiva de doença ativa (215,235).

A mortalidade anual do câncer de ovário é, aproximadamente, 65 % da sua taxa de incidência, principalmente por ser uma doença diagnosticada com maior frequência em estádios avançados.

A sobrevida em 5 anos para pacientes com câncer de ovário, de acordo com cada estadio, pode ser encontrada na tabela 7.

1.10 Justificativa para os estudos a seguir

A neoplasia de ovário possui um prognóstico limitado para pacientes com estadios avançados (III e IV). Infelizmente, o tratamento convencional (cirurgia de citorredução seguida por quimioterapia com esquemas à base de platinas) leva a citorredução ótima (tumores residuais menores do que 1-2 cm) em menos de 50 % dos casos, conferindo sobrevida em 5 anos de aproximadamente 20 %. Desta forma, faz-se necessário o estudo de novas modalidades de tratamento para os estadios avançados. Frequentemente, pacientes que não conseguem se recuperar do tratamento cirúrgico e iniciar quimioterapia dentro de 6 semanas são excluídas de ensaios clínicos de avaliação de novas drogas. O primeiro artigo deste estudo tem o objetivo de avaliar se o intervalo de tempo transcorrido entre a realização da cirurgia de citorredução e o início do tratamento quimioterápico possui impacto na sobrevida geral de pacientes com neoplasia de ovário em estadio III.

Dando ênfase à necessidade de novas modalidades terapêuticas para pacientes com estadios avançados de câncer de ovário, o segundo artigo tem por objetivo avaliar se a quimioterapia neoadjuvante, como uma abordagem alternativa à cirurgia de citorredução primária, possui impacto na sobrevida das pacientes, uma vez que a literatura apresenta resultados controversos referentes aos benefícios deste tratamento.

1.11 Referências

- (1) Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, et al. Trends in cancer incidence and mortality. 121 ed. Lyon, France: IARC Scientific Publications, 1993.
- (2) Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51(1):15-36.
- (3) American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society. 2005.
- (4) Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993; 71(2 Suppl):517-523.
- (5) Heintz AP, Hacker NF, Lagasse LD. Epidemiology and etiology of ovarian cancer: a review. *Obstet Gynecol* 1985; 66(1):127-135.
- (6) Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19(1):3-10.
- (7) Schildkraut JM, Thompson WD. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128(3):456-466.
- (8) Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol* 1992; 80:700-707.
- (9) Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336(20):1401-1408.
- (10) Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995; 56(1):265-271.
- (11) Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2005; 96(1):222-226.
- (12) Franceschi S, La Vecchia C, Booth M, Tzonou A, Negri E, Parazzini F et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer: II. Age at menarche and at menopause. *Int J Cancer* 1991; 49(1):57-60.
- (13) Negri E, Franceschi S, Tzonou A, Booth M, La Vecchia C, Parazzini F et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991; 49(1):50-56.

- (14) Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertil Steril* 1996; 66(4):499-507.
- (15) Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136(10):1184-1203.
- (16) Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331(12):771-776.
- (17) Venn A, Watson L, Lumley J, et al. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet* 1995; 346:995-1000.
- (18) Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155 :217-24.
- (19) Whittemore AS. Characteristics relating to ovarian cancer risk: implications for prevention and detection. *Gynecol Oncol* 1994; 55:S15-S19.
- (20) Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Bio Prev* 1995; 4:447-451.
- (21) Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285:1460-1465.
- (22) Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 :497-504.
- (23) Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288:334-341.
- (24) Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1739-1748.
- (25) Glud E, Kjaer SK, Thomsen BL, Hogdall C, Christensen L, Hogdall E et al. Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer. *Arch Intern Med* 2004; 164(20):2253-2259.
- (26) Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer: a prospective study. *JAMA* 1993; 270:2813-2818.
- (27) Mirra AP. Incidência de câncer no Município de São Paulo, Brasil. 1983 - 1988 - 1993. Ministério da Saude, Brasília, DF, 1999: 21.

- (28) Parkin DM, Iscovich J. Risk of cancer in migrants and their descendants in Israel: II. Carcinomas and germ-cell tumours. *Int J Cancer* 1997; 70:654-660.
- (29) Doll R, Gray R, Hafner B, Peto R. Mortality in relation to smoking: 22 years' observations on female British doctors. *Br Med J* 1980; 280(6219):967-971.
- (30) Pettersson F, Fotiou S, Einhorn N, Silfversward C. Cohort study of the long-term effect of irradiation for carcinoma of the uterine cervix. Second primary malignancies in the pelvic organs in women irradiated for cervical carcinoma at Radiumhemmet 1914-1965. *Acta Radiol Oncol* 1985; 24:145-151.
- (31) Harlow BL, Cramer DW, Baron JA, et al. Psychotropic medication use and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:697-702.
- (32) Cramer DW, Welch WR, Cassells S, Scully RE. Mumps, menarche, menopause, and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:1-6.
- (33) Risch HA, Jain M, Marrett LD, Howe GR. Dietary lactose intake, lactose intolerance, and the risk of epithelial ovarian cancer in southern Ontario (Canada). *Cancer Causes Control* 1994; 5:540-548.
- (34) La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al. Coffee drinking and the risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1984; 33:559-562.
- (35) Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, et al. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88:554-559.
- (36) Brinton LA, Gridley G, Persson I, et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:572-579.
- (37) Cramer DW, Liberman RF, Titus-Ernstoff L, et al. Genital talc exposure and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1999; 81:351-356.
- (38) Gertig DM, Hunter DJ, Cramer DW, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC et al. Prospective study of talc use and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3):249-252.
- (39) Purdie D, Green A, Bain C, et al. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. *Int J Cancer* 1995; 62:678-684.
- (40) Hartge P, Whittemore AS, Itnyre J. Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. *Obstet Gynecol* 1994; 84:760-764.

- (41) Lynch HT, Watson P, Lynch JF, Conway TA, Fili M. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset. *Cancer* 1993; 71(2 Suppl):573-581.
- (42) King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302:643-646.
- (43) Scully R, Ganesan S, Brown M, et al. Location of BRCA1 in human breast and ovarian cancer cells. *Science* 1996; 272:123-126.
- (44) Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci* 2004; 95(11):866-871.
- (45) Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1- mutation carriers. *Lancet* 2005; 343:692-695.
- (46) Tonin P, Weber B, Offit K, et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996; 2:1179-1183.
- (47) Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, et al. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20:463-466.
- (48) Moslehi R, Chu W, Karlan B, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1259-1272.
- (49) Muto MG, Cramer DW, Tangir J, Berkowitz R, Mok S. Frequency of the BRCA1 185delAG mutation among Jewish women with ovarian cancer and matched population controls. *Cancer Res* 1996; 56:1250-1252.
- (50) Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of *BRCA1*. *N Engl J Med* 1996; 335:1413-1416.
- (51) Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003; 138:560-570.
- (52) Coupier I, Gauthier-Villars M, This P, Stoppa-Lyonnet D. Genetic predisposition and ovarian cancer. *Rev Prat* 2004; 54:1757-1762.
- (53) Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351(24):2519-2529.
- (54) Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 105:569-574.

- (55) Watson P, Butzow R, Lynch HT, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82:223-228.
- (56) Diebold J. Molecular genetics of ovarian carcinomas. *Histol Histopathol* 1999; 14:269-277.
- (57) Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164:1511-1518.
- (58) Peyssonnaud C, Eychene A. The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. *Biol Cell* 2001; 93:53-62.
- (59) Singer G, Kurman RJ, Chang HW, Cho SK, Shih IeM. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. 160(4). *Am J Pathol* 2002; 160:1223-1228.
- (60) Singer G, Oldt R III, Cohen Y, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. 95. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:484-486.
- (61) Chan WY, Cheung KK, Schorge JO, et al. Bcl-2 and p53 protein expression, apoptosis, and p53 mutation in human epithelial ovarian cancers. *Am J Pathol* 2000; 156:409-417.
- (62) Kohler MF, Marks JR, Wiseman RW, et al. Spectrum of mutation and frequency of allelic deletion of the p53 gene in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1513-1519.
- (63) Kupryjanczyk J, Thor AD, Beauchamp R, et al. p53 gene mutations and protein accumulation in human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:4961-4965.
- (64) Berchuck A, Carney M. Human ovarian cancer of the surface epithelium. *Biochem Pharmacol* 1997; 54:541-544.
- (65) Wen WH, Reles A, Runnebaum IB, et al. p53 mutations and expression in ovarian cancers: correlation with overall survival. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18:29-41.
- (66) Ross JS, Yang F, Kallakury BV, Sheehan CE, Ambros RA, Muraca PJ. HER-2/neu oncogene amplification by fluorescence in situ hybridization in epithelial tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol* 1999; 111:311-316.
- (67) Rocco JW, Sidransky D. p16(MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression. *Exp Cell Res* 2001; 264:42-55.

- (68) Singer G, Rebmann V, YC Chen, et al. HLA-G is a potential tumor marker in malignant ascites. *Clin Cancer Res* 2003; 9:4460-4464.
- (69) Urosevic M, Willers J, Mueller B, Kempf W, Burg G, Dummer R. HLA-G protein up-regulation in primary cutaneous lymphomas is associated with interleukin-10 expression in large cell T-cell lymphomas and indolent B-cell lymphomas. *Blood* 2002; 99:609-617.
- (70) Wu R, Zhai Y, Fearon ER, Cho KR. Diverse mechanisms of beta-catenin deregulation in ovarian endometrioid adenocarcinomas. *Cancer Res* 2001; 61:8247-8255.
- (71) Moreno-Bueno G, Gamallo C, Perez-Gallego L, deMora JC, Suarez A, Palacios J. Beta-catenin expression pattern, beta-catenin gene mutations, and microsatellite instability in endometrioid ovarian carcinomas and synchronous endometrial carcinomas. *Diagn Mol Pathol* 2001; 10:116-122.
- (72) Obata K, Morland SJ, Watson RH, et al. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res* 1998; 58:2095-2097.
- (73) Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, et al. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40:103-106.
- (74) Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review 1973-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1998.
- (75) Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000; 82:1535-1538.
- (76) Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(8):560-566.
- (77) Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:889-892.
- (78) Ovary. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. New York, NY: Springer, 2002: 275-284.
- (79) Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 2000; 89(10):2068-2075.
- (80) Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA* 2004; 291(22):2705-2712.

- (81) Smith LH, Morris CR, Yasmeen S, Parikh-Patel A, Cress RD, Romano PS. Ovarian cancer: can we make the clinical diagnosis earlier? *Cancer* 2005; 104(7):1398-1407.
- (82) Tsunematsu R, Saito T, Iguchi H, Fukuda T, Tsukamoto N. Hypercalcemia due to parathyroid hormone-related protein produced by primary ovarian clear cell adenocarcinoma: case report. *Gynecol Oncol* 2000; 76(2):218-222.
- (83) Furneaux HM, Rosenblum MK, Dalmau J, Wong E, Woodruff P, Graus F et al. Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N Engl J Med* 1990; 322(26):1844-1851.
- (84) Holguin T, Padilla RS, Ampuero F. Ovarian adenocarcinoma presenting with the sign of Leser-Trelat. *Gynecol Oncol* 1986; 25(1):128-132.
- (85) Raffel GD, Gravallesse EM, Schwab P, Joseph JT, Cannistra SA. Diagnostic dilemmas in oncology: case 2. Dermatomyositis and ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(23):4341-4343.
- (86) Evans TR, Mansi JL, Bevan DH. Trousseau's syndrome in association with ovarian carcinoma. *Cancer* 1996; 77(12):2544-2549.
- (87) Medsger TA, Dixon JA, Garwood VF. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma. *Ann Intern Med* 1982; 96(4):424-431.
- (88) van Nagell JR, DePriest PD. Management of adnexal masses in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(1):30-35.
- (89) Bast RC, Jr., Siegal FP, Runowicz C, Klug TL, Zurawski VR, Jr., Schonholz D et al. Elevation of serum CA 125 prior to diagnosis of an epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985; 22(1):115-120.
- (90) Bast RC, Jr., Knapp RC. Use of the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 19(6):354-356.
- (91) Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309(15):883-887.
- (92) Eltabbakh GH, Belinson JL, Kennedy AW, Gupta M, Webster K, Blumenson LE. Serum CA-125 measurements > 65 U/mL. Clinical value. *J Reprod Med* 1997; 42(10):617-624.
- (93) Maggino T, Gadducci A, D'Addario V, Pecorelli S, Lissoni A, Stella M et al. Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994; 54(2):117-123.

- (94) Skates SJ, Menon U, MacDonald N, Rosenthal AN, Oram DH, Knapp RC et al. Calculation of the Risk of Ovarian Cancer From Serial CA-125 Values for Preclinical Detection in Postmenopausal Women. *J Clin Oncol* 2003; 21(10 Suppl):206-210.
- (95) Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2004; 58(1):24-38.
- (96) Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9160):1207-1210.
- (97) Medeiros LR, Fachel JM, Garry R, Stein AT, Furness S. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004751.
- (98) Conway C, Zalud I, Dilena M, Maulik D, Schulman H, Haley J et al. Simple cyst in the postmenopausal patient: detection and management. *J Ultrasound Med* 1998; 17(6):369-372.
- (99) Erdogan N, Ozcelik B, Serin IS, Akgun M, Ozturk F. Doppler ultrasound assessment and serum cancer antigen 125 in the diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91(2):146-150.
- (100) Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van NJ, Jr. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol* 2003; 91(1):46-50.
- (101) Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics* 2000; 20(5):1445-1470.
- (102) DePriest PD, Shenson D, Fried A, Hunter JE, Andrews SJ, Gallion HH et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51(1):7-11.
- (103) Kurjak A, Zalud I, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med* 1991; 10(6):295-297.
- (104) Tekay A, Jouppila P. Validity of pulsatility and resistance indices in classification of adnexal tumors with transvaginal color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2(5):338-344.
- (105) Tekay A, Jouppila P. Controversies in assessment of ovarian tumors with transvaginal color Doppler ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(4):316-329.

- (106) Marret H, Sauget S, Giraudeau B, Brewer M, Ranger-Moore J, Body G et al. Contrast-enhanced sonography helps in discrimination of benign from malignant adnexal masses. *J Ultrasound Med* 2004; 23(12):1629-1639.
- (107) Liotta LA, Kohn EC, Petricoin EF. Clinical proteomics: personalized molecular medicine. *JAMA* 2001; 286(18):2211-2214.
- (108) Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359(9306):572-577.
- (109) Ransohoff DF. Lessons from controversy: ovarian cancer screening and serum proteomics. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(4):315-319.
- (110) Baggerly KA, Morris JS, Edmonson SR, Coombes KR. Signal in noise: evaluating reported reproducibility of serum proteomic tests for ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(4):307-309.
- (111) Stevens EV, Liotta LA, Kohn EC. Proteomic analysis for early detection of ovarian cancer: a realistic approach? *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 Suppl 2:133-139.
- (112) Koonings PP, Campbell K, Mishell DR, Jr., Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol* 1989; 74(6):921-926.
- (113) Curtin JP. Management of the adnexal mass. *Gynecol Oncol* 1994; 55(3 Pt 2):S42-S46.
- (114) Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, Wojciechowski C, Knapp RC. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988; 72(4):659-664.
- (115) Drake J. Diagnosis and management of the adnexal mass. *Am Fam Physician* 1998; 57(10):2471-2480.
- (116) Russell DJ. The female pelvic mass. Diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1995; 79(6):1481-1493.
- (117) Mishell DR, Jr. Noncontraceptive benefits of oral contraceptives. *J Reprod Med* 1993; 38(12 Suppl):1021-1029.
- (118) Grimes DA, Godwin AJ, Rubin A, Smith JA, Lacarra M. Ovulation and follicular development associated with three low-dose oral contraceptives: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994; 83(1):29-34.

- (119) Egarter C, Putz M, Strohmer H, Speiser P, Wenzl R, Huber J. Ovarian function during low-dose oral contraceptive use. *Contraception* 1995; 51(6):329-333.
- (120) Hand R, Fremgen A, Chmiel JS, Recant W, Berk R, Sylvester J et al. Staging procedures, clinical management, and survival outcome for ovarian carcinoma. *JAMA* 1993; 269(9):1119-1122.
- (121) Mayer AR, Chambers SK, Graves E, Holm C, Tseng PC, Nelson BE et al. Ovarian cancer staging: does it require a gynecologic oncologist? *Gynecol Oncol* 1992; 47(2):223-227.
- (122) Lehner R, Wenzl R, Heinzl H, Husslein P, Sevelde P. Influence of delayed staging laparotomy after laparoscopic removal of ovarian masses later found malignant. *Obstet Gynecol* 1998; 92(6):967-971.
- (123) Paley PJ. Ovarian cancer screening: are we making any progress? *Curr Opin Oncol* 2001; 13(5):399-402.
- (124) Smith LH, Oi RH. Detection of malignant ovarian neoplasms: a review of the literature. I. Detection of the patient at risk; clinical, radiological and cytological detection. *Obstet Gynecol Surv* 1984; 39(6):313-328.
- (125) Keettel WC, Pixley EE, Buchsbaum HJ. Experience with peritoneal cytology in the management of gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120(2):174-182.
- (126) NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 1995; 273(6):491-497.
- (127) Menon U, Jacobs IJ. Ovarian cancer screening in the general population: current status. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 Suppl 1:3-6.
- (128) Higgins RV, van NJ, Jr., Woods CH, Thompson EA, Kryscio RJ. Interobserver variation in ovarian measurements using transvaginal sonography. *Gynecol Oncol* 1990; 39(1):69-71.
- (129) Andolf E, Jorgensen C, Astedt B. Ultrasound examination for detection of ovarian carcinoma in risk groups. *Obstet Gynecol* 1990; 75(1):106-109.
- (130) Campbell S, Bhan V, Royston P, Whitehead MI, Collins WP. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *BMJ* 1989; 299(6712):1363-1367.
- (131) DePriest PD, van NJ, Jr., Gallion HH, Shenson D, Hunter JE, Andrews SJ et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 1993; 51(2):205-209.

- (132) Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ* 1993; 306(6884):1025-1029.
- (133) Zurawski VR, Jr., Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1988; 42(5):677-680.
- (134) Helzlsouer KJ, Bush TL, Alberg AJ, Bass KM, Zacur H, Comstock GW. Prospective study of serum CA-125 levels as markers of ovarian cancer. *JAMA* 1993; 269(9):1123-1126.
- (135) Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993; 306(6884):1030-1034.
- (136) Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, Hall P, Scully RE, Bast RC, Jr. et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80(1):14-18.
- (137) Einhorn N, Bast R, Knapp R, Nilsson B, Zurawski V, Jr., Sjøvall K. Long-term follow-up of the Stockholm screening study on ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79(3):466-470.
- (138) Schapira MM, Matchar DB, Young MJ. The effectiveness of ovarian cancer screening. A decision analysis model. *Ann Intern Med* 1993; 118(11):838-843.
- (139) Hayes RB, Sigurdson A, Moore L, Peters U, Huang WY, Pinsky P et al. Methods for etiologic and early marker investigations in the PLCO trial. *Mutat Res* 2005. [Epub ahead of print].
- (140) Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, Kramer BS. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. *Control Clin Trials* 2000; 21(6 Suppl):251S-272S.
- (141) Segelov E, Campbell J, Ng M, et al. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience. *J Clin Oncol* 1994; 12:378-384.
- (142) Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180-1189.
- (143) Petru E, Pickel H, Heydarfadai M, et al. Nongenital cancers metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol* 1992; 44:83-86.

- (144) Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:415-249.
- (145) Holtz F, Hart WR. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1982; 50:2438-2447.
- (146) Zanetta G, Chiari S, Rota S, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1030-1035.
- (147) Young RC. Early-stage ovarian cancer: to treat or not to treat. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:94-95.
- (148) International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:125-132.
- (149) Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:113–125.
- (150) 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* 2005; 95:105-112.
- (151) Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995; 6:887–893.
- (152) Trope C, Kaern J, Hogberg T, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11:281–288.
- (153) Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:974-979.
- (154) Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61:413-420.

- (155) Delgado G, Oram DH, Petrilli ES. Stage III epithelial ovarian cancer: the role of maximal surgical reduction. *Gynecol Oncol* 1984; 18:293-298.
- (156) Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. *Gynecol Oncol* 1990; 38:203-209.
- (157) 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; 20:1248-1259.
- (158) Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71 ((4 Suppl)):1534-1540.
- (159) Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47(2):159-166.
- (160) Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *New Engl J Med* 2004; 315:2489-2497.
- (161) van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:629-634.
- (162) Camci C, Balat O. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23:437-441.
- (163) Huober J, Meyer A, Wagner U, Wallwiener D. The role of neoadjuvant chemotherapy and interval laparotomy in advanced ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128:153-160.
- (164) Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2003; 88:9-16.
- (165) Vrscaj MU, RS. Neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma: a retrospective case-control study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23:405-410.
- (166) Kuhn W, Rutke S, Spathe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92(10):2585-2591.

- (167) Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N, Caliskan E, Tulunay G. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(6):466-470.
- (168) Schwartz PE, Chambers JT, Makuch R. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 53(1):33-37.
- (169) Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999; 72(1):93-99.
- (170) van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(10):629-634.
- (171) Vergote I, De W, I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998; 71(3):431-436.
- (172) Loizzi V, Cormio G, Resta L, Rossi CA, Di Gilio AR, Cuccovillo A et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(2):217-223.
- (173) Gallo A, Frigerio L. Neoadjuvant chemotherapy and surgical considerations in ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(1):25-31.
- (174) Vergote I, De W, I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Interval debulking surgery: an alternative for primary surgical debulking? *Semin Surg Oncol* 2000; 19(1):49-53.
- (175) Podczaski E, Manetta A, Kaminski P, et al. Survival of patients with ovarian epithelial carcinomas after second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1990; 36:43-47.
- (176) Williams L. The role of secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian malignancies. *Oncology (Huntingt)* 1992; 6:25-32.
- (177) Potter ME. Secondary cytoreduction in ovarian cancer: pro or con? *Gynecol Oncol* 1993; 51:131-135.
- (178) Carson LF, Rubin SC. Secondary cytoreduction--thoughts on the "pro" side. *Gynecol Oncol* 1993; 51:127-130.

- (179) Raju KS, McKinna JA, Barker GH, Wiltshaw E, Jones JM. Second-look operations in the planned management of advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:650-654.
- (180) Vogel SE, Seltzer V, Calanog A, et al. "Second-effort" surgical resection for bulky ovarian cancer. *Cancer* 1984; 54:2220-2225.
- (181) Wils J, Blijham G, Naus A, et al. Primary or delayed debulking surgery and chemotherapy consisting of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in stage III-IV epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4:1068-1073.
- (182) Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini R. Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission--a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1997; 15:994-999.
- (183) Vergote IB, Winderen M, De Vos LN, et al. Intraperitoneal radioactive phosphorus therapy in ovarian carcinoma. Analysis of 313 patients treated primarily or at second-look laparotomy. *Cancer* 1993; 71:2250-2260.
- (184) Alberts DS, Markman M, Armstrong D, et al. Intraperitoneal therapy for stage III ovarian cancer: a therapy whose time has come! *J Clin Oncol* 2002; 20:3944-3946.
- (185) Piver MS, Recio FO, Baker TR, et al. Evaluation of survival after second-line intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Cancer* 1994; 73:1693-1698.
- (186) Howell SB, Kirmani S, McClay EF, et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy for ovarian carcinoma. *Semin Oncol* 1991; 18((1 Suppl 3)):5-10.
- (187) Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. Impact on survival of surgically defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small-volume residual ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1479-1484.
- (188) Markman M. Intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1991; 18:248-254.
- (189) Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Intraperitoneal cisplatin and cytarabine in the treatment of refractory or recurrent ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9:204-210.
- (190) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335:1950-1955.

- (191) Atkins CD. Intraperitoneal chemotherapy for stage III ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:957.
- (192) Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(4):1001-1007.
- (193) Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1993; 71((4 Suppl)):-1581-1590.
- (194) Lawton FG, Redman CW, Luesley DM, Chan KK, Blackledge G. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73:61-65.
- (195) Ng LW, Rubin SC, Hoskins WJ, et al. Aggressive chemosurgical debulking in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 38:358-363.
- (196) Levin L, Simon R, Hryniuk W. Importance of multiagent chemotherapy regimens in ovarian carcinoma: dose intensity analysis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1732-1742.
- (197) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13:1589-1599.
- (198) Kaye SB, Paul J, Cassidy J, et al. Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. Scottish Gynecology Cancer Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:-2113-2119.
- (199) Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:520-528.
- (200) Calvert AH, Horwich A, Newlands ES, et al. Carboplatin or cisplatin? *Lancet* 1988; 2:577-578.
- (201) Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10 :706-717.
- (202) Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized

phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992; 10:718-726.

- (203) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21:3194-3200.
- (204) Murphy D, Crowther D, Rennison J, et al. A randomised dose intensity study in ovarian carcinoma comparing chemotherapy given at four week intervals for six cycles with half dose chemotherapy given for twelve cycles. *Ann Oncol* 1993; 4:377-383.
- (205) du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1320-1329.
- (206) Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 1995; 332:1004-1014.
- (207) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334(1):1-6.
- (208) Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(9):699-708.
- (209) The International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360:505-515.
- (210) Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):106-115.
- (211) Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1682-1691.

- (212) Copeland LJ, Bookman M, Trimble E, et al. Clinical trials of newer regimens for treating ovarian cancer: the rationale for Gynecologic Oncology Group Protocol GOG 182-ICON5. *Gynecol Oncol* 2003; 90((2 Pt 2)):S1-7.
- (213) Ozols RF. Recurrent ovarian cancer: evidence-based treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20(5):1161-1163.
- (214) Niloff JM, Knapp RC, Lavin PT, Malkasian GD, Berek JS, Mortel R et al. The CA 125 assay as a predictor of clinical recurrence in epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(1):56-60.
- (215) Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996; 7(4):361-364.
- (216) Cannistra SA. Is there a "best" choice of second-line agent in the treatment of recurrent, potentially platinum-sensitive ovarian cancer? *J Clin Oncol* 2002; 20(5):1158-1160.
- (217) Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9(3):389-393.
- (218) Markman M. "Recurrence within 6 months of platinum therapy": an adequate definition of "platinum-refractory" ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 1998; 69(2):91-92.
- (219) Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du BA, Delaloye JF, Kristensen GB et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361(9375):2099-2106.
- (220) Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, Rubio MJ, Arcusa A, Casado A et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005; 16(5):749-755.
- (221) Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, Chapman D, Almadrones L, Saigo P et al. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34(3):365-371.
- (222) Segna RA, Dottino PR, Mandeli JP, Konsker K, Cohen CJ. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11(3):434-439.

- (223) Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34(3):334-338.
- (224) Kohn EC, Sarosy G, Bicher A, Link C, Christian M, Steinberg SM et al. Dose-intense taxol: high response rate in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(1):18-24.
- (225) McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, Grumbine FC, Ettinger DS, Armstrong DK et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med* 1989; 111(4):273-279.
- (226) Einzig AI, Wiernik PH, Sasloff J, Runowicz CD, Goldberg GL. Phase II study and long-term follow-up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10(11):1748-1753.
- (227) Thigpen JT, Blessing JA, Ball H, Hummel SJ, Barrett RJ. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994; 12(9):1748-1753.
- (228) Trimble EL, Adams JD, Vena D, Hawkins MJ, Friedman MA, Fisherman JS et al. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. *J Clin Oncol* 1993; 11(12):2405-2410.
- (229) Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17(4):1141.
- (230) Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, Miller P, Groshen S, Tan M et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997; 15(3):987-993.
- (231) Gordon AN, Granai CO, Rose PG, Hainsworth J, Lopez A, Weissman C et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(17):3093-3100.
- (232) Bookman MA, Malmstrom H, Bolis G, Gordon A, Lissoni A, Krebs JB et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998; 16(10):3345-3352.

- (233) Vaidya AP, Curtin JP. The follow-up of ovarian cancer. *Semin Oncol* 2003; 30(3):401-412.
- (234) Mogensen O. Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 44(3):207-212.
- (235) Hogberg T, Kagedal B. Long-term follow-up of ovarian cancer with monthly determinations of serum CA 125. *Gynecol Oncol* 1992; 46(2):191-198.
- (236) Rustin GJ, Bast RC, Jr., Kelloff GJ, Barrett JC, Carter SK, Nisen PD et al. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(11):3919-3926.
- (237) van der Burg ME, Lammes FB, Verweij J. The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1990; 1(4):301-302.
- (238) Rustin GJ, Nelstrop A, Stilwell J, Lambert HE. Savings obtained by CA-125 measurements during therapy for ovarian carcinoma. The North Thames Ovary Group. *Eur J Cancer* 1992; 28(1):79-82.
- (239) Talbot RW, Jacobsen DJ, Nagorney DM, Malkasian GD, Ritts RE, Jr. Temporary elevation of CA 125 after abdominal surgical treatment for benign disease and cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168(5):407-412.
- (240) Berek JS, Knapp RC, Malkasian GD, Lavin PT, Whitney C, Niloff JM et al. CA 125 serum levels correlated with second-look operations among ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 1986; 67(5):685-689.
- (241) Makar AP, Kristensen GB, Borner OP, Trope CG. CA 125 measured before second-look laparotomy is an independent prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 45(3):323-328.
- (242) Benedetti PP, Scambia G, Baiocchi G, Iacobelli S, Mancuso S. Predictive value of multiple tumor marker assays in second-look procedures for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 35(3):286-289.
- (243) Mano A, Falcao A, Godinho I, Santos J, Leitao F, Oliveira C et al. CA-125 AUC as a new prognostic factor for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2):529-534.
- (244) Rustin GJ. Can we now agree to use the same definition to measure response according to CA-125? *J Clin Oncol* 2004; 22(20):4035-4036.
- (245) Bridgewater JA, Nelstrop AE, Rustin GJ, Gore ME, McGuire WP, Hoskins WJ. Comparison of standard and CA-125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):501-508.

- (246) Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9(7):1138-1150.
- (247) van Houwelingen JC, Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Neijt JP. Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7(6):769-773.
- (248) Neijt JP, Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willemse PH, Vermorken JB et al. Long-term survival in ovarian cancer. Mature data from The Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27(11):1367-1372.
- (249) Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993; 71(2 Suppl):606-614.
- (250) McGuire WP. CA-125 and early ovarian cancer: does this help the clinician or further muddy the water? *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5862-5864.
- (251) Paramasivam S, Tripcony L, Crandon A, Quinn M, Hammond I, Marsden D et al. Prognostic importance of preoperative CA-125 in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I epithelial ovarian cancer: an Australian multicenter study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5938-5942.
- (252) Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75(2):263-273.
- (253) Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322(15):1021-1027.
- (254) Gershenson DM, Silva EG, Mitchell MF, Atkinson EN, Wharton JT. Transitional cell carcinoma of the ovary: a matched control study of advanced-stage patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(4):1178-1185.

1.12 Tabelas

Tabela 1 – Classificação histológica das neoplasias ovarianas (74,75).

Tumores epiteliais	<p>Cistomas serosos</p> <p style="padding-left: 40px;">Cistoadenomas serosos benignos</p> <p style="padding-left: 40px;">Cistoadenomas serosos com atividade proliferativa das células epiteliais e anormalidades nucleares, mas sem crescimento infiltrativo (neoplasias de baixo grau de malignidade ou <i>borderline</i>)</p> <p style="padding-left: 40px;">Cistoadenocarcinomas serosos</p> <p>Cistomas mucinosos</p> <p style="padding-left: 40px;">Cistoadenomas mucinosos benignos</p> <p style="padding-left: 40px;">Cistoadenomas mucinosos com atividade proliferativa das células epiteliais e anormalidades nucleares, mas sem crescimento infiltrativo (neoplasias de baixo grau de malignidade ou <i>borderline</i>)</p> <p style="padding-left: 40px;">Cistoadenocarcinomas mucinosos</p> <p>Tumores endometrióides (semelhantes a adenocarcinomas do endométrio)</p> <p style="padding-left: 40px;">Cistos endometrióides benignos</p> <p style="padding-left: 40px;">Tumores endometrióides com atividade proliferativa das células epiteliais e anormalidades nucleares, mas sem crescimento infiltrativo (neoplasias de baixo grau de malignidade ou <i>borderline</i>)</p> <p style="padding-left: 40px;">Adenocarcinomas endometrióides</p> <p>Tumores de células claras (mesonéfricos)</p> <p style="padding-left: 40px;">Tumores benignos de células claras</p> <p style="padding-left: 40px;">Tumores de células claras com atividade proliferativa das células epiteliais e anormalidades nucleares, mas sem crescimento infiltrativo (neoplasias de baixo grau de malignidade ou <i>borderline</i>)</p> <p style="padding-left: 40px;">Cistoadenocarcinomas de células claras</p> <p>Carcinomas de células transicionais</p> <p style="padding-left: 40px;">Tumor epitelial misto (2 componentes, cada um contribuindo com até 10 % do tumor)</p> <p>Carcinomas de pequenas células</p>
---------------------------	--

Tabela 1 – Classificação histológica das neoplasias ovarianas (continuação).

Tumores de células germinativas	<p>Disgerminomas</p> <p>Outros tumores de células germinativas</p> <p>Tumores de seio endodérmico (tumores do saco vitelino)</p> <p>Carcinoma embrionário</p> <p>Oliembrioma</p> <p>Coriocarcinoma</p> <p>Teratoma</p> <p> Imature</p> <p> Maturo sólido</p> <p> Maturo cístico</p> <p> Monodérmico e altamente especializado (<i>struma ovarii</i>, carcinóide, neuroectoderma maligno e ependimoma)</p> <p>Formas mistas</p>
Tumores estromais do cordão sexual	<p>Tumores de células da granulosa (produtores de estrogênio)</p> <p>Tecomas</p> <p>Tumores das células de Sertoly-Leydig</p> <p>Tumores das células de Sertoly</p> <p>Tumores das células de Leydig</p> <p>Arrenoblastomas (virilizantes)</p> <p>Fibromas</p> <p>Fibrossarcomas</p> <p>Tumores estromais esclerosantes</p>
Metástases para os ovários	

Tabela 2 – Estadiamento do câncer de ovário de acordo com a FIGO (78,79).**Tumor primário (T)**

Categoria TNM	Estadio FIGO	
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Sem evidência de tumor primário
T1	I	Tumor limitado aos ovários (um ou ambos)
T1a	IA	Tumor limitado ao um ovário; cápsula intacta, sem tumor na superfície ovariana. Sem células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal*
T1b	IB	Tumor limitado a ambos os ovários; cápsula intacta, sem tumor na superfície ovariana. Sem células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal*
T1c	IC	Tumor limitado a um ou ambos os ovários, com qualquer um dos seguintes: ruptura de cápsula, tumor na superfície ovariana, células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal
T2	II	Tumor envolve um ou ambos os ovários, com extensão pélvica e/ou implantes
T2a	IIA	Extensão e/ou implantes no útero e/ou trompa(s). Sem células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal
T2b	IIB	Extensão e/ou implantes em outros tecidos pélvicos. Sem células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal
T2c	IIC	Extensão pélvica e/ou implantes (T2a ou T2b) com células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal
T3	III	Tumor envolve um ou ambos os ovários, com metástases peritoneais fora da pelve confirmadas microscopicamente
T3a	IIIA	Metástases peritoneais microscópicas além da pelve (sem tumor macroscópico)
T3b	IIIB	Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve, com 2 cm ou menos na sua maior dimensão
T3c	IIIC	Metástases peritoneais além da pelve, com mais de 2 cm na sua maior dimensão e/ou metástases em linfonodos regionais

Tabela 2 – Estadiamento do câncer de ovário de acordo com a FIGO (continuação).**Linfonodos regionais (N)**

Categoria TNM	Estadio FIGO
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	IIIC Metástases em linfonodos regionais

Metástases à distância (M)

Categoria TNM	Estadio FIGO
MX	Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0	Ausência de metástases à distância
M1	IV Metástases à distância (exclui metástases peritoniais)

*Nota: a presença de ascite não-maligna não é classificada; presença de ascite não afeta o estadiamento, a não ser que haja células malignas.

Nota: metástases para cápsula do fígado é T3/estadio III; metástases para parênquima hepático é M1/estadio IV. Derrame pleural deve ter citologia positiva para ser M1/estadio IV.

Tabela 3 – Grupos de estadiamento.

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IB	T1b	N0	M0
Estadio IC	T1c	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIA	T2a	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N0	M0
Estadio IIC	T2c	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T3a	N0	M0
Estadio IIIB	T3b	N0	M0
Estadio IIIC	T3c	N0	M0
	Qualquer T	N1	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 4 – Sintomas mais comuns apresentados por pacientes com câncer de ovário previamente ao diagnóstico (81,82).

Sintomas	Frequência
Dor lombar	45 %
Fadiga	34 %
Distensão abdominal	27 %
Constipação	24 %
Dor abdominal	22 %
Sintomas urinários	16 %

Tabela 5 – Razão de chances (RC) de manifestações clínicas freqüentes para o diagnóstico de câncer de ovário (81,82).

Sintomas	RC (Intervalo de confiança de 95%)
Dor abdominal	6,0 (5,1-6,9)
Aumento do volume abdominal	7,4 (3,8-14,2)
Urgência miccional	2,5 (1,3-4,8)
Dor pélvica	2,2 (1,2-3,9)

Tabela 6 – Resumo dos ensaios clínicos ACTION (171) e ICON1 (170), realizados em pacientes com câncer de ovário em estadios iniciais.

	EORTC-ACTION	ICON1
Critérios de inclusão	Estadios IA e IB (FIGO) com tumores grau II ou III; Estadios IC–IIA (todos os graus); Todos os carcinomas de células claras.	Todos os estadios eram potencialmente elegíveis (a maioria das pacientes tinha estadios I ou II)
Quimioterapia	≥4 ciclos de carboplatina apenas ou de quimioterapia contendo cisplatina	6 ciclos de carboplatina apenas ou de quimioterapia contendo cisplatina (geralmente: ciclofosfamida, doxorrubicina e cisplatina)
Estadiamento cirúrgico	Estadiamento inadequado não foi critério de exclusão	Não avaliou se o estadiamento cirúrgico foi adequadamente realizado
Sobrevida livre de progressão do grupo que recebeu quimioterapia adjuvante	<i>hazard ratio</i> : 0,63 (IC 95 %* = 0,44 - 0,92)	<i>hazard ratio</i> : 0,65 (IC 95 % = 0,46 – 0,91)
Sobrevida global do grupo que recebeu quimioterapia adjuvante	<i>hazard ratio</i> : 0,69 (IC 95 % = 0,44 - 1,08)	<i>hazard ratio</i> : 0,66 (IC 95 % = 0,45 – 0,97)

*IC 95 %: intervalo de confiança de 95 %

Tabela 7 – Sobrevida em 5 anos para pacientes com câncer de ovário de acordo com o estadio da doença (150-152).

Estadio	Taxa de sobrevida em 5 anos
I	76-89 %
II	42-59 %
III	10-20 %
IV	< 10 %

2. Artigos em português

2.1 Artigo I

Importância do intervalo de tempo entre a cirurgia de citorredução e o início da quimioterapia no tratamento do câncer epitelial de ovário em estádios avançados

Rosa DD^{1,8}, Clamp A¹, Mullamitha S¹, Ton NC¹, Lau S¹, Byrd L¹, Clayton R², Slade RJ³, Kitchener HC², Shanks JH⁴, Wilson G⁵, McVey R⁵, Hasan J¹, Swindell R⁶, Jayson GC¹

1. Cancer Research UK Dept. Medical Oncology, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester M20 4BX, United Kingdom
2. Dept. Gynaecological Oncology, St Mary's Hospital, Oxford Road, Manchester, UK
3. Dept. Gynaecological Oncology, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester M20 4BX, United Kingdom
4. Dept. Histopathology, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester M20 4BX, United Kingdom
5. Dept. Histopathology, St. Mary's Hospital, Oxford Road, Manchester, UK.
6. Dept. Medical Statistics, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester M20 4BX, United Kingdom
7. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Endereço para correspondência:

Dr. Daniela Dornelles Rosa

Dept. Medical Oncology

Christie Hospital

Wilmslow Road, Withington

Manchester M20 4BX, United Kingdom

Tel: +44 161 446 3606 / Fax: +44 161 446 3461

E-mail: dornellesrosa@hotmail.com

Resumo

Base teórica: Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar o impacto do intervalo de tempo entre a realização de cirurgia de citorredução e o início da quimioterapia em pacientes com câncer de ovário em estádios avançados. **Material e métodos:** As pacientes foram estratificadas de acordo com o momento em que começaram a receber quimioterapia à base de platinas em grupos 1 (até 4 semanas após a cirurgia), 2 (de 4 e 8 semanas após a cirurgia) e 3 (de 8 a 12 semanas após a cirurgia). **Resultados:** 394 pacientes com câncer de ovário estadio III foram analisadas. Não foram encontradas diferenças entre os grupos 1, 2 e 3 em relação à sobrevida, na análise multivariada. Tipo de procedimento realizado ($p = 0,014$), desempenho clínico ($p = 0,040$) e CA-125 pós-operatório ($p < 0,001$) foram variáveis prognósticas independentes. **Conclusões:** Não houve diferenças estatisticamente significativas na sobrevida das pacientes de acordo com o intervalo entre a realização da cirurgia de citorredução e o início do tratamento quimioterápico.

Palavras-chave: câncer de ovário; neoplasias ovarianas; quimioterapia; cirurgia.

Introdução

A neoplasia de ovário possui um prognóstico limitado para pacientes com estadios avançados (III e IV de acordo com o estadiamento da FIGO), com taxas de sobrevida em 5 anos variando de 10-30 % (1;2). O tratamento convencional para o carcinoma de ovário é cirurgia de citorredução seguida de quimioterapia com esquemas à base de platinas (1). O intervalo de tempo transcorrido entre a realização da cirurgia de citorredução e o início do tratamento quimioterápico tem recebido recente atenção na literatura, embora ainda hajam poucos estudos avaliando esta questão (1;3;4). Pacientes que não possuem condições de receber quimioterapia até 6 semanas após procedimento cirúrgico primário são freqüentemente excluídas de ensaios clínicos, embora não haja evidencia científica para justificar esta prática. O objetivo do presente estudo foi identificar se o intervalo de tempo transcorrido entre a realização da cirurgia primária e o início da quimioterapia à base de platinas possui impacto na sobrevida geral de pacientes com neoplasia de ovário em estadio III tratadas em uma única instituição.

Material e métodos

Foi realizada a análise de uma coorte de pacientes com neoplasia de ovário tratadas no Christie Hospital, Manchester, Reino Unido. Todas as pacientes foram tratadas pelo mesmo especialista em oncologia clínica e todos os exames anátomo-patológicos foram revisados por anátomo-patologistas especialistas em patologia oncológica.

O intervalo entre a realização da cirurgia de citorredução e o início da quimioterapia foi estratificado em 3 grupos: 1 (pacientes que receberam quimioterapia até 4 semanas após a cirurgia), 2 (de 4 a 8 semanas após a cirurgia) e 3 (de 8 a 12 semanas após a cirurgia).

Em relação ao tipo de tratamento realizado, as pacientes foram analisadas de acordo com os seguintes grupos: cirurgia de citorredução ótima (HR: histerectomia abdominal total, salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia, com doença residual menor que 2 cm); cirurgia de citorredução sub-ótima (histerectomia radical com doença residual ≥ 2 cm ou histerectomia simples ou apenas ooforectomia ou apenas omentectomia); e apenas biópsia antes do tratamento quimioterápico, sem cirurgia subsequente.

Foi realizada análise univariada utilizando-se o teste log-rank. Para a análise multivariada, utilizou-se o modelo de regressão de Cox, onde foram incluídos os fatores prognósticos já conhecidos para a sobrevida de pacientes com câncer epitelial de ovário e as variáveis com $p < 0,10$ na análise univariada.

Resultados

Características das pacientes

De 1390 pacientes que foram tratadas entre os anos de 1997 e 2004, 394 foram diagnosticadas como estadio III e receberam quimioterapia com regimes à base de platinas. O tempo mediano de seguimento foi 19 meses (variação de 2 a 91 meses). A idade mediana das pacientes foi 62 anos (variação de 23 a 85 anos). A maioria das pacientes submetida à cirurgia de citorredução possuía doença residual macroscópica pós-operatória (≥ 2 cm; n=283). A maioria das pacientes (n=327) apresentava bom desempenho clínico (escala ECOG 0 ou 1). Após a cirurgia, 30 pacientes não apresentaram doença residual, 17 pacientes apresentaram doença residual microscópica e 296 tinham doença residual macroscópica (≤ 2 cm em 48 pacientes e >2 cm em 248, respectivamente). A maioria das pacientes tinham câncer epithelial do ovário (n=327) e 67 apresentaram carcinoma peritoneal primário ou carcinoma de trompas de Falópio.

Quimioterapia

Em todos os casos, tentou-se iniciar a quimioterapia dentro de 2 semanas após a primeira consulta oncológica da paciente. Houve atraso no início do tratamento quimioterápico nos casos com mau desempenho clínico ou naquelas pacientes que apresentaram complicações cirúrgicas. Em relação ao tipo de quimioterapia

administrada, 146 pacientes (37%) receberam carboplatina como agente único e 248 (63%) receberam quimioterapia combinada com esquemas a base de platinas.

Sobrevida global

A sobrevida média para todas as pacientes foi 29 meses (variação: 25–33). Quando estratificadas de acordo com o volume de doença residual, a sobrevida média foi de 65 meses (variação: 54–76) para as pacientes sem doença residual, 46 meses (20–72) para aquelas com doença residual microscópica, 47 meses (44–46) para aquelas com doença residual macroscópica ≤ 2 cm e 24 meses (21–27) para as pacientes com doença residual > 2 cm. A sobrevida média de acordo com o desempenho clínico foi a seguinte: 40 meses para pacientes com ECOG 0 (variação: 30–50), 24 meses para ECOG 1 (19–29), 17 meses para ECOG 2 (14–20) e 14 meses para aquelas com ECOG 3 (6–22).

Tipo de procedimento cirúrgico

Setenta e nove pacientes foram submetidas a TAH, 284 a cirurgia incompleta e 31 a biópsia apenas. Todas as pacientes submetidas a cirurgia incompleta apresentaram doença residual macroscópica pós-operatória.

Intervalo entre a cirurgia e o início da quimioterapia

O intervalo médio desde a realização da cirurgia até o início do tratamento quimioterápico foi de 6 semanas (variação: 1-22 semanas). Em relação ao tempo transcorrido entre a realização da cirurgia e o início da quimioterapia, 73 pacientes

estavam no grupo 1, 232 no grupo 2 e 89 no grupo 3. A análise univariada demonstrou um pior desfecho para o grupo que recebeu quimioterapia dentro de 4 semanas após a o procedimento cirúrgico (figura 1), para as pacientes com doença residual macroscópica após o procedimento cirúrgico ($p < 0,001$), para as pacientes com desempenho clínico medido pela escala do ECOG maior do que 0 ($p < 0,001$), para as pacientes com concentrações de CA-125 medidas antes do início da quimioterapia acima de 35 U/ml ($p < 0,001$) e para aquelas com CA-125 medido após o término da quimioterapia acima de 35 U/ml ($p < 0,001$). O grupo de pacientes que não foi submetido à cirurgia foi o que teve o pior prognóstico, com sobrevida mediana de 17 meses.

Foi realizada análise multivariada com inclusão das variáveis que se mostraram estatisticamente significativas na análise univariada. O modelo final a análise multivariada mostrou que o intervalo de tempo transcorrido entre o procedimento cirúrgico e o início da quimioterapia perdeu significância estatística. As variáveis que permaneceram com valor prognóstico foram o tipo de procedimento realizado ($p = 0,014$), o desempenho clínico pela escala de ECOG ($p = 0,040$) e as concentrações de CA-125 após a quimioterapia ($p < 0,001$).

Discussão

O intervalo de tempo entre a cirurgia e a quimioterapia não afeta a sobrevida

Neste estudo, foi realizada a análise de uma grande coorte de pacientes com câncer de ovário em estágio III tratadas em uma única instituição. O intervalo de tempo transcorrido entre a realização do procedimento cirúrgico e o início do tratamento quimioterápico não foi um fator prognóstico independente para sobrevida. Este dado está de acordo com quatro estudos (1, 3-5) que avaliaram o mesmo tema. O que diferencia o presente estudo dos demais é o fato de este ser o único que avaliou uma coorte uniforme de pacientes com câncer de ovário em estágio III, ao contrário dos demais estudos, como o de Sorbe (3), onde 40 % dos casos possuíam neoplasias em estágio I. Outra diferença do nosso estudo foi a inclusão de um número significativo de pacientes que iniciaram quimioterapia mais de 8 semanas após o procedimento cirúrgico (grupo 3; 82 pacientes) e o fato destas pacientes não terem apresentado um pior prognóstico em relação às que receberam quimioterapia mais cedo (figura 1). Os dados do presente estudo sugerem que existe a possibilidade de aguardar pela recuperação completa de pacientes submetidas à cirurgia de citorredução para neoplasias avançadas de ovário sem que haja detrimento significativo na sua sobrevida. O pior prognóstico encontrado na análise univariada para pacientes que receberam quimioterapia dentro de 4 semanas do procedimento cirúrgico (grupo 1) deveu-se à maior frequência de doença residual volumosa neste grupo, o que reforça os achados de Flynn e colaboradores (1).

Diferenças entre o câncer de ovário e outras neoplasias malignas

O intervalo de tempo entre o procedimento cirúrgico e o início do tratamento quimioterápico é um fator independente para a sobrevivência para diversas neoplasias malignas. Embora existam controvérsias na literatura, estudos pré-clínicos em modelos de osteossarcoma mostraram desfechos melhores nos casos em que a quimioterapia era iniciada precocemente (5-7). O mesmo resultado pode ser encontrado em estudos clínicos de pacientes com câncer de mama (8-10). A análise multivariada do presente estudo demonstrou que, para pacientes com câncer de ovário avançado, fatores de confusão como desempenho clínico e tipo de procedimento realizado (ou seja, cirurgia de citorredução ótima *versus* cirurgia de citorredução sub-ótima *versus* apenas biópsia) provavelmente influenciam de maneira importante a escolha do momento de iniciar o tratamento quimioterápico, fazendo com que este último perca sua significância clínica.

Desempenho clínico

Pacientes com desempenho clínico melhor (ECOG 0) possuíram melhor sobrevivência do que aquelas com ECOG 1 e 2. Esta associação foi previamente descrita por Clark e colaboradores (11) e, provavelmente, indique que o desempenho clínico seja um reflexo da agressividade tumoral, ou seja, pacientes com doença mais avançada têm tendência a apresentar pior desempenho clínico.

Importância dos níveis pós-operatórios de CA-125

Esta análise retrospectiva também enfatizou a importância prognóstica do marcador tumoral CA-125, cujos valores medidos após a quimioterapia foram fatores de mau prognóstico na análise multivariada. O CA-125 sérico é o marcador tumoral mais fidedigno no manejo de pacientes com carcinoma epitelial de ovário, tanto para pacientes tratadas com quimioterapia à base de platinas, quanto para as tratadas com platinas associadas a taxanos (12-17). Para pacientes cuja meia-vida do CA-125 seja menor ou igual a 14 dias, a probabilidade de obter resposta completa após tratamento da neoplasia de ovário é 3,4 vezes maior e a chance de morte é 3,1 vezes menor do que para pacientes cuja meia-vida seja mais prolongada (18). Há evidências suficientes na literatura para a utilização do CA-125 na definição de resposta ao tratamento ou de progressão em estudos clínicos (19-21).

Conclusão

Em conclusão, o presente estudo sugere que o intervalo de tempo entre a realização de cirurgia e o início da quimioterapia para tratamento de pacientes com neoplasia maligna de ovário em estadió III não é um fator independente para o prognóstico, mesmo nos casos onde o tempo transcorrido para iniciar a quimioterapia foi maior do que 8 semanas. Tipo de procedimento realizado, desempenho clínico e concentração de CA-125 ao término da quimioterapia foram fatores prognósticos independentes para pacientes com câncer de ovário em estadió III.

Declaração de conflito de interesses

Os autores não possuem conflitos de interesse.

Referências

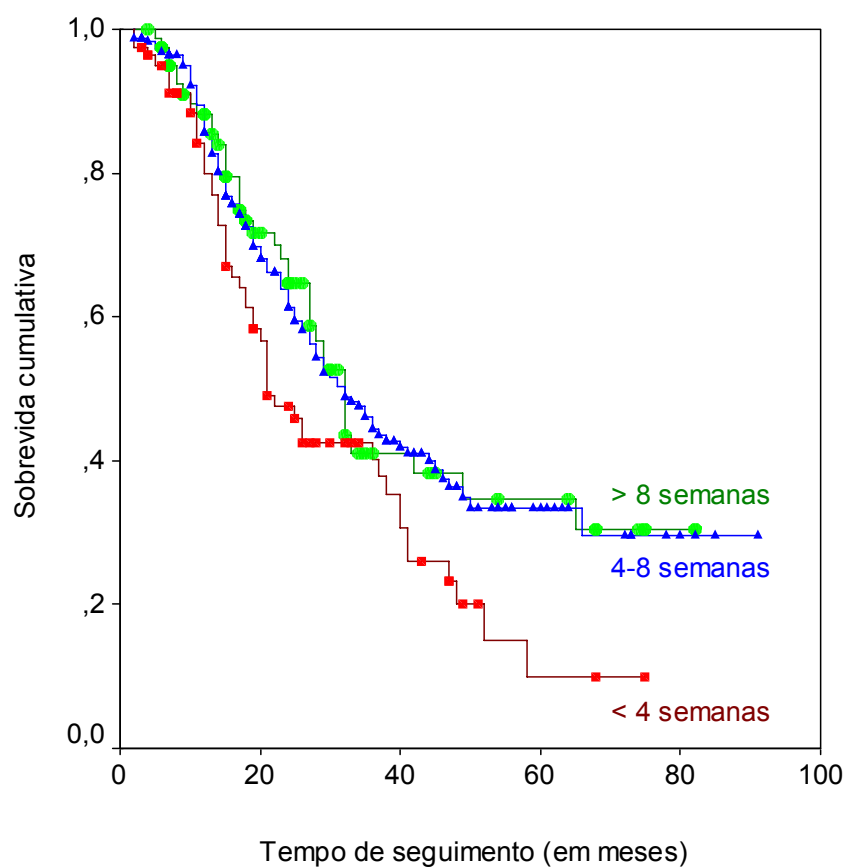
- (1) Flynn PM, Paul J, Cruickshank DJ. Does the interval from primary surgery to chemotherapy influence progression-free survival in ovarian cancer? *Gynecol Cancer* 2002; 86:354-357.
- (2) Richardson GS, Scully RE, Nikrui N, Nelson JH. Common epithelial cancer of the ovaries (first of two parts). *N Engl J Med* 1985; 312:415-424.
- (3) Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:788-793.
- (4) Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Maggioni A et al. Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane-plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicenter retrospective Italian study. *J Clin Oncol* 2005; 23(4):751-758.
- (5) Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983; 43(4):1488-1492.
- (6) Bell RS, Roth YF, Gebhardt MC, Bell DF, Rosenberg AE, Mankin HJ et al. Timing of chemotherapy and surgery in a murine osteosarcoma model. *Cancer Res* 1988; 48(19):5533-5538.

- (7) Berg J, Gebhardt MC, Rand WM. Effect of timing of postoperative chemotherapy on survival of dogs with osteosarcoma. *Cancer* 1997; 79(7):1343-1350.
- (8) Buzdar AU, Smith TL, Powell KC, Blumenschein GR, Gehan EA. Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2(2):163-169.
- (9) Pronzato P, Campora E, Amoroso D, Bertelli G, Botto F, Conte PF et al. Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989; 12(6):481-485.
- (10) Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):584-590.
- (11) Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. A prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001; 85(7):944-952.
- (12) Jacobs I, Bast RC, Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 4(1):1-12.
- (13) van der Burg ME, Lammes FB, van Putten WL, Stoter G. Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of CA125 during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988; 30(3):307-312.

- (14) Hogberg T, Kagedal B. Serum half-life of the tumor marker CA 125 during induction chemotherapy as a prognostic indicator for survival in ovarian carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69(5):423-429.
- (15) Buller RE, Berman ML, Bloss JD, Manetta A, DiSaia PJ. Serum CA125 regression in epithelial ovarian cancer: correlation with reassessment findings and survival. *Gynecol Oncol* 1992; 47(1):87-92.
- (16) Gadducci A, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E, Bergamino T et al. Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study. *Gynecol Oncol* 1995; 58(1):42-47.
- (17) Peters-Engl C, Obermair A, Heinzl H, Buxbaum P, Sevelda P, Medl M. CA 125 regression after two completed cycles of chemotherapy: lack of prediction for long-term survival in patients with advanced ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999; 81(4):662-666.
- (18) Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Negri S, Cristofani R, Genazzani AR. The predictive and prognostic value of serum CA 125 half-life during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 93(1):131-136.
- (19) Rustin GJ, Nelstrop AE, Bentzen SM, Piccart MJ, Bertelsen K. Use of tumour markers in monitoring the course of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 1:21-27.

- (20) Rustin GJ, Nelstrop AE, Bentzen SM, Bond SJ, McClean P. Selection of active drugs for ovarian cancer based on CA-125 and standard response rates in phase II trials. *J Clin Oncol* 2000; 18(8):1733-1739.
- (21) Rustin GJ, Bast RC, Jr., Kelloff GJ, Barrett JC, Carter SK, Nisen PD et al. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(11):3919-3926.

Figura 1 – Sobrevida das pacientes de acordo com o intervalo de tempo desde a realização do procedimento cirúrgico até o início da quimioterapia (em semanas).



$p = 0,039$ para “menos de 4 semanas vs 4 semanas ou mais”

■, ●, ▲: Casos censurados

2.2 Artigo II

**TRATAMENTO NEOADJUVANTE DE PACIENTES COM CARCINOMA EPITELIAL
AVANÇADO DE OVÁRIO**

Rosa DD^{1,5}, Ton NC¹, Clamp A¹, Mullamitha S¹, Lau S¹, Clayton R², Kitchener HC²,
Shanks J³, McVey R⁴, Jayson GC¹

1. Cancer Research UK Dept. Medical Oncology, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester, UK
2. Dept. Gynaecological Oncology, St Mary's Hospital, Oxford Road, Manchester, UK
3. Dept. Histopathology, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester, UK
4. Dept. Histopathology, St. Mary's Hospital, Oxford Road, Manchester, UK.
5. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Endereço para correspondência:

Dr. Daniela Dornelles Rosa
Dept. Medical Oncology
Christie Hospital
Wilmslow Road, Withington
Manchester M20 4BX, United Kingdom
Tel: +44 161 446 3606
Fax: +44 161 446 3461
E-mail: dornellesrosa@hotmail.com

Resumo

Introdução: O tratamento de escolha para o câncer de ovário avançado é a cirurgia de citorredução seguida por quimioterapia à base de platinas. Este estudo foi delineado para verificar se a abordagem neoadjuvante melhora a sobrevida das pacientes, em comparação com o regime convencional.

Materiais e Métodos: Duas coortes de pacientes foram estudadas a partir da análise do banco de dados do Christie Hospital. Pacientes com câncer de ovário em estádios III ou IV que receberam quimioterapia neoadjuvante à base de platinas (grupo 1) foram comparadas com um grupo de pacientes submetidas à cirurgia primária de citorredução sub-ótima, seguido de regime de quimioterapia à base de platinas (grupo 2). A análise multivariada foi realizada com o modelo de regressão de Cox.

Resultados: O período mediano de seguimento foi de 20 meses. A maioria das pacientes (76 %) teve resposta tumoral parcial após a quimioterapia. A sobrevida mediana das pacientes do grupo 1 não foi diferente da encontrada para as pacientes do grupo 2. A sobrevida também foi semelhante entre as pacientes que receberam regimes de quimioterapia com ou sem taxanos. Mau desempenho clínico foi a única variável associada com pior sobrevida no grupo de pacientes tratadas com cirurgia primária.

Conclusões: Os resultados mostraram haver resposta e sobrevida semelhantes para pacientes com câncer de ovário avançado tratadas com quimioterapia neoadjuvante à base de platina ou tratamento convencional. Neste estudo, a adição

de um taxano no esquema quimioterapêutico não teve impacto na sobrevivência das pacientes. Embora a abordagem neoadjuvante pareça ser uma razoável opção no tratamento de pacientes com câncer de ovário em estádios avançados, esta recomendação permanece limitada devido à ausência de ensaios clínicos randomizados.

Palavras-chave: câncer de ovário; neoplasias ovarianas; quimioterapia neoadjuvante; cirurgia.

Introdução

O câncer de ovário tem um prognóstico muito reservado, com taxas de sobrevida em 5 anos de apenas 10-30 % para doença em estadios avançados (estadios III ou IV pela FIGO [Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia]). A terapia padrão para doença avançada é a cirurgia de citorredução, seguida por quimioterapia com esquemas à base de platinas. Infelizmente, a cirurgia radical leva a citorredução ótima em menos de 50 % das pacientes com câncer de ovário avançado (1). Embora haja controvérsia na literatura (2-4), a adição de taxanos ao regime quimioterápico tem sido recomendada como terapia de primeira linha para estas pacientes. Apesar da existência de eficientes regimes quimioterápicos, o prognóstico de pacientes com massas tumorais residuais maiores do que 1-2 cm de diâmetro após a cirurgia de citorredução é reservado, com sobrevida em 5 anos de aproximadamente 20 % (5;6).

Quimioterapia neoadjuvante tem sido proposta como uma abordagem alternativa à cirurgia de citorredução primária no tratamento do câncer de ovário em estadios avançados, com o objetivo de melhorar a eficácia cirúrgica, a qualidade de vida e talvez a sobrevida (7;8). Neste estudo, comparou-se a abordagem neoadjuvante com terapia cirúrgica primária convencional de citorredução, seguida de quimioterapia, para pacientes com câncer ovariano em estadios III ou IV (FIGO). Como a literatura apresenta resultados controversos referentes aos benefícios do tratamento neoadjuvante, o objetivo principal deste estudo foi avaliar o impacto desta abordagem na sobrevida global dessas pacientes. O objetivo secundário foi

avaliar o impacto da adição de taxanos ao regime quimioterápico de pacientes pertencentes ao grupo 2.

Material e Métodos

Foram analisadas duas coortes de pacientes oriundas do banco de dados do Christie Hospital, Reino Unido. Para este propósito, dados clínicos de todas as pacientes atendidas no ambulatório de câncer de ovário durante os últimos 7 anos foram obtidos. Todas as pacientes tinham câncer de ovário com doença volumosa em estadios III ou IV. Pacientes do grupo 1 receberam quimioterapia neoadjuvante à base de platinas seguida de cirurgia de citorredução. Pacientes do grupo 2 foram tratadas com cirurgia de citorredução primária sub-ótima, isto é, tendo persistido doença residual abdominal medindo 2 ou mais centímetros. Pacientes do grupo 2 receberam quimioterapia à base de platinas após a cirurgia.

O teste de qui-quadrado de Pearson foi usado para avaliar diferenças entre variáveis qualitativas e o teste de Mann–Whitney foi empregado para a comparação de variáveis quantitativas. Para todos os testes de hipóteses, valores bicaudais de $\alpha \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Análises univariadas foram executadas com o teste de *log-rank*, enquanto análises multivariadas foram feitas com o modelo de regressão de Cox. A análise dos dados foi feita com o programa SPSS 11.5.0.

Resultados

Foram incluídas neste estudo 390 pacientes, 42 pertencentes ao grupo 1 e 348 ao grupo 2. O período mediano de seguimento foi de 20 meses, tendo variado de 2 a 91 meses. As pacientes do grupo 1 eram mais velhas do que pacientes do grupo 2 (tabela 1). Não foram observadas outras diferenças importantes nas características de base entre os dois grupos. Pacientes do grupo 1 receberam uma média de 5 ciclos de quimioterapia antes de serem submetidas à cirurgia de citorredução e a maioria destes pacientes (76 %) teve resposta tumoral parcial após a quimioterapia.

Não houve diferença na sobrevida entre pacientes pertencentes aos grupos 1 ou 2 (tabela 2 e figura 1). Analisando-se a resposta tumoral após cirurgia de citorredução, também não foram observadas diferenças entre os grupos (tabela 2). Avaliando-se o tipo de quimioterapia recebida no grupo 1 (à base de platina com ou sem taxanos), não foi observada diferença na sobrevida. Para o grupo 2, observou-se à análise univariada maior sobrevida para pacientes tratados com a combinação de platinas e taxanos, em comparação com pacientes tratados sem taxanos. No entanto, os resultados da análise multivariada mostraram que o regime de quimioterapia não foi associado com sobrevida; apenas o desempenho clínico (tabela 3) permaneceu no modelo como variável de valor prognóstico independente ($p = 0,01$).

Discussão

O papel do tratamento neoadjuvante para pacientes com câncer ovariano em estadios avançados é controverso (9;10). Até o momento, não há evidência conclusiva de que a abordagem neoadjuvante resulte em maior sobrevida em comparação com o tratamento convencional. O presente estudo mostrou que pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante tiveram tempo mediano de sobrevida não diferente daquelas pacientes submetidas à cirurgia de citorredução primária sub-ótima. Desta forma, estes achados estão em concordância com vários estudos retrospectivos e estudos clínicos não-controlados, sugerindo que pacientes com doença volumosa para as quais não se prevê a possibilidade de realizar cirurgia de citorredução ótima podem se beneficiar de quimioterapia neoadjuvante, sem prejuízo para a sobrevida (9-14). No entanto, deve ser notado que a natureza retrospectiva deste estudo não permitiu a obtenção de dados sobre toxicidade, um importante desfecho a ser considerado na avaliação da abordagem neoadjuvante em pacientes com câncer de ovário avançado.

Regimes de quimioterapia à base de taxanos e platinas são considerados o tratamento de escolha para pacientes com câncer de ovário em estadios avançados após cirurgia de citorredução primária radical (15). Quatro estudos avaliaram o impacto na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global com a adição de paclitaxel à cisplatina ou à carboplatina (2-4). Dois destes estudos mostraram que quimioterapia combinada com paclitaxel prolongou tanto a sobrevida livre de progressão quanto a sobrevida global de pacientes com doença avançada, em

comparação com regimes não contendo taxanos (2;3). A inclusão de paclitaxel na terapia de primeira-linha parece ter resultado em redução de 30 % no risco de óbito (2). Os outros dois estudos, entretanto, mostraram não-superioridade na sobrevida com a adição de paclitaxel (4). No presente estudo, a adição de taxanos no regime de quimioterapia de pacientes com câncer de ovário em estadió avançado tratadas inicialmente com cirurgia de citorredução não mostrou benefício na sobrevida à análise multivariada.

Em conclusão, os resultados deste estudo mostraram ter havido taxas de sobrevida e respostas semelhantes para pacientes com câncer de ovário em estádios III ou IV tratados com quimioterapia neoadjuvante à base de platinas ou cirurgia de citorredução primária sub-ótima. Embora a abordagem neoadjuvante pareça ser uma opção terapêutica razoável para pacientes com câncer de ovário em estadió avançado, deve ser lembrado que esta recomendação permanece limitada devido à ausência de estudos prospectivos randomizados demonstrando equivalência ou superioridade em comparação ao regime convencional (16). O EORTC 55971 é um estudo de fase III em andamento que poderá ajudar a responder esta questão (17).

References

- (1) Camci C, Balat O. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(5):437-441.
- (2) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334(1):1-6.
- (3) Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(9):699-708.
- (4) Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):106-115.
- (5) Huober J, Meyer A, Wagner U, Wallwiener D. The role of neoadjuvant chemotherapy and interval laparotomy in advanced ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128(3):153-160.
- (6) Mazzeo F, Berliere M, Kerger J, Squifflet J, Duck L, D'Hondt V et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy in patients with primarily unresectable, advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90(1):163-169.

- (7) Vrscaj MU, Rakar S. Neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma: a retrospective case-control study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(5):405-410.
- (8) Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2003; 88(1):9-16.
- (9) Kuhn W, Rutke S, Spathe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92(10):2585-2591.
- (10) Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N, Caliskan E, Tulunay G. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(6):466-470.
- (11) Schwartz PE, Chambers JT, Makuch R. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 53(1):33-37.
- (12) van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med* 1995; 332(10):629-634.

- (13) Vergote IB, De W, I, Decloedt J, Tjalma W, Van Gramberen M, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; 27(3 Suppl 7):31-36.
- (14) Loizzi V, Cormio G, Resta L, Rossi CA, Di Gilio AR, Cuccovillo A et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(2):217-223.
- (15) Park TW, Kuhn WC. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(4):639-647.
- (16) Gallo A, Frigerio L. Neoadjuvant chemotherapy and surgical considerations in ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(1):25-31.
- (17) Vergote I, De W, I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Interval debulking surgery: an alternative for primary surgical debulking? *Semin Surg Oncol* 2000; 19(1):49-53.

Declaração de conflito de interesses

Os autores não possuem conflitos de interesse.

Tabela 1 – Características das pacientes.

	Grupo 1 (tratamento neoadjuvante; n = 42)	Grupo 2 (cirurgia de citorredução sub- ótima; n = 348)
Mediana de idade, em anos (variação)	66 (38-86)	61 (23-88)
Estadio do câncer de ovário:		
III	29 (69 %)	254 (73 %)
IV	13 (31 %)	94 (27 %)
Desempenho clínico (ECOG)*:		
0	17 (41 %)	194 (56 %)
1	19 (45 %)	108 (31 %)
2	6 (14 %)	46 (13 %)
Regimes de quimioterapia:		
À base de platina	42 (100 %)	348 (100 %)
À base de platina + taxanos	21 (50 %)	204 (59 %)

* *Eastern Cooperative Oncology Group*

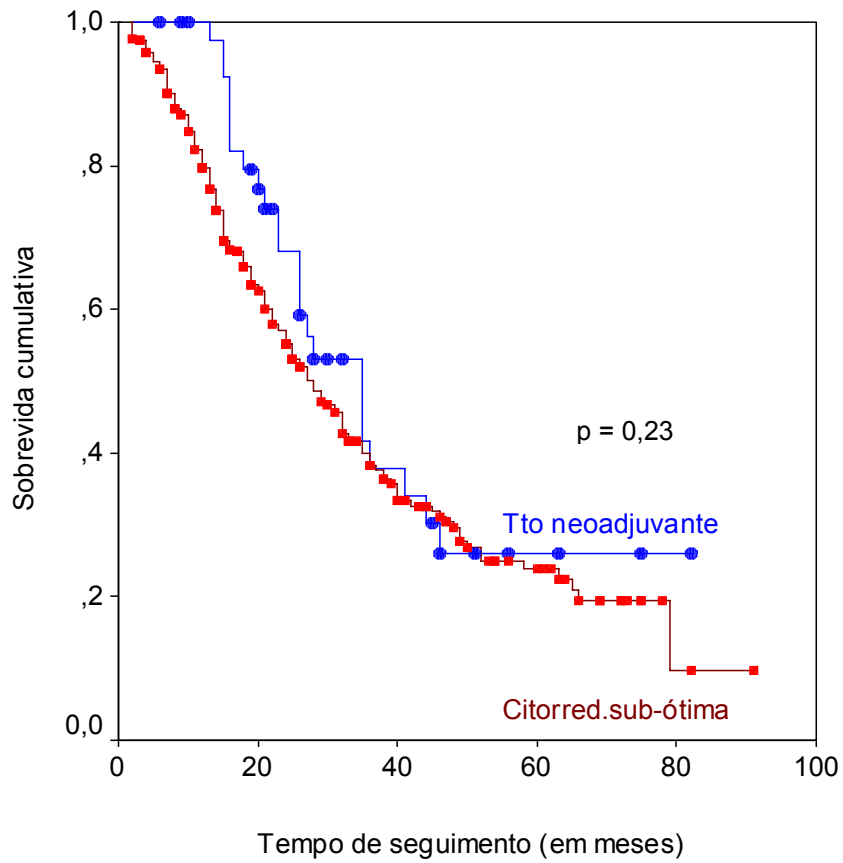
Tabela 2 – Comparação entre os dois grupos após tratamento*.

	Grupo 1 (neoadjuvante; n = 42)	Grupo 2 (cirurgia de citorredução sub-ótima; n = 348)	Nível de significância (p)
Resposta após o tratamento:			
Completa	38 %	29 %	0,31
Parcial	40 %	43 %	0,80
Estável	9 %	12 %	0,86
Progressão	13 %	16 %	0,80
Quimioterapia à base de platinas + taxanos	50 %	58 %	0,31
Quimioterapia à base de platinas sem taxanos	50 %	42 %	0,31
Sobrevida mediana em meses (variação)	35 (25-45)	28 (24-32)	0,23

Tabela 3 – Desempenho clínico de acordo com a escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) em pacientes submetidos à cirurgia de citoredução subótima (grupo 2; n = 348).

	Quimioterapia à base de platina + taxanos (n = 204)	Quimioterapia à base de platina sem taxanos (n = 144)	Nível de significância (p)
ECOG			
0	152 (74,5 %)	42 (29,2 %)	p < 0,001
1	43 (21,1 %)	65 (45, %)	p < 0,001
2	9 (4,4 %)	37 (25,7 %)	p < 0,001

Figura 1 – Sobrevida das pacientes de acordo com o tipo de tratamento primário realizado.



3. Artigos em inglês

3.1 Artigo submetido para o
European Journal of Surgical Oncology

THE INTERVAL FROM SURGERY TO CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CARCINOMA

Rosa DD¹, Clamp A¹, Mullamitha S¹, Ton NC¹, Lau S¹, Byrd L¹, Clayton R², Slade RJ³, Kitchener HC², Shanks JH⁴, Wilson G⁵, McVey R⁵, Hasan J¹, Swindell R⁶, Jayson GC¹

1. Cancer Research UK Dept. Medical Oncology, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester M20 4BX, United Kingdom
2. Dept. Gynaecological Oncology, St Mary's Hospital, Oxford Road, Manchester, UK
3. Dept. Gynaecological Oncology, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester M20 4BX, United Kingdom
4. Dept. Histopathology, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester M20 4BX, United Kingdom
5. Dept. Histopathology, St. Mary's Hospital, Oxford Road, Manchester, UK.
6. Dept. Medical Statistics, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester M20 4BX, United Kingdom

Address for Communication:

Dr. Daniela Dornelles Rosa
Dept. Medical Oncology
Christie Hospital
Wilmslow Road, Withington
Manchester M20 4BX
United Kingdom
Tel: +44 161 446 3606
Fax: +44 161 446 3461
E-mail: dornellesrosa@hotmail.com

Abstract

Background: To study the effect of the interval between surgery and the start of chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer patients. **Methods:** We stratified patients according to the start of platinum-based chemotherapy in group 1 (within 4 weeks from surgery), group 2 (between 4 and 8 weeks) and group 3 (8–12 weeks from surgery). **Results:** Three hundred and ninety-four stage III ovarian cancer patients were analysed. In the multivariate analysis there were no differences in survival according to the interval between surgery and chemotherapy among the three groups. The independent prognostic variables were type of procedure ($p=0.014$), performance status ($p=0.040$) and post-chemotherapy CA-125 ($p<0.001$). **Conclusions:** The interval between surgery and chemotherapy does not affect outcome.

Keywords: ovarian cancer; chemotherapy; surgery; stage III ovarian cancer; advanced ovarian cancer.

Introduction

Ovarian cancer has a poor prognosis, with a 5-year survival ranging from 10-30 % for advanced stage disease (FIGO stages III and IV) (1;2). The conventional treatment for ovarian cancer is debulking surgery followed by platinum-based therapy (1).

The interval between surgery and chemotherapy has recently received attention in the literature, although there are still few studies on this subject (1;3;4). Patients who cannot receive chemotherapy within 6 weeks from surgery are often excluded from clinical trials, although there is no scientific evidence to justify this practice. The aim of our study was to identify if the interval from surgery to the beginning of platinum based chemotherapy was associated with a worse or better overall survival of patients with stage III ovarian cancer treated at a single cancer centre.

Material and methods

We reviewed our database of patients who had been managed through the ovarian cancer clinic. All patients were managed by one Medical Oncologist and the histopathology was reviewed in all cases by specialist histopathologists. The interval from surgery to the beginning of chemotherapy was stratified in 3 groups: patients who received chemotherapy within 4 weeks of surgery (group 1), patients whose chemotherapy started between 4 and 8 weeks of surgery (group 2) and patients who received chemotherapy more than 8 weeks after surgery (group 3). Concerning the type of treatment, patients were analysed in the following groups: those who had undergone optimal debulking (total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and omentectomy with residual disease less than 2 cm); those who had undergone incomplete surgery (total abdominal hysterectomy with bulk of residual disease greater than or equal to 2 cm; simple hysterectomy only; oophorectomy or omentectomy only); and those who underwent biopsy only before chemotherapy, without any subsequent surgery. Univariate survival analyses were performed using the log-rank test. Multivariate analyses of survival were performed using Cox regression model taking into account the established prognostic factors for the survival of epithelial ovarian cancer and those variables with $p < 0.10$ at univariate analysis.

Results

Characteristics of the patients

Of 1390 patients who were seen between 1997 and 2004, 394 patients had stage III disease and were submitted to a surgical procedure followed by platinum-based chemotherapy. The median follow-up was 19 months (range 2–91 months). The median age of the patients was 62 years (range 23–85 years old). Most patients had macroscopic (≥ 2 cm) disease after debulking surgery (n=283). Most patients (n=327) had a good performance status (ECOG scale 0 or 1). After surgery, 30 patients had no residual disease, 17 patients had microscopic residual disease and 296 had macroscopic residual disease (lower than or equal to 2 cm in 48 patients and greater than 2 cm in 248 patients). Most patients had epithelial ovarian cancer (n=327) and 67 had primary peritoneal carcinoma or fallopian tube carcinoma.

Chemotherapy

In all cases, we tried to start the chemotherapy within 2 weeks after patients had been seen in the hospital. Only when patients had a poor performance status or surgical complications was there a delay. Concerning the type of chemotherapy administered, 146 patients (37%) received carboplatin as a single-agent and 248 (63%) received platinum-based combined chemotherapy.

Overall survival

The median survival for all patients was 29 months (range 25–33). When stratified according to bulk residual disease, the median survival was 65 months (range 54–76) for patients with no residual disease, 46 months (20–72) for those with microscopic disease, 47 months (44–46) for those with macroscopic disease less than or equal to 2 cm and 24 months (21–27) for disease with more than 2 cm. According to performance status, median survival was as follows: 40 months for patients with ECOG 0 (range 30–50), 24 months for ECOG 1 (19–29), 17 months for ECOG 2 (14–20) and 14 months for ECOG 3 (6–22).

Type of surgical procedure

Seventy-nine patients had undergone TAH, 284 were submitted to incomplete surgery, and 31 underwent a biopsy only. All patients submitted to incomplete surgery had macroscopic residual disease after the surgical procedure.

Time from surgery to the start of chemotherapy

The median interval from surgery to the start of chemotherapy was 6 weeks (range 1–22). There were 73 patients in group 1, 232 patients in group 2, and 89 patients in group 3. The univariate analysis showed a worse outcome for the group who received chemotherapy less than 4 weeks from surgery (Fig. 1), for those patients with macroscopic residual disease ($p < 0.001$), for those with ECOG score greater than 0 ($p < 0.001$), those with a pre-chemotherapy CA-125 higher than 35 U/ml ($p < 0.001$) and those whose post-chemotherapy CA-125 concentration was more than

35 U/ml ($p < 0.001$). The group who never had an operation had the worst prognosis with a median survival of 17 months. We entered the significant variables identified in univariate analysis into the multivariate analysis and the final model showed that the interval from surgery to the start of chemotherapy lost its statistical significance. The type of surgery ($p = 0.014$), performance status ($p = 0.040$), and post-chemotherapy CA-125 ($p < 0.001$) retained independent prognostic value.

Discussion

Time from surgery to chemotherapy does not affect survival

We have analysed a large series of stage III ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy in a single centre and the interval between debulking surgery and beginning of chemotherapy was not an independent prognostic factor for overall survival. Our data enhances that previously published. Although four studies (1, 3-5) have addressed the association between the timing of chemotherapy and patient outcome, our study has focussed on a uniform population of patients with stage III disease in contrast to other analyses, for instance Sorbe (3) included 40 % cases with stage I disease. Notably, in contrast to other series, we have also included a significant number of patients who commenced chemotherapy more than 8 weeks after debulking surgery (group 3; 82 patients) and this group did not have a significantly worse outcome than those treated sooner (see Fig 1). This suggests that there is sufficient time for patients to recover fully from surgical morbidity and complete post-operative staging without significant detriment to overall prognosis. A worse prognosis was noted for patients who had received chemotherapy earlier (group 1) on univariate analysis, but the significance of this was lost in the multivariate analysis. The differences that we found in the univariate analysis were likely due to an imbalance of bulk of residual disease after surgery (those treated earlier had bulkier residual disease) and reinforce the finding of Flynn et al (1).

Differences from ovarian cancer and other malignant diseases

The interval from surgery to the beginning of chemotherapy is an independent factor for survival in several malignant tumours. Although there are some controversies in the literature, preclinical studies in osteosarcoma models showed better outcomes when chemotherapy was started earlier (5-7). The same occurred in clinical studies with breast cancer patients (8-10). We studied patients with ovarian cancer and multivariate analysis suggested that the confounding factors such as performance status and the type of operation (that is, optimal debulking surgery vs incomplete surgery vs biopsy only) probably influenced the date of starting chemotherapy to such an extent that the latter lost its independent clinical significance.

Performance status

Patients with lower scores on the ECOG performance status scale (ECOG 0) had better survival when compared to patients with higher ECOG scores (1 and 2). This has also been described previously (11), and probably indicates that performance status often reflects the tumour burden i.e. patients with more advanced disease tend to have a worse performance status.

Importance of CA-125 levels after treatment

Notably, our retrospective analysis has also emphasised the prognostic value of serum CA-125 measurements. Both pre- and post-chemotherapy elevated CA-125 were poor prognostic factors on univariate analysis and post-treatment CA-125

retained significance in our multivariate model. Serum CA-125 is the most reliable tumour marker for the management of patients with ovarian carcinoma, both for those treated with platinum-based therapy and with platinum plus taxane-based therapy (12-17), although CA-125 regression in a paclitaxel-containing regimen was found to be slower than that in a non-paclitaxel regimen (18). Patients with serum CA-125 half-life ≤ 14 days had a 3.4 times as great probability of achieving a complete response and a 3.1 times lower chance of death when compared to those with a longer half-life (19). This suggested that the serum CA-125 concentration is a reliable tool for the management of advanced ovarian carcinoma patients treated with first-line platinum plus paclitaxel-based chemotherapy. There is sufficient evidence in the literature to use CA-125 to define both response and progression in clinical trials (20-22).

Conclusion

In conclusion, our study suggests that the interval between debulking surgery and beginning of chemotherapy is not an independent prognostic factor for overall survival, even in patients treated with chemotherapy more than 8 weeks after surgery. The type of procedure, performance status and post-chemotherapy CA-125 were independent prognostic factors in patients with stage III ovarian cancer.

References

- (1) Flynn PM, Paul J, Cruickshank DJ. Does the interval from primary surgery to chemotherapy influence progression-free survival in ovarian cancer? *Gynecol Cancer* 2002; 86:354-357.
- (2) Richardson GS, Scully RE, Nikrui N, Nelson JH. Common epithelial cancer of the ovaries (first of two parts). *N Engl J Med* 1985; 312:415-424.
- (3) Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:788-793.
- (4) Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Maggioni A et al. Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane-plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicenter retrospective Italian study. *J Clin Oncol* 2005; 23(4):751-758.
- (5) Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983; 43(4):1488-1492.
- (6) Bell RS, Roth YF, Gebhardt MC, Bell DF, Rosenberg AE, Mankin HJ et al. Timing of chemotherapy and surgery in a murine osteosarcoma model. *Cancer Res* 1988; 48(19):5533-5538.

- (7) Berg J, Gebhardt MC, Rand WM. Effect of timing of postoperative chemotherapy on survival of dogs with osteosarcoma. *Cancer* 1997; 79(7):1343-1350.
- (8) Buzdar AU, Smith TL, Powell KC, Blumenschein GR, Gehan EA. Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2(2):163-169.
- (9) Pronzato P, Campora E, Amoroso D, Bertelli G, Botto F, Conte PF et al. Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989; 12(6):481-485.
- (10) Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):584-590.
- (11) Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. A prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001; 85(7):944-952.
- (12) Jacobs I, Bast RC, Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 4(1):1-12.
- (13) van der Burg ME, Lammes FB, van Putten WL, Stoter G. Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of CA125 during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988; 30(3):307-312.

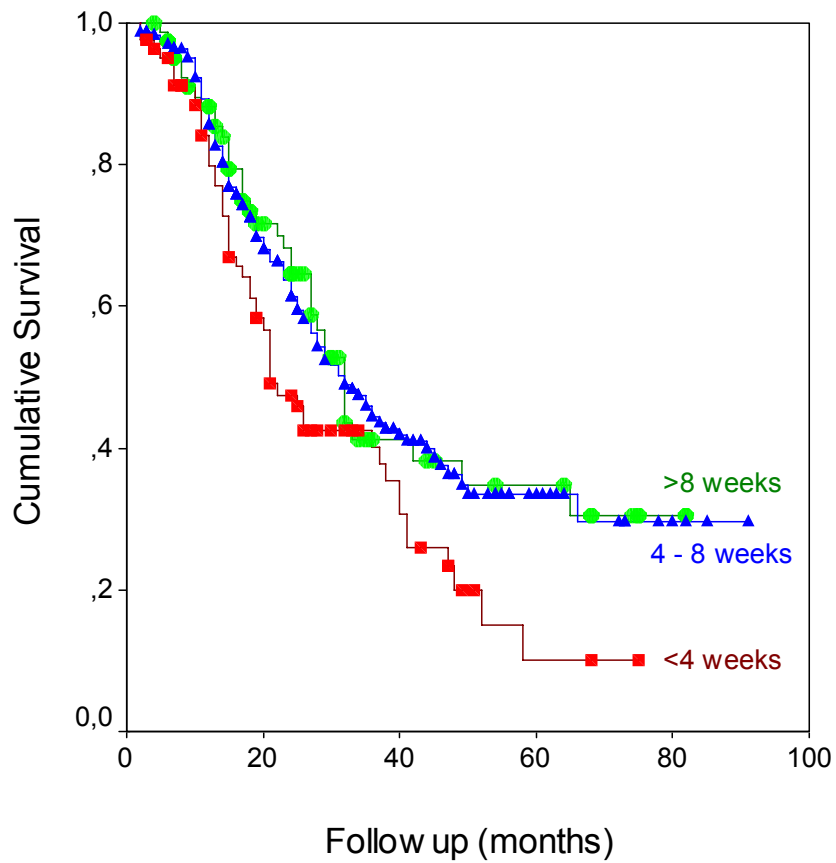
- (14) Hogberg T, Kagedal B. Serum half-life of the tumor marker CA 125 during induction chemotherapy as a prognostic indicator for survival in ovarian carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69(5):423-429.
- (15) Buller RE, Berman ML, Bloss JD, Manetta A, DiSaia PJ. Serum CA125 regression in epithelial ovarian cancer: correlation with reassessment findings and survival. *Gynecol Oncol* 1992; 47(1):87-92.
- (16) Gadducci A, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E, Bergamino T et al. Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study. *Gynecol Oncol* 1995; 58(1):42-47.
- (17) Peters-Engl C, Obermair A, Heinzl H, Buxbaum P, Sevelda P, Medl M. CA 125 regression after two completed cycles of chemotherapy: lack of prediction for long-term survival in patients with advanced ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999; 81(4):662-666.
- (18) Tsuda H, Hashiguchi Y, Nakata S, Deguchi M, Negoro S, Ishiko O et al. The CA125 regression rate to predict overall survival differ between paclitaxel-containing regimen and nonpaclitaxel regimen in patients with advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12(5):435-437.
- (19) Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Negri S, Cristofani R, Genazzani AR. The predictive and prognostic value of serum CA 125 half-life during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 93(1):131-136.

- (20) Rustin GJ, Nelstrop AE, Bentzen SM, Piccart MJ, Bertelsen K. Use of tumour markers in monitoring the course of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 1:21-27.
- (21) Rustin GJ, Nelstrop AE, Bentzen SM, Bond SJ, McClean P. Selection of active drugs for ovarian cancer based on CA-125 and standard response rates in phase II trials. *J Clin Oncol* 2000; 18(8):1733-1739.
- (22) Rustin GJ, Bast RC, Jr., Kelloff GJ, Barrett JC, Carter SK, Nisen PD et al. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(11):3919-3926.

Conflict of interest statement

The authors disclose no conflicts of interest.

Figure 1 – Survival of patients according to time from surgery to the start of chemotherapy (in weeks).



$p = 0.039$ for “less than 4 weeks vs 4 weeks or more”

■, ●, ▲: Censored cases

3.2 Artigo submetido para o
International Journal of Gynecologic Cancer

**THE NEOADJUVANT APPROACH IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH
ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CARCINOMA**

Rosa DD¹, Ton NC¹, Clamp A¹, Mullamitha S¹, Lau S¹, Clayton R², Kitchener HC²,
Shanks JH³, McVey R⁴, Jayson GC¹

1. Cancer Research UK Dept. Medical Oncology, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester, UK
2. Dept. Gynaecological Oncology, St Mary's Hospital, Oxford Road, Manchester, UK
3. Dept. Histopathology, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester, UK
4. Dept. Histopathology, St. Mary's Hospital, Oxford Road, Manchester, UK.

Address for Communication:

Dr. Daniela Dornelles Rosa

Dept. Medical Oncology

Christie Hospital

Wilmslow Road, Withington

Manchester M20 4BX

United Kingdom

Tel: +44 161 446 3606

Fax: +44 161 446 3461

E-mail: dornellesrosa@hotmail.com

Abstract

Background: Ovarian cancer has a very poor prognosis, with 5-year survival rates of 5-20 % for advanced stage disease. The standard therapy for advanced disease is debulking surgery followed by platinum-based therapy. This work was designed to verify whether the neoadjuvant approach improved survival of patients with advanced stage ovarian cancer in comparison with the conventional treatment. **Material and Methods:** We analysed two cohorts of patients from our database from the last 7 years. Patients with stages III or IV disease that received neoadjuvant platinum-based chemotherapy (group 1) were compared with a group of conventionally treated (group 2) patients who underwent suboptimal primary debulking surgery followed by platinum-based chemotherapy. Multivariate analyses of survival were performed using Cox regression model. **Results:** The median follow up was 20 months (range: 2 to 91 months). Most of patients (76 %) had partial tumoral responses after chemotherapy. Patients from group 1 (n = 42) had median survivals not different from those from group 2 (n = 391). Patients who received platinum-based chemotherapy with taxanes had the same survival of patients who received no taxanes. The only variable associated with a worse survival in the group treated with primary surgery was poor performance status. **Conclusions:** Our results showed similar responses and survival rates for patients with stage III or IV ovarian cancer treated with neoadjuvant platinum-based chemotherapy, when compared to patients who underwent primary suboptimal cytoreductive surgery. In our study, the addition of a taxane in the chemotherapeutic scheme had no impact on survival. Although it

seems that the neoadjuvant approach is a reasonable option in the treatment of patients with advanced stage ovarian cancer, this recommendation remains limited due to the lack of randomised clinical trials.

Keywords: ovarian cancer; neoadjuvant chemotherapy; interval surgery; advanced ovarian cancer.

Introduction

Ovarian cancer has a very poor prognosis, with 5-year survival rates of 10-30% for advanced stage disease (International Federation of Gynaecology and Obstetrics [FIGO] stages III and IV). The standard therapy for patients with advanced disease is debulking surgery followed by platinum-based chemotherapy. Unfortunately, radical debulking surgery allows for optimal cytoreduction in less than 50 % of patients with advanced ovarian cancer (1). Despite controversies in the literature (2-5), the addition of taxanes to the chemotherapeutic regimen has been recommended as first choice for these patients. In spite of efficient chemotherapeutic regimens, the prognosis of patients with residual tumour masses larger than 1-2 cm in diameter following debulking surgery is very poor, with 5-year survival rates around 20 % (6,7).

Neoadjuvant chemotherapy has been proposed as an alternative approach to primary cytoreductive surgery as initial management of bulky ovarian cancer with the aim of improving surgical efficiency, quality of life and perhaps survival (8,9). In this study we compared the neoadjuvant approach with the conventional treatment of primary debulking surgery followed by chemotherapy for patients with FIGO stage III or stage IV ovarian cancer. As the literature is controversial considering the benefits of the neoadjuvant treatment, our main objective was to evaluate the impact of this approach on overall survival. Our secondary objective was to evaluate the impact of adding taxanes in the chemotherapy regimens of the 2 groups of patients.

Material and Methods

We analysed two cohorts of patients with stages with III or IV large volume disease from our database. For the last 7 years we have recorded clinical data on all patients coming through the ovarian cancer clinic. Patients in the group 1 and had received neoadjuvant platinum-based chemotherapy followed by cytoreductive surgery. Patients in the group 2 were treated with primary cytoreductive surgery that was suboptimal, that is, had left residual disease of 2 cm or more in the abdomen. This group received platinum-based chemotherapy after surgery. Informed consent was obtained from each participant and the study approved by the Ethics Committee. Pearson's chi-square test was used to compare differences in qualitative variables. Mann-Whitney test was used for the comparison of quantitative variables. For all hypothesis tests, a two tailed alpha value ≤ 0.05 was considered statistically significant. Univariate survival analyses were executed using the log-rank test. Multivariate analyses of survival were performed using Cox regression model. Data analysis was performed with SPSS software 11.5.0.

Results

We analysed 42 patients in group 1 and we compared this patient population with 348 conventionally treated patients in group 2. The median follow up was 20 months (range 2 to 91 months). Patients from group 1 were older than those from group 2 (table 1). There were no other significant differences in the baseline characteristics between the two groups of patients. Group 1 patients received a mean of 5 cycles of chemotherapy before undergoing surgical cytoreduction; most of these patients (76 %) had partial tumoral responses after chemotherapy.

There were no differences in survival between groups 1 and 2 (table 2 and figure 1). Analysing the tumoral response after cytoreductive surgery, there were also no differences between the two groups (table 2).

Both groups were stratified according to the type of chemotherapy (platinum-based with or without taxanes). There were no differences in survival among patients in group 1 when analysing the type of chemotherapy received. In group 2, the univariate analysis showed a higher survival for patients who received platinum plus taxane-based chemotherapy, when compared with those that received no taxanes. However, in the multivariate analysis the type of chemotherapy was of no significance and only performance status (table 3) retained independent prognostic value ($p = 0.01$).

Discussion

The role of the neoadjuvant treatment for patients with advanced stages ovarian cancer is controversial (10,11). Hitherto there is no conclusive evidence for a survival advantage of neoadjuvant approach compared with conventional treatment. Our study showed that patients submitted to neoadjuvant chemotherapy had median survivals not different from those submitted to suboptimal debulking surgery. Therefore, these findings are in accordance to several retrospective studies and non-controlled clinical trials in the literature that suggest that patients with an unsuccessful attempt at initial tumour-reductive surgery benefit from surgery following initial chemotherapy, with no differences in survival between these two treatments (10-17). However, it should be noted that the retrospective nature of our study did not allow us to obtain data on toxicity, which is considered an important endpoint in the evaluation of the neoadjuvant approach in patients advanced ovarian cancer.

Platinum plus taxane-based chemotherapy is considered standard for patients with advanced stage ovarian carcinomas after primary radical tumour debulking (18). Four studies have assessed the impact on progression-free survival and overall survival when paclitaxel was added to either cisplatin or carboplatin (2-5). Two showed that combination chemotherapy with paclitaxel prolonged both progression-free and overall survival in patients with advanced disease as compared with regimens that did not contain taxanes (2,3). The inclusion of paclitaxel in first-line therapy appeared to result in a 30 percent reduction in the risk of death (2). The other two studies, however, showed non-superiority in survival with the addition of

paclitaxel (4,5). In our study, the addition of a taxane in the chemotherapeutic scheme had no impact on survival at multivariate analysis.

In conclusion, our results showed similar responses and survival rates for patients with stage III or IV ovarian cancer treated with neoadjuvant platinum-based chemotherapy, when compared to patients who underwent primary suboptimal cytoreductive surgery. Although the neoadjuvant approach is a reasonable option in the treatment of patients with advanced stage ovarian cancer, it should be noted that this recommendation remains limited, since equivalent or superior survival has not yet been demonstrated in a prospective randomised study (19). Therefore, we suggest that this approach should not yet be recommended outside controlled clinical trials. The EORTC 55971 trial, a randomised phase III study comparing upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIC or IV epithelial ovarian cancer is currently addressing this issue (20).

References

- (1) Camci C, Balat O. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(5):437-441.
- (2) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334(1):1-6.
- (3) Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(9):699-708.
- (4) The International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360:505-15.
- (5) Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):106-115.

- (6) Huober J, Meyer A, Wagner U, Wallwiener D. The role of neoadjuvant chemotherapy and interval laparotomy in advanced ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128(3):153-160.
- (7) Mazzeo F, Berliere M, Kerger J, Squifflet J, Duck L, D'Hondt V et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy in patients with primarily unresectable, advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90(1):163-169.
- (8) Vrscaj MU, Rakar S. Neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma: a retrospective case-control study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(5):405-410.
- (9) Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2003; 88(1):9-16.
- (10) Kuhn W, Rutke S, Spathe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92(10):2585-2591.
- (11) Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N, Caliskan E, Tulunay G. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(6):466-470.
- (12) Schwartz PE, Chambers JT, Makuch R. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 53(1):33-37.

- (13) van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(10):629-634.
- (14) Vergote I, De W, I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998; 71(3):431-436.
- (15) Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999; 72(1):93-99.
- (16) Vergote IB, De W, I, Decloedt J, Tjalma W, Van Gramberen M, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; 27(3 Suppl 7):31-36.
- (17) Loizzi V, Cormio G, Resta L, Rossi CA, Di Gilio AR, Cuccovillo A et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(2):217-223.
- (18) Park TW, Kuhn WC. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(4):639-647.
- (19) Gallo A, Frigerio L. Neoadjuvant chemotherapy and surgical considerations in ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(1):25-31.

- (20) Vergote I, De W, I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P.
Interval debulking surgery: an alternative for primary surgical debulking?
Semin Surg Oncol 2000; 19(1):49-53.

Conflict of interest statement

The authors disclose no conflicts of interest.

Table 1 – Baseline characteristics of the patients.

	Group 1 (neoadjuvant; n = 42)	Group 2 (suboptimal debulking; n = 348)
Median age in years (range)*	66 (38-86)	61 (23-88)
Stage of ovarian cancer:		
III	29 (69 %)	254 (73 %)
IV	13 (31 %)	94 (27 %)
ECOG** performance status:		
0	17 (41 %)	194 (56 %)
1	19 (45 %)	108 (31 %)
2	6 (14 %)	46 (13 %)
Chemotherapy regimens:		
Platinum-based	42 (100 %)	348 (100 %)
Platinum plus taxane-based	21 (50 %)	204 (59 %)

* p = 0.02

** Performance status according to Eastern Cooperative Oncology Group

Table 2 – Comparison between the two groups after treatment*.

	Group 1 (neoadjuvant; n = 42)	Group 2 (suboptimal debulking; n = 348)	Significance level (p)
Response after treatment:			
Complete	38 %	29 %	0.31
Partial	40 %	43 %	0.80
Stable	9 %	12 %	0.86
Progression	13 %	16 %	0.80
Platinum-based chemotherapy with taxanes	50 %	58 %	0.31
Platinum-based chemotherapy without taxanes	50 %	42 %	0.31
Median survival in months (range)	35 (25-45)	28 (24-32)	0.23

* Responses were evaluated after surgery for group 1 and after postoperative chemotherapy for group

2.

Table 3 – Performance status according to Eastern Cooperative Oncology Group scale in patients submitted to suboptimal debulking surgery (group 2; n = 348).

	Platinum-based chemotherapy with taxanes (n = 204)	Platinum-based chemotherapy without taxanes (n = 144)	Significance level (p)
ECOG			
0	152 (74.5 %)	42 (29.2 %)	p < 0.001
1	43 (21.1 %)	65 (45.1 %)	p < 0.001
2	9 (4.4 %)	37 (25.7 %)	p < 0.001

Figure 1 – Survival of patients who received neoadjuvant chemotherapy or were treated with unsuccessful primary resection.

