

BMJ Best Practice

Câncer de ovário

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	9
Diagnóstico	10
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	17
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	27
Novidades	35
Acompanhamento	36
Recomendações	36
Complicações	37
Prognóstico	41
Diretrizes	42
Diretrizes de diagnóstico	42
Diretrizes de tratamento	43
Recursos online	46
Nível de evidência	47
Referências	48
Imagens	57
Aviso legal	62

Resumo

- ◇ A incidência de câncer de ovário epitelial é relativamente baixa quando comparada à de câncer de mama, de cólon e de pulmão.
- ◇ As pacientes muitas vezes apresentam sintomas vagos e inespecíficos, como distensão abdominal, saciedade precoce e dispepsia (sugestivas de doença na parte superior do abdome). Outros sintomas são mais sugestivos de doença pélvica, como dor pélvica, pressão, lombalgia e urgência urinária.
- ◇ Quando é identificada massa pélvica suspeita, recomenda-se encaminhamento a oncologista ginecológico.
- ◇ Quando é detectada massa ovariana, a biópsia não é rotineiramente recomendada, pois pode disseminar células do tumor na cavidade peritoneal. Além disso, a biópsia está propensa a erros de amostragem e complicações de sangramento em potencial.
- ◇ Normalmente, é necessária cirurgia para o diagnóstico definitivo.

Definição

O câncer de ovário epitelial é um câncer ginecológico relativamente incomum que ocorre quando existe transformação maligna do epitélio da cápsula ovariana.[1] O epitélio cobrindo o ovário consiste nas mesmas células epiteliais que revestem a cavidade peritoneal. Portanto, o câncer de ovário epitelial e o câncer peritoneal primário ocorrem por via da mesma fisiopatologia e são tratados com os mesmos princípios básicos. Os subtipos de câncer de ovário incluem epitelial, de células germinativas e tumores estromais do cordão sexual do ovário. O foco primário desta monografia será o subtipo ovariano epitelial.

Epidemiologia

No Reino Unido, há aproximadamente 7100 novos casos de câncer de ovário por ano e 4300 mortes causadas pela doença a cada ano.[3] O câncer de ovário é raro nos EUA; no entanto, é responsável por 5% das mortes por câncer em mulheres nesse país, sendo o mais letal dos cânceres ginecológicos.[4] Em todo o mundo, a incidência estimada foi 238,700 em 2012, com 151,900 mortes.[5] A idade mediana das pacientes com câncer de ovário é de 60 anos, com risco estimado ao longo da vida de 1 em 70.[6] Apesar da taxa de sobrevivência global em 5 anos ser relativamente baixa (46%), ela varia de acordo com a idade: mulheres com menos de 45 anos de idade apresentam uma probabilidade bem mais alta de sobreviver (77%) que mulheres com 75 anos de idade ou mais (20%).[4]

O risco de desenvolver câncer de ovário ao longo da vida é 1.82% para mulheres brancas, comparado com 1.05% para mulheres negras.[1]

Etiologia

A etiologia do câncer de ovário é pouco compreendida no momento, e estudos adicionais são necessários. Existem dados promissores implicando causas genéticas em populações específicas, como gene 1 de câncer de mama e ovário (BRCA1) e gene 2 de câncer de mama e ovário (BRCA2). Além disso, em pacientes com câncer de cólon sem polipose hereditário, as mutações MSH2 e MLH1 podem estar associadas ao câncer de ovário.[7] [8]

Salpingo-ooforectomia profilática em pacientes com mutações no BRCA revelou que muitos cânceres precoces nessas mulheres surgem nas tubas uterinas, e estudos adicionais constataram que a porção fimbrial distal é a localização de origem mais comum.[9] Além disso, foi por fim identificada uma lesão precursora, carcinoma intraepitelial tubário seroso (CITS).[9] Essa lesão intraepitelial tubária é considerada a precursora do tipo mais comum de câncer de ovário epitelial, o seroso papilar.

Fisiopatologia

O câncer de ovário epitelial normalmente não invade o espaço do parênquima dos órgãos, mas se anexa à superfície deles. As células tumorais se implantam ao longo do revestimento da cavidade peritoneal (progressão local), do mesentério intestinal e da cápsula hepática, indicando doença metastática. A transformação maligna pode estar relacionada a mutações no gene p53, para tumores de alto grau e mutações de proto-oncogene, BRAF (homólogo B1 do oncogene viral de sarcoma de murino v-raf) e KRas, para tumores de baixo grau.[10] [11] As células cancerosas esfoliadas seguem a circulação natural do líquido peritoneal, ao longo do sulco paracólico direito e do espaço subdiafragmático. Por isso, a borda direita do fígado e o peritônio diafragmático são locais comuns de implantação tumoral. O omento

também é local comum de implantes tumorais. O padrão inicial de disseminação do câncer de ovário é por disseminação direta ou drenagem linfática. A disseminação hematogênica em geral ocorre tardiamente no processo da doença.[12]

Classificação

World Health Organization[2]

Em geral, os tumores ovarianos epiteliais tendem a recapitular as estruturas do trato reprodutivo feminino. Os tumores serosos lembram as tubas uterinas, os tumores endometrioides o endométrio e os tumores mucinosos as glândulas do endocérnix. Outros tipos de célula incluem células transicionais, que lembram o urotélio, células escamosas e células claras. Os vários tipos de células também são classificados como benigno, limítrofe e maligno.

Tumores serosos

- Neoplásica
 - Adenocarcinoma
 - Carcinoma papilar superficial
 - Adenocarcinofibroma
- Limítrofes
 - Tumor cístico papilar
 - Tumor papilar superficial
 - Adenofibroma, cistoadenofibroma
- Benigno
 - Cistoadenofibroma
 - Cistadenoma papilar
 - Papilar superficial
 - Adenofibroma.

Tumores endometrioides

- Neoplásica
 - Adenocarcinoma
 - Adenocarcinofibroma
 - Carcinosarcoma (tumor Mülleriano maligno misto)
 - Adenossarcoma

- Sarcoma estromal endometrial
- Sarcoma indiferenciado de ovário
- Limítrofes
 - Tumor cístico
 - Adenofibroma e cistoadenofibroma
- Benigno
 - Cistadenoma
 - Adenofibroma e cistoadenofibroma.

Tumores mucinosos

- Neoplásica
 - Adenocarcinoma
 - Adenocarcinofibroma
- Limítrofes
 - Tipo mucinoso
 - Tipo intestinal
- Benigno
 - Cistadenoma
 - Adenofibroma
- Tumor cístico mucinoso com pseudomixoma peritoneal
- Tumor cístico mucinoso com nódulos murais.

Tumores de células claras

- Neoplásica
 - Adenocarcinoma
 - Adenocarcinofibroma
- Limítrofes
 - Tumor cístico
 - Adenofibroma e cistoadenofibroma

- Benigno
 - Cistadenoma
 - Adenofibroma e cistoadenofibroma.

Tumores de células transicionais

- Neoplásica
 - Carcinoma de células transicionais
 - Tumor de Brenner maligno
- Limítrofes
 - Tumor de Brenner limítrofe
- Benigno
 - Tumor de Brenner.

Tumores de células escamosas

- Carcinoma de células escamosas
- Cisto epidermoide.

Tumores epiteliais mistos

- Neoplásica
- Limítrofes
- Benigno.

Indiferenciado

Prevenção primária

O uso de contraceptivos orais pelo período de 5 anos está associado a 50% de diminuição no risco de câncer de ovário.[16] [21] No entanto, em geral não há medidas preventivas primárias verdadeiras para o câncer de ovário como existem para outras doenças, como a cardiopatia. A salpingo-ooforectomia redutora de risco atualmente é a forma mais efetiva de diminuir o risco de câncer de ovário em pacientes de alto risco com mutações BRCA1 ou BRCA2 que tenham completado a gestação.[22] A laqueadura tubária e a histerectomia estão associadas à diminuição do risco de câncer de ovário. Contudo, essas operações só devem ser feitas por razões clínicas válidas, e não por seu efeito sobre o risco de câncer de ovário.

Com base em dados que implicam a extremidade fimbriada das tubas uterinas como a fonte do câncer de ovário seroso, a Society of Gynecologic Oncology recomendou que os médicos discutam a salpingectomia para todas as pacientes submetidas a histerectomia ou que desejem esterilização cirúrgica permanente.[23]

Rastreamento

População assintomática

Não há rastreamento recomendado para câncer de ovário na população geral. Uma história familiar cuidadosa pode identificar pacientes com aumento do risco, mas não há rastreamento rotineiro no momento. Adicionalmente, o American College of Physicians recomendou não executar exames físicos de rastreamento pélvico em não gestantes assintomáticas.[41] Até o momento, a maioria dos ensaios de rastreamento usando CA-125 ou ultrassonografia transvaginal para detectar doença inicial foi insuficiente e demonstrou altas taxas de falso-positivo, causando cirurgia desnecessária em mulheres assintomáticas e incapacidade de diagnosticar a doença em estágio inicial.[42] [43] Os resultados do estudo UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) demonstraram que a combinação de ensaio de CA-125 e ultrassonografia melhorou a especificidade comparada à ultrassonografia isolada, mas a estratégia ideal de rastreamento ainda precisa ser determinada. Um estudo nos EUA de mais de 78,000 pacientes com idade de 55 a 74 anos detectou que o CA-125 e a ultrassonografia transvaginal não reduziram a mortalidade do câncer de ovário na população rastreada.[44]

Um estudo utilizando níveis seriados de CA-125 em pacientes menopausadas classificou as pacientes como risco baixo, intermediário ou alto com base no Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA).[45] Nesse estudo de mais de 4000 pacientes por 11 anos, a especificidade do algoritmo foi 99.9% e o valor preditivo positivo foi 40%. Embora sejam necessários mais dados para determinar se essa estratégia proporciona benefícios de sobrevida, esses resultados iniciais são encorajadores.[46]

O rastreamento em pacientes assintomáticas atualmente não é recomendado.[47] [48]

Rastreamento de alto risco

Mulheres com forte história familiar de câncer de mama e/ou ovário devem ser testadas para mutações de BRCA1 e BRCA2, bem como para mutações associadas a câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC). Existem evidências limitadas para dar suporte à efetividade do rastreamento dessas mulheres em alto risco; no entanto, grupos de especialistas recomendaram considerar a realização de ultrassonografias pélvicas com níveis de CA-125 concomitantes a cada 6 meses (diretrizes práticas da National Comprehensive Cancer Network [NCCN]). Atualmente, a salpingo-ooforectomia bilateral profilática e os contraceptivos orais continuam a ser os únicos meios de redução de risco nessa população.[49] [50] Se as pacientes recusarem esse procedimento, medições do nível de CA-125, exames pélvicos duas vezes ao ano e ultrassonografia transvaginal em intervalos desconhecidos são métodos potenciais de rastreamento. Infelizmente, a doença em estágio inicial é de difícil detecção e pode passar despercebida com essas técnicas. Portanto, é necessária uma discussão cautelosa entre a paciente e o médico para entender as limitações significativas desses testes, mesmo em populações de alto risco.[6] Uma metanálise confirmou uma relação inversa entre o uso de contracepção oral e o câncer de ovário em pacientes com mutações no BRCA1 e no BRCA2, com uma razão de chances de 0.58 (intervalo de confiança [IC] de 95%, 0.46-0.73).[51] Logo, contracepção oral deve ser considerada para pacientes com mutações no BRCA não submetidas a cirurgia redutora de risco.

Prevenção secundária

É recomendado exame pélvico anual para parentes de primeiro grau de paciente afetada. Mulheres com forte história familiar de câncer de mama e/ou ovário devem ser testadas para mutações de BRCA1 e BRCA2, bem como para mutações associadas a câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC). Evidências limitadas dão suporte ao rastreamento dessas mulheres em alto risco; no entanto, grupos de especialistas recomendaram considerar a realização de ultrassonografias pélvicas e níveis de CA-125 a cada 6 meses (diretrizes práticas da National Comprehensive Cancer Network [NCCN]). Atualmente, a salpingo-ooforectomia bilateral profilática[49] e os contraceptivos orais continuam a ser os únicos meios de redução de risco nessa população. Se as pacientes recusarem esse procedimento, medições do nível de CA-125, exames pélvicos duas vezes ao ano e ultrassonografia transvaginal em intervalos desconhecidos são métodos potenciais de rastreamento. Infelizmente, a doença em estágio inicial é de difícil detecção e pode passar despercebida com essas técnicas. Portanto, é necessária uma discussão cautelosa entre a paciente e o médico para entender as limitações significativas desses testes, mesmo em populações de alto risco.[6] Uma metanálise confirmou uma relação inversa entre o uso de contracepção oral e o câncer de ovário em pacientes com mutações no BRCA1 e no BRCA2, com uma razão de chances de 0.58 (intervalo de confiança [IC] de 95%, 0.46-0.73).[51] Logo, contracepção oral deve ser considerada para pacientes com mutações no BRCA não submetidas a cirurgia redutora de risco.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 61 anos apresenta história de 3 meses de agravamento progressivo de distensão abdominal e saciedade precoce. Ela procurou avaliação clínica há 2 meses e foi informada de que poderia ter síndrome do intestino irritável. No exame físico, a paciente não está em sofrimento agudo. Seu abdome é maciço à percussão e está distendido com sensibilidade mínima. Há uma onda de fluido. No exame pélvico, o colo uterino parece normal, mas está ligeiramente desviado para a direita. No exame bimanual e retovaginal, é palpável massa no anexo esquerdo se estendendo até o fundo de saco.

Outras apresentações

Ocasionalmente, o câncer de ovário pode se manifestar com dor abdominal aguda em decorrência de torção ovariana. As pacientes geralmente terão início agudo da dor na parte inferior do abdome associada a náuseas e êmese.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Sinais e sintomas

Se houver sintomas, muitas vezes serão vagos e inespecíficos. As pacientes com doença inicial geralmente são assintomáticas; portanto, a maioria das pacientes se apresenta em estágios avançados da doença.^[1] Os sintomas comuns são distensão abdominal, náuseas e êmese, saciedade precoce, dispepsia, aumento da circunferência abdominal, cólica abdominal ou alteração no hábito intestinal sugestiva de doença avançada. Em alguns casos, pacientes com doença no estágio inicial apresentam dor pélvica ou pressão por causa da presença de torção ovariana; contudo, a maioria das mulheres com doença no estágio inicial é assintomática.^[1] Como nenhum sintoma ou sinal é patognomônico, deve-se suspeitar de câncer de ovário com qualquer desses sintomas.^{[24] [25]}

Os achados físicos são variados e podem incluir ascite, derrame pleural, massa palpável no exame pélvico e distensão abdominal maciça à percussão. As pacientes podem parecer desnutridas se tiverem sintomas gastrointestinais significativos. Achados consistentes com ascite (por exemplo, onda de fluidos, maciez móvel) ou derrame pleural do lado direito (por exemplo, murmúrio vesicular diminuído ou presença de estertores) muitas vezes podem ser detectados. No exame pélvico, pode ser notada massa no anexo ou no espaço retovaginal. Qualquer mulher na pré-menopausa com ovário aumentado ou mulher menopausada com ovário palpável deve ser encaminhada para avaliação adicional a fim de descartar malignidade.

Exames por imagem

A ultrassonografia pélvica transvaginal é o método preferido para avaliar massas ovarianas suspeitas, fornecendo informações qualitativas e quantitativas valiosas para o manejo.^[26] Achados preocupantes incluem massas bilaterais, massas complexas com septações espessas ou nódulos tumorais sólidos e fluxo anormal ao Doppler.

[Fig-1]

Se forem detectados achados suspeitos, será recomendado encaminhamento a oncologista ginecológico.

A tomografia computadorizada (TC) é menos sensível que a ultrassonografia na avaliação de órgãos pélvicos; no entanto, quando houver suspeita de doença na parte superior do abdome, a TC do abdome e da pelve será mais útil.[27]

[Fig-2]

Em circunstâncias nas quais a ultrassonografia não possa caracterizar adequadamente a massa ovariana, a ressonância nuclear magnética (RNM) com gadolínio pode fornecer informações adicionais acerca do tamanho e das características do tumor. Embora a tomografia por emissão de pósitrons (PET) possa ser útil para distinção entre tumores de ovário benignos e malignos, não é considerada parte da conduta diagnóstica padrão para massas pélvicas ou anexiais.[28]

Histopatologia

Quando é detectada massa ovariana, a biópsia não é rotineiramente recomendada, pois pode disseminar células do tumor na cavidade peritoneal. A biópsia também é propensa a erros de amostragem e pode não ser diagnóstica. Se a ultrassonografia transvaginal demonstrar achados suspeitos, será necessária cirurgia (laparotomia ou possivelmente laparoscopia) para diagnóstico definitivo. Para pacientes na pré-menopausa, a cirurgia é frequentemente adiada por 2 a 3 ciclos menstruais a fim de observar se a lesão é funcional ou fisiológica. A cirurgia é necessária para estadiamento, diagnóstico histológico e citorredução do tumor. O estadiamento cirúrgico orienta o tratamento pós-operatório adicional, especialmente para doenças em estágio inicial.[29]

Avaliação laboratorial

Os níveis de CA-125 sérico tendem a estar elevados em >80% das mulheres com câncer de ovário avançado; contudo, esse exame não é suficientemente sensível ou específico como ferramenta para diagnóstico pré-operatório.[6] Numerosas doenças não cancerosas podem causar elevação do CA-125, como miomas uterinos, endometriose, doença inflamatória pélvica e apendicite. Em mulheres menopausadas, o nível elevado de CA-125 é mais preditivo de malignidade, mas de forma alguma é diagnóstico.[30] No pós-operatório, o nível de CA-125 é útil na avaliação da resposta clínica à quimioterapia e na detecção de qualquer recidiva de câncer de ovário.[1] O uso do CA-125 para vigilância e detecção de recidiva, no entanto, não demonstrou melhorar os desfechos das pacientes.[31]

Embora reconheçam suas limitações, os médicos, em sua maioria, verificam rotineiramente os níveis de CA-125 como parte da avaliação de massas anexiais, especialmente no pré-operatório. Em paciente menopausada, valor maior que 65 unidades/mL é quase diagnóstico de malignidade, com especificidade de 98%. Em pacientes na pré-menopausa, elevações entre 35 e 65 unidades/mL estão associadas com 50% a 60% de risco de câncer.

Em 2008, pesquisadores da Universidade de Yale publicaram seu trabalho sobre o exame "OvaSure", que mede 6 proteínas séricas diferentes, incluindo o CA-125. Apesar de identificar 95% das pacientes com câncer corretamente, esse exame não é recomendado atualmente para uso de rotina na prática clínica. A Society of Gynecologic Oncology recomenda pesquisas adicionais para validar a efetividade do exame antes de oferecê-lo a pacientes fora das circunstâncias favoráveis dos ensaios clínicos.[32]

Outro ensaio, o OVA1, demonstrou ter melhorado a sensibilidade e o valor preditivo negativo comparado com o teste de CA-125 em conjunto com a avaliação médica. No entanto, o ensaio OVA1 teve taxa mais

alta de falsos-positivos comparado ao CA-125.[33] Esse exame não deve ser usado como ferramenta de rastreamento. Em vez disso, pode ser usado como parte da investigação de massa pélvica quando a cirurgia já estiver planejada.

Fatores de risco

Fortes

mutação do gene BRCA1

- O gene 1 de câncer de mama e de ovário (BRCA1) é um gene supressor de tumor envolvido no reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA), localizado no cromossomo 17q. Tanto o BRCA1 quanto o gene 2 de câncer de mama e de ovário (BRCA2) são hereditários de forma autossômica dominante. Os cânceres relacionados ao BRCA resultam de mutações das linhas germinativas em um alelo e mutação posterior no outro alelo (hipótese de 2 acessos).[13] Mulheres com mutação hereditária do BRCA1 têm estimativa de risco ao longo da vida de 28% a 44% para câncer de ovário aos 70 anos de idade.[7] [14]

mutação do gene BRCA2

- Mulheres com mutação das linhas germinativas do gene BRCA2, localizado no cromossomo 13q, têm estimativa de 27% de risco ao longo da vida de evoluir para câncer de ovário.[7] [14]

idade mais avançada

- A incidência de câncer de ovário aumenta com a idade e tem seu pico na oitava década.[1]

história familiar de câncer de ovário

- Com base nos dados do programa Surveillance, Epidemiology, and End Results dos EUA, mulheres com uma parente de primeiro grau afetada por câncer de ovário têm 5% de probabilidade ao longo da vida de desenvolver câncer de ovário. Ele aumenta para 7% com 2 parentes de primeiro grau afetados,[15] em contraste com risco ao longo da vida estimado de 1.6% para mulheres sem história familiar de câncer de ovário.

história familiar de câncer de mama

- História familiar forte de câncer de mama, especialmente pré-menopausa, pode algumas vezes estar associada a mutações no BRCA1 ou no BRCA2. O risco ao longo da vida de câncer de ovário com mutação no BRCA1 tem estimativa de até 44%, e até 27% com mutação no BRCA2.[7]

nunca usou pílula contraceptiva oral (PCO)

- Existe uma relação inversa entre o uso de PCO e o risco de câncer de ovário. O uso de PCO está associado à diminuição do risco de evoluir para câncer de ovário; o uso de PCO por 5 anos resulta em diminuição de 50% do risco de câncer de ovário.[16] A diminuição do número de ciclos ovulatórios reduz o risco.

síndrome de Lynch II

- A síndrome de Lynch II é caracterizada por mutação hereditária nos genes de reparo de erro de pareamento do DNA, com câncer de cólon sem polipose hereditário (HNPCC) como manifestação predominante. A malignidade ginecológica mais comum associada ao HNPCC é o câncer de endométrio, mas o câncer de ovário também é observado em associação com essa síndrome.

Existe risco associado ao longo da vida de 12% de câncer de ovário em pacientes com síndrome de Lynch.[8]

Fracos

nuliparidade

- As chances de evoluir para câncer de ovário diminuem conforme a paridade aumenta.[17] O mecanismo protetor conferido pela gravidez está relacionado à hipótese de "ovulação incessante" do câncer de ovário. Nesse modelo, o trauma da ovulação é um fator putativo no desenvolvimento do câncer de ovário. A estimulação hormonal repetida do epitélio ovariano e a ovulação continuada no estado nulíparo são consideradas causadoras de transformação maligna.[18]

obesidade

- Existe possível relação entre o índice de massa corporal e o risco de câncer de ovário. A obesidade pode aumentar o risco de câncer de ovário.[19]

terapia hormonal

- Terapia hormonal na menopausa é outro fator associado ao aumento do risco de cânceres de ovário seroso e endometriode. Em uma análise, o risco foi aumentado mesmo com <5 anos de uso (risco relativo [RR] 1.43, $p < 0.0001$). Em termos práticos, no entanto, isso se traduz em 1 câncer de ovário adicional por 1000 usuários e uma estimativa de 1 morte por 1700 usuários.[20]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem avanço da idade, história familiar de câncer de ovário e/ou câncer de mama, nunca ter usado pílula contraceptiva oral (PCO) e mutações no BRCA1 e no BRCA2.

massa pélvica (comum)

- Massa anexial palpável no exame físico pode ser observada em pacientes com câncer de ovário. A omissão de exame pélvico na primeira avaliação dos sintomas de câncer de ovário está associada a atraso no diagnóstico.[24]
- Pode haver massa pélvica fixa no exame físico com nodularidade ao longo do septo retovaginal no câncer de ovário.

Outros fatores de diagnóstico

sintomas gastrointestinais (comum)

- Às vezes, os sintomas manifestos de câncer de ovário não são ginecológicos, mas gastrointestinais, como distensão abdominal, náuseas, dispepsia, saciedade precoce, diarreia e constipação.
- Além disso, é comum urgência urinária.[25]
- Cerca de 95% das mulheres têm sintomas gastrointestinais vagos que se relacionam com o câncer de ovário; esses sintomas são preocupantes, ainda que inespecíficos.[24]

duração dos sintomas >3 meses (comum)

- Cerca de 75% das pacientes têm sintomas gastrointestinais inespecíficos presentes por ao menos 3 meses.[24]

ascite (comum)

- Evidenciada por onda de fluidos ou macicez móvel, está associada a doença em estágio avançado. Suspeita-se de ascite pelos sintomas clínicos, como aumento da circunferência abdominal, ou pelos resultados da ultrassonografia.[18]

distensão abdominal (comum)

- Pode ocorrer a partir da presença de grande massa ovariana, ascite de grande volume ou bolo omental. No exame físico, há macicez à percussão.

derrame pleural (incomum)

- Quando presente no diagnóstico do câncer de ovário, o derrame pleural sugere doença em estágio avançado. A fim de ser diagnosticado com câncer de ovário de estágio IV, a citologia do derrame pleural precisa conter células malignas.[34]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
ultrassonografia pélvica <ul style="list-style-type: none"> • Quando for detectada massa pélvica no exame físico, a ultrassonografia transvaginal será a modalidade de exame de imagem preferida. Além disso, a ultrassonografia pode caracterizar a massa (por exemplo, sólida, cística, complexa) e o fluxo Doppler também pode ser avaliado. [Fig-3] • Os cânceres de ovário tendem a ter fluxo aumentado ao Doppler.[35] • As massas suspeitas na ultrassonografia geralmente são sólidas ou complexas (císticas e sólidas), septadas e multiloculadas, e demonstram fluxo sanguíneo alto. • A sensibilidade e a especificidade são variáveis para esse exame. 	presença de massa sólida, complexa, septada, multiloculada; fluxo sanguíneo alto
Tomografia computadorizada (TC) <ul style="list-style-type: none"> • Se houver suspeita de doença na parte superior do abdome no exame físico, a TC pode avaliar a presença desses achados típicos de doença avançada. • A sensibilidade e a especificidade são variáveis para esse exame. 	espessamento peritoneal, linfonodos aumentados, ascite, espessamento omental, metástases hepáticas

Exame	Resultado
<p>CA-125</p> <ul style="list-style-type: none"> Em pacientes com doença em estágio avançado, >80% dos níveis de CA-125 estão elevados; no entanto, o exame não é diagnóstico, pois o marcador pode estar elevado como resultado de inúmeras condições não malignas (por exemplo, endometriose, miomas uterinos, gravidez e cistos ovarianos) e malignas (por exemplo, câncer pancreático, de mama, de pulmão, gástrico e de cólon).^[6] Os valores normais são observados em aproximadamente metade dos cânceres de ovário em estágio inicial.^[18] Na avaliação pré-operatória de cisto ovariano complexo, os níveis de CA-125 são rotineiramente empregados, mas a cirurgia e a histopatologia, em última análise, são necessárias para o diagnóstico. Em paciente menopausada, valor maior que 65 unidades/mL é quase diagnóstico de malignidade, com especificidade de 98%. Em pacientes na pré-menopausa, elevações entre 35 e 65 unidades/mL estão associadas com 50% a 60% de risco de câncer. Em qualquer paciente menopausada com nível elevado de CA-125, é recomendada consulta com oncologista ginecológico.^{[36] [37]} Os níveis de CA-125 são mais úteis após o diagnóstico histológico do câncer de ovário. O CA-125 pode ser acompanhado para avaliar a recorrência da doença, bem como a resposta ao tratamento.^[38] O uso do CA-125 para vigilância e detecção de recidiva, no entanto, não demonstrou melhorar os desfechos das pacientes.^[31] A sensibilidade é alta e a especificidade é baixa para esse exame. 	>35 unidades/mL
<p>histopatologia</p> <ul style="list-style-type: none"> Por fim, o diagnóstico de câncer de ovário é baseado na histopatologia, que é o exame definitivo.^[18] ^[Fig-4] <p>Geralmente, a extirpação cirúrgica do ovário afetado é necessária (e não a biópsia), ou a paracentese ou toracocentese do fluido peritoneal/pleural.^[1] A biópsia eleva o risco de derramamento de células cancerosas na cavidade abdominal. Assim, a presença de massa ovariana complexa deve justificar o encaminhamento a oncologista ginecológico antes da avaliação cirúrgica.</p>	crescimento destrutivo infiltrante mais bem demonstrado por grupos de células desorganizadas, geralmente com desmoplasia

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<p>tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou PET-CT integrada</p> <ul style="list-style-type: none"> Embora não faça parte da investigação de rotina, a PET ou a PET-CT integrada pode ajudar a distinguir entre tumores benignos e malignos com base nos SUV.^[28] 	alta captação de valores padronizados de captação (SUV) em lesões anormais

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome do intestino irritável (SII)	<ul style="list-style-type: none"> • Historicamente, é difícil distinguir o câncer de ovário da SII. • O exame físico revelando massa pélvica deve levantar suspeita de processo não gastrointestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Como não há biomarcador de doença para a SII, o diagnóstico é feito com os critérios de Roma, definidos como ao menos 3 meses de dor ou desconforto abdominal associado aos movimentos intestinais; frequência, forma ou passagem alterada das fezes; passagem de muco; e distensão abdominal.
Metástases no ovário	<ul style="list-style-type: none"> • Mais de 50% das metástases no ovário são oriundas do trato gastrointestinal (tumores de Krukenberg). Aproximadamente 4% das mulheres com malignidades gastrointestinais têm metástase no ovário. O câncer de mama é outra malignidade que pode metastizar para o ovário. Em geral, a metástase nos ovários tende a ser sólida e não está associada à ascite.[39] 	<ul style="list-style-type: none"> • Os exames de imagem podem não diferenciar entre locais de órgãos primários. • A colonoscopia e/ou a endoscopia alta podem ser usadas para diagnosticar câncer que se origine no trato gastrointestinal. • Marcadores tumorais adicionais (CEA, CA 19-9, CA 27-29) devem ser considerados conforme indicado clinicamente. • A histopatologia geralmente é o exame de distinção.
Endometriose	<ul style="list-style-type: none"> • A endometriose ocorre em mulheres na pré-menopausa, diferentemente do câncer de ovário, que ocorre em pacientes mais velhas. • A dor pélvica é sintoma comum tanto para o câncer de ovário quanto para a endometriose e, portanto, não é útil para distinguir as 2 doenças. • Aproximadamente 50% dos carcinomas ovarianos de células claras estão associados à endometriose. A natureza exata dessa relação não é clara.[1] 	<ul style="list-style-type: none"> • O exame mais sensível e específico para o diagnóstico de endometriose, assim como para o de câncer de ovário epitelial, é a histopatologia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença diverticular	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser assintomática e o processo é observado como achado incidental na colonoscopia ou no enema de bário. • Um episódio agudo de diverticulite pode estar associado a febre, leucocitose e dor no quadrante inferior esquerdo.[40] 	<ul style="list-style-type: none"> • O enema de bário ou a colonoscopia podem ser usados para diagnosticar a doença diverticular. • Quando há inflamação ativa, a tomografia computadorizada (TC) pode demonstrar inflamação (observada como estriações) no cólon sigmoide.
Síndrome de Meigs	<ul style="list-style-type: none"> • Observada principalmente em mulheres mais velhas, a tríade de ascite, hidrotórax e tumor ovariano benigno abrange a síndrome de Meigs. • Os sinais e sintomas incluem taquipneia, taquicardia e diminuição do murmúrio vesicular geralmente no lado direito. 	<ul style="list-style-type: none"> • As investigações podem revelar massa pélvica, anormalidades eletrolíticas, prolongamento do tempo de protrombina e, algumas vezes, CA-125 elevado. • A radiografia torácica confirma o derrame pleural, com a ultrassonografia ou a TC apresentando massa sem metástase. • A toracocentese e a paracentese são negativas para células malignas.

Critérios de diagnóstico

Diretrizes de estadiamento da International Federation of Gynecology and Obstetrics[34]

Características do estágio:

- Estádio I - tumor confinado aos ovários
 - Estádio IA - tumor limitado a 1 ovário, cápsula intacta, sem tumor na superfície, lavados negativos
 - Estádio IB - o tumor envolve ambos os ovários, de resto, igual ao estágio IA
 - Estádio IC - tumor limitado a 1 ou ambos os ovários
 - Estádio IC1 - derramamento cirúrgico
 - Estádio IC2 - ruptura da cápsula antes da cirurgia ou tumor na superfície ovariana
 - Estádio IC3 - células malignas na ascite ou nos lavados peritoneais.

Nota: a dissecação de linfonodos é recomendada para estadiamento completo se a doença parecer estar confinada aos ovários ou à pelve.

- Estádio II - o tumor envolve 1 ou ambos os ovários com extensão pélvica (abaixo da borda pélvica) ou câncer peritoneal primário

- Estádio IIA - extensão e/ou implante no útero e/ou nas tubas uterinas
- Estádio IIB - extensão para outros tecidos intraperitoneais pélvicos.

Nota: a dissecação de linfonodos é recomendada para estadiamento completo se a doença parecer estar confinada aos ovários ou à pelve.

- Estádio III - o tumor envolve 1 ou ambos os ovários com disseminação citológica ou histologicamente confirmada para o peritônio fora da pelve e/ou metástase nos linfonodos retroperitoneais
 - Estádio IIIA - linfonodos retroperitoneais positivos e/ou metástase microscópica além da pelve
 - Estádio IIIA1 - apenas linfonodos retroperitoneais positivos (metástase IIIA1 [i] ≤ 10 mm; metástase IIIA2 [ii] > 10 mm)
 - Estádio IIIA2 - envolvimento do peritônio microscópico e extrapélvico (acima da borda) \pm linfonodos retroperitoneais positivos
 - Estádio IIIB - metástase peritoneal extrapélvica macroscópica ≤ 2 cm \pm linfonodos retroperitoneais positivos, inclui extensão para a cápsula do fígado/baço
 - Estádio IIIC - metástase peritoneal extrapélvica macroscópica > 2 cm \pm linfonodos retroperitoneais positivos, inclui extensão para a cápsula do fígado/baço

Nota: para os estádios IIIA e IIIB, as medições dos tumores devem ser feitas antes do procedimento de citorredução para fins de estadiamento.

- Estádio IV - metástase distante excluindo metástase peritoneal
 - Estádio IVA - derrames pleurais com citologia positiva
 - Estádio IVB - metástase hepática e/ou parenquimal esplênica, metástase nos órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal).

Outras recomendações importantes são as seguintes:

- O tipo histológico, incluindo a graduação, deve ser designado no estadiamento
- O local primário (ovário, tubas uterinas ou peritônio) deve ser designado quando for possível
- Tumores que possam de outra forma se qualificar para o estágio I, mas envolvam adesões densas que justifiquem a passagem para o estágio II se for histologicamente demonstrado que as células tumorosas estão presentes nas adesões.

Graus de tumor da International Federation of Gynecology and Obstetrics[34]

Grau 1: $< 5\%$ de crescimento de tumor sólido

Grau 2: $> 5\%$ de crescimento de tumor sólido

Grau 3: $> 50\%$ de crescimento de tumor sólido

Graus de classificação de tumor do Gynecological Oncology Group

Grau 1: bem diferenciado

Grau 2: moderadamente diferenciado

Grau 3: pouco diferenciado

Nota: o sistema de graduação do Gynecological Oncology Group (GOG) é baseado na histologia tumoral. As diferentes diretrizes são aplicadas dependendo de o tumor ser seroso, endometriode, mucinoso, de Brenner, de células transicionais, misto ou de células pequenas. Os carcinomas de células claras não são classificados de acordo com o GOG.

Abordagem passo a passo do tratamento

As bases do manejo do câncer de ovário são a cirurgia e a quimioterapia. O manejo é baseado no estágio tumoral (I a IV) e/ou no seu grau (1 a 3). A abordagem padrão é tentativa de citorredução cirúrgica máxima seguida de quimioterapia adjuvante. Para pacientes não consideradas candidatas à cirurgia ou nas quais haja preocupação com a incapacidade de conseguir citorredução completa, a quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia de citorredução é alternativa razoável. Isso é apoiado por um estudo da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) no qual pacientes com doença de estágio IIIC e estágio IV foram randomizadas para quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia, ou cirurgia padrão e então quimioterapia. A quimioterapia neoadjuvante não foi inferior à cirurgia primária nesse grupo de pacientes.[52]

O objetivo da cirurgia é a remoção de todos os depósitos tumorais macroscópicos (citorredução completa). O estadiamento cirúrgico intraoperatório também é realizado e é etapa necessária para a decisão sobre as opções de tratamento. Se a histologia intraoperatória confirmar a presença de carcinoma ovariano, serão indicados estadiamento cirúrgico e biópsias de estadiamento, pois até 30% das pacientes com câncer de ovário aparentemente em estágio inicial na verdade passarão para estágio superior com o estadiamento abrangente.[53] O estadiamento cirúrgico inclui histerectomia abdominal total, salpingo-ooforectomia bilateral, apendicectomia, omentectomia e dissecação de linfonodos pélvicos e para-aórticos. Quando for detectada doença avançada na exploração cirúrgica, será necessário esforço cirúrgico máximo para a citorredução de todos os depósitos tumorais.

[Fig-5]

A cirurgia de citorredução ocasionalmente pode envolver ressecção intestinal, do diafragma e esplenectomia. A morbidade dos procedimentos de citorredução radical, no entanto, é justificada pela melhora na sobrevida da paciente.1[C]Evidence Quando a citorredução completa não é possível, ainda há benefícios nela, desde que seja "ideal". Pacientes submetidas à citorredução tumoral "ideal", na qual nódulos tumorais residuais têm diâmetro ≤ 1 cm, apresentam melhora da sobrevida em comparação a pacientes que têm doença residual extensa na conclusão da cirurgia de citorredução primária.[54]

Acredita-se que a citorredução cirúrgica melhore a efetividade da quimioterapia pelos seguintes mecanismos:

- Massas tumorais grandes podem ter mais células na fase de repouso, tornando-as assim menos sensíveis à quimioterapia
- A citorredução também pode reduzir as células resistentes à quimioterapia, pois, de acordo com a hipótese de Goldie-Coldman, a resistência é diretamente proporcional à taxa de crescimento e ao número de células tumorais
- A quimioterapia poderia ter melhor penetração como resultado de suprimento aumentado de sangue em massas tumorais menores versus massas maiores com menor suprimento de sangue. O aumento no suprimento de sangue em massas tumorais menores é uma explicação potencial para o aumento na atividade da quimioterapia intraperitoneal (IP) comparada com a quimioterapia intravenosa tradicional.

A maioria das pacientes requer quimioterapia adjuvante após o estadiamento e a citorredução cirúrgicos. A quimioterapia adjuvante é empregada para erradicar quaisquer focos de câncer residuais microscópicos ou milimétricos após citorredução completa ou ideal.

Doença em estágio IA, IB ou grau 1 ou 2

Pacientes com doença de baixo risco em estágio inicial (por exemplo, estágio IA e estágio IB) e características tumorais favoráveis (por exemplo, grau 1 ou grau 2) não requerem quimioterapia adjuvante. No entanto, essas pacientes precisam ter sido submetidas a estadiamento cirúrgico apropriado incluindo omentectomia, dissecação de linfonodos (pélvicos e para-aórticos) e biópsias de estadiamento. Em um estudo de mulheres com câncer de ovário aparentemente em estágio inicial, 31% foram para estádios mais altos (a amostragem tecidual adicional passou uma paciente do estágio I ou II para o estágio III ou IV) quando encaminhadas a oncologista ginecológica.[53] Foi demonstrado que pacientes sob cuidados de oncologistas ginecológicos têm sobrevida melhorada. Para essas pacientes em estágio inicial e de baixo risco, a sobrevida não é melhorada com o uso de quimioterapia pós-operatória.[55] [56]

Doença em estágio IC ou estágio IA/IB com grau 3

Para pacientes com câncer de ovário em estágio inicial com alto risco de recorrência (estádio IC), ou características tumorais desfavoráveis (doença em estágio IA ou IB com grau 3), a quimioterapia adjuvante é necessária. Atualmente, paclitaxel e carboplatina são o esquema de combinação de escolha.[2][A]Evidence O Gynecological Oncology Group (GOG) publicou um ensaio randomizado de 3 versus 6 ciclos de paclitaxel e carboplatina para pacientes com doença em estágio inicial (estádio IA, grau 3; estágio IB, grau 3; estágio IC; estágio II; e histologia de células claras).[57] A taxa de recorrência de câncer de ovário em pacientes completando 6 ciclos de quimioterapia foi 24% menor comparada com a de pacientes recebendo apenas 3 ciclos de quimioterapia; no entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($P = 0.18$). Seis ciclos de quimioterapia, entretanto, foram associados a mais toxicidade (neurotoxicidade, anemia e granulocitopenia). Como o estudo do GOG foi desenhado para detectar diminuição de 50% no risco de recorrência, o significado estatístico não foi determinado entre 3 e 6 ciclos de quimioterapia. Para pacientes alérgicas ao paclitaxel, a combinação de carboplatina e docetaxel é uma alternativa adequada.[58] Além disso, pacientes com doença de estágio II agora são tratadas sob o paradigma de câncer em estágio avançado. A decisão de tratar com 6 versus 3 ciclos de quimioterapia é tomada pelo médico e pela paciente, reconhecendo as limitações do estudo do GOG.

Estádio II, III e IV (citorredução completa ou ideal)

Para diagnóstico, as pacientes são submetidas a histologia intraoperatória para confirmar a presença de carcinoma ovariano. O estadiamento cirúrgico inclui histerectomia abdominal total, salpingo-ooforectomia bilateral, apendicectomia, omentectomia, dissecação de linfonodos pélvicos e para-aórticos e biópsias de estadiamento.

Na maioria das pacientes, a abordagem preferida é cirurgia seguida de quimioterapia. Para pacientes não candidatas à cirurgia, a quimioterapia neoadjuvante deve ser considerada. O objetivo da quimioterapia neoadjuvante é diminuir o volume da doença presente e dar tempo à otimização das comorbidades clínicas subjacentes da paciente.[59] [60]

Quando for detectada doença avançada na exploração cirúrgica, será necessário esforço cirúrgico máximo para a citorredução de todos os depósitos tumorais. Embora os dados que dão suporte à citorredução máxima sejam em grande parte retrospectivos, o padrão atual de cuidados é uma tentativa de alcançar citorredução completa (R0).

[Fig-5]

1[C]Evidence A cirurgia de citorredução ocasionalmente pode envolver ressecção intestinal, do diafragma e esplenectomia. Embora a cirurgia de citorredução extensa esteja associada a aumento do risco cirúrgico, esse risco é contrabalançado pela melhora significativa na sobrevida da paciente.^[61]

Para pacientes com doença de estágio II, III e IV que sejam submetidas à cirurgia de citorredução completa ou ideal (nenhum nódulo tumoral >1 cm na conclusão da cirurgia), é recomendada quimioterapia IP com cisplatina e paclitaxel. Pacientes com boa capacidade funcional devem ser cuidadosamente selecionadas para a terapia IP.^[62] Quando as pacientes submetidas à citorredução completa ou ideal não são candidatas para a quimioterapia IP, é recomendado tratamento com terapia intravenosa convencional.

O GOG concluiu 3 ensaios clínicos randomizados de quimioterapia IP versus intravenosa para câncer de ovário em estágio avançado. Em todos os 3 ensaios clínicos, foi observada vantagem de sobrevida com a terapia IP comparada à terapia intravenosa.^{[63] [64] [65] [66]} Embora pacientes com doença de estágio IV não tenham sido incluídas nesses estudos, as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network agora incluem pacientes com doença de estágio IV como candidatas à terapia IP desde que a citorredução seja completa ou ideal.^{[67] [62] [63]}

Com a publicação de um ensaio clínico de 2006 comparando a administração IP versus intravenosa de quimioterapia com base na cisplatina,^[63] o National Cancer Institute emitiu alerta clínico recomendando a consideração da quimioterapia IP para pacientes submetidas à citorredução cirúrgica ideal. Como os estudos usaram diferentes regimes quimioterápicos, o National Cancer Institute (NCI) não especificou um regime. Em vez disso, a recomendação é tratar com cisplatina IP a 100 mg/m² associada à terapia com taxano (seja intravenosa ou IP).^[68]

O regime usado no ensaio de 2006 consistiu em paclitaxel intravenoso, cisplatina IP e paclitaxel IP, e serve como base para os protocolos de tratamento da maioria dos centros de câncer.^[63]

Estádio II, III ou IV com citorredução subideal

Na maioria das pacientes, a abordagem preferida é cirurgia seguida de quimioterapia. Para pacientes não candidatas à cirurgia, a quimioterapia neoadjuvante deve ser considerada. O objetivo da quimioterapia neoadjuvante é diminuir o volume da doença presente e dar tempo à otimização das comorbidades clínicas subjacentes da paciente.^{[59] [60]}

Para pacientes que sejam submetidas à cirurgia de citorredução aquém do ideal (doença residual extensa após a cirurgia primária) para estágio III, ou para pacientes com doença de estágio IV, o padrão atual de cuidados é tratamento com paclitaxel e carboplatina por 6 a 8 ciclos.^{2[A]Evidence} O GOG concluiu ensaio clínico de 5 braços de diferentes regimes quimioterápicos com base em platina, mas nenhum foi superior a paclitaxel e carboplatina, que continua a ser o padrão atual para a terapia intravenosa.^[69] Para pacientes alérgicas ao paclitaxel, a combinação de carboplatina e docetaxel é uma alternativa adequada.^[58]

Uma questão não resolvida quanto à doença em estágio avançado é o papel da quimioterapia de manutenção, atualmente sendo estudada pelo GOG em ensaio clínico randomizado, o Protocolo 212 do GOG. Esse ensaio de fase III da quimioterapia de manutenção está comparando ciclos de 12 meses de paclitaxel ou xyotax como agente único versus ausência de tratamento até recidiva documentada. A população do estudo inclui mulheres com câncer de ovário ou peritoneal primário avançados que tenham resposta clínica completa à quimioterapia primária com platina/taxano. Em um estudo prévio do GOG, foi demonstrado que a quimioterapia de manutenção com paclitaxel melhora a sobrevida livre

de progressão, mas não necessariamente a sobrevida global.[70] Dois estudos de bevacizumabe como terapia de manutenção também demonstraram melhora na sobrevida livre de progressão, mas não na sobrevida global. No estudo do Gynecological Oncology Group (GOG) do bevacizumabe de manutenção, a sobrevida livre de progressão foi de 14.1 meses para as pacientes que receberam bevacizumabe durante a quimioterapia inicial e como manutenção versus 10.3 meses para as pacientes que não o receberam.[71] Um estudo europeu similar (ICON-7) também detectou melhora na sobrevida livre de progressão com a manutenção com bevacizumabe, porém, com dose menor que a estudada pelo GOG.[72]

Papel da terapia de dose densa na doença avançada

O uso de dose densa semanal de paclitaxel associado a carboplatina é opção aceitável de tratamento para pacientes com doença em estágio avançado. Um ensaio clínico randomizado do Gynecologic Oncology Group (GOG) japonês demonstrou melhora na sobrevida livre de progressão com o esquema de dose densa (27.9 com dose densa versus 17.1 meses com a convencional). Além disso, a sobrevida global em 3 anos foi de 72.1% para o grupo com paclitaxel de dose densa comparada a 65.1% para o grupo com paclitaxel-carboplatina convencional.[73] Os resultados em longo prazo desse estudo foram publicados, e a sobrevida global mediana foi 100.5 meses no grupo com tratamento de dose densa versus 62.2 meses no grupo com tratamento convencional.[74] É importante observar que, no ensaio GOG japonês, pacientes com respostas completas ou parciais receberam um total de 9 ciclos de quimioterapia, comparada com os 6 tratamentos geralmente aplicados nos EUA. O GOG está conduzindo estudo similar em pacientes com doença avançada e status de citorredução subideal (protocolo 262 do GOG).

Doença recorrente sensível à platina

Pacientes sensíveis à platina são definidas como as que têm intervalo livre de tratamento maior que 6 meses depois de conseguir resposta completa após a conclusão da terapia de primeira linha. Para pacientes com câncer de ovário recorrente que sejam sensíveis à platina, a repetição de tratamento com esquema baseado em platina é a terapia de primeira escolha. A terapia combinada com carboplatina associada à doxorrubicina lipossomal, carboplatina associada ao paclitaxel ou carboplatina associada à gencitabina é muitas vezes considerada para pacientes com doença recorrente sensível à platina e status funcional adequado. A carboplatina associada à doxorrubicina lipossomal foi comparada com a carboplatina associada ao paclitaxel em pacientes com câncer de ovário recidivado sensível à platina. Nesse estudo randomizado de fase III, a carboplatina associada à doxorrubicina lipossomal teve sobrevida livre de progressão superior comparada com carboplatina-paclitaxel (11.3 meses com carboplatina associada à doxorrubicina lipossomal versus 9.4 meses com carboplatina associada ao paclitaxel).[75] Tampouco houve diferença significativa na sobrevida global entre os braços de tratamento.[76] Demonstrou-se que a terapia combinada na doença sensível à platina melhora a sobrevida livre de progressão.[77]

As indicações para tratamento de câncer de ovário recorrente são baseadas nos sintomas da paciente, no exame físico, nos dados laboratoriais e nos resultados dos exames de imagem. Os sintomas podem incluir queixas gastrointestinais, como dor, náuseas e êmese, ou, em casos mais graves, obstrução intestinal. Frequentemente, o nível de CA-125 se elevará antes de a paciente desenvolver sintomas ou antes de haver evidências da doença nos exames de imagem. Nesse caso, a observação é uma estratégia aceitável.[1]

Em pacientes que tenham alcançado intervalo livre de tratamento de ao menos 6 meses (preferível de 12 meses), é necessário considerar a repetição da citorredução cirúrgica. Embora não haja dados de ensaios clínicos randomizados para determinar se essa prática melhora a sobrevida global, ela é muitas vezes empregada para pacientes com status funcional excelente e doença que esteja limitada à cavidade pélvica abdominal. A cirurgia de citorredução secundária atualmente está sendo estudada de forma randomizada tanto na Europa (AGO-Ovarian Cancer Study Group), com o protocolo "DESKTOP III", quanto nos EUA (Protocolo 213 do GOG).

Por fim, o tratamento é iniciado com o desenvolvimento dos sintomas da paciente, sendo o objetivo da terapia amenizar os sintomas e possivelmente estender a sobrevida. Como a cura em longo prazo não é objetivo realista da terapia, os benefícios precisam ser ponderados em relação aos seus efeitos adversos. Em geral, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global diminuem progressivamente com cada linha de terapia, como seria esperado.[78]

Câncer de ovário resistente à platina

Para pacientes com câncer de ovário resistente à platina (definido como intervalo livre de tratamento de <6 meses após a terapia de primeira linha) ou câncer de ovário refratário à platina (pacientes que evoluem durante a terapia inicial), a resposta à quimioterapia é baixa. Portanto, o tratamento do câncer de ovário recorrente é considerado paliativo, e a facilidade da administração do medicamento, o cronograma de dosagem, os efeitos adversos previstos e o status funcional da paciente devem ser considerados. Além disso, o momento ideal para o início da terapia é variável e depende dos sintomas da paciente, dos achados do exame físico e dos dados laboratoriais e dos exames de imagem.

No geral, não existe padrão universal para o tratamento de câncer de ovário resistente à platina, assim, qualquer dos agentes a seguir são opções razoáveis; no entanto, a seleção deve estar baseada nos fatores da paciente (por exemplo, status funcional, reserva de medula óssea, qualidade de vida). As opções incluem doxorrubicina lipossomal, topotecana, gencitabina, paclitaxel, bevacizumabe, pemetrexede e etoposídeo. Tamoxifeno e outros antiestrogênicos também podem ser considerados para pacientes com doença resistente à platina.[79] No caso de câncer de ovário recorrente, o tratamento é mantido até que ocorra resposta completa, evolução da doença ou toxicidade indevida.

Demonstrou-se que bevacizumabe associado a quimioterapia melhora as taxas de sobrevida livre de progressão e de resposta objetiva em pacientes com câncer de ovário resistente à platina.[80] Nesse estudo, as pacientes foram tratadas com paclitaxel, topotecana ou doxorrubicina lipossomal (conforme decidido pelo investigador) e depois randomizadas para quimioterapia isolada ou quimioterapia com bevacizumabe. As pacientes que receberam quimioterapia associada a bevacizumabe apresentaram 6.7 meses de sobrevida livre de progressão em comparação com 3.4 meses para pacientes tratadas com quimioterapia isolada. Com base nesses dados, o Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da European Medicine Agency adotou uma nova indicação para bevacizumabe em combinação com paclitaxel, topotecana ou doxorrubicina lipossomal para o tratamento de pacientes adultas com câncer de ovário epitelial recorrente resistente à platina que receberam no máximo dois regimes prévios de quimioterapia e que não receberam regimes prévios de terapia com bevacizumabe ou com outros inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) ou agentes contra o receptor do VEGF.

Tumores com mutações no BRCA1 ou BRCA2

Os inibidores da poli adenosina difosfato (ADP)-ribose polimerase (PARP) atuam interferindo no reparo do DNA em células cancerosas com genes BRCA aberrantes.[81] Um ensaio clínico controlado por placebo de olaparibe oral detectou melhora na sobrevida livre de progressão em pacientes com

carcinoma ovariano seroso de alto grau recidivante e sensível à platina.[82] Náuseas, fadiga e êmese são mais comuns nas pacientes recebendo olaparibe, mas geralmente só com toxicidade de grau 1 ou 2. Tumores com mutações no BRCA1 ou no BRCA2 podem ser mais sensíveis aos inibidores da PARP.

O olaparibe foi aprovado pela European Medicines Agency (EMA) para mulheres com câncer de ovário recidivante com mutações em um dos dois genes BRCA e que responderam à quimioterapia à base de platina, e pela Food And Drug Administration (FDA) dos EUA para tratar mulheres com mutações no BRCA1 ou BRCA2 com câncer ovariano avançado que receberam 3 ou mais acessos prévios de quimioterapia. A aprovação da FDA foi baseada, em parte, nos resultados de um estudo de fase II multicêntrico de pacientes com mutações no gene BRCA1 ou BRCA2 germinativos com cânceres de ovário, mama, pâncreas ou outros.[83] A taxa de resposta para os 193 pacientes no estudo com câncer de ovário foi de 31% (intervalo de confiança [IC] de 95% 24.6 a 38.1).

O olaparibe também demonstrou melhorar a sobrevida livre de progressão para pacientes com doença sensível à platina quando usado em combinação com quimioterapia e, então, como terapia de manutenção.[84] Em um estudo de fase II randomizado de mulheres com ou sem mutações no BRCA deletérias, pacientes foram tratados com paclitaxel e carboplatina versus paclitaxel e carboplatina associada ao olaparibe seguido por terapia de manutenção com olaparibe. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 12.2 meses para o grupo tratado com olaparibe comparado com 9.6 meses para o grupo tratado somente com quimioterapia. Apesar desses resultados, o olaparibe não é aprovado pela FDA para esse grupo de pacientes no momento atual. Outros inibidores da poli ADP-ribose polimerase (PARP) sendo estudados incluem rucaparibe and veliparibe.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
inicial: estágio IA/IB ou grau 1 ou 2	
1a	estadiamento cirúrgico abrangente
inicial: doença em estágio IC ou IA/IB com grau 3	
1a	estadiamento cirúrgico abrangente e quimioterapia
avançado: estágio II, III e IV (citorredução completa ou ideal)	
1a	quimioterapia intravenosa e intraperitoneal
avançado: estágio II, III ou IV (citorredução subideal)	
1a	quimioterapia intravenosa

Em curso		(resumo)
doença recorrente sensível à platina		
	1a	quimioterapia baseada em platina
	2a	olaparibe
	2a	repetição da citorredução cirúrgica
doença recorrente resistente à platina		
	1a	esquema monoterápico de quimioterapia
	1a	bevacizumabe associado a quimioterapia

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

inicial: estágio IA/IB ou grau 1 ou 2

1a estadiamento cirúrgico abrangente

Opções primárias

» cirurgia com estadiamento

» Pacientes com doença de baixo risco em estágio inicial (por exemplo, estágio IA e estágio IB) e características tumorais favoráveis (por exemplo, grau 1 ou grau 2) não requerem quimioterapia adjuvante. No entanto, essas pacientes precisam ter sido submetidas a estadiamento cirúrgico apropriado incluindo omentectomia, dissecação de linfonodos (pélvicos e para-aórticos) e biópsias de estadiamento. Para essas pacientes em estágio inicial e de baixo risco, a sobrevida não é melhorada com o uso de quimioterapia pós-operatória.^[55]

inicial: doença em estágio IC ou IA/IB com grau 3

1a estadiamento cirúrgico abrangente e quimioterapia

Opções primárias

» cirurgia com estadiamento

--E--

» carboplatina

--E--

» paclitaxel

-ou-

» docetaxel

» Para pacientes com câncer de ovário em estágio inicial com alto risco de recorrência (estádio IC), ou características tumorais desfavoráveis (doença em estágio IA ou IB com grau 3), a quimioterapia adjuvante é necessária. Se a histologia intraoperatória confirmar a presença de carcinoma ovariano, serão indicados estadiamento cirúrgico incluindo histerectomia abdominal total, salpingo-ooforectomia bilateral, apendicectomia, omentectomia, dissecação de linfonodos pélvicos e para-aórticos e biópsias de estadiamento.

Agudo

» Atualmente, paclitaxel e carboplatina são o esquema de combinação de escolha.[57] 2[A]Evidence Para pacientes alérgicas ao paclitaxel, a combinação de carboplatina e docetaxel é uma alternativa adequada.[58] Uma estratégia de tratamento razoável é planejar 3 ciclos de quimioterapia e avaliar os efeitos adversos e a toxicidade apresentados pela paciente. Se a paciente tiver tolerado bem a quimioterapia, poderão ser considerados mais 3 ciclos de tratamento.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**avanzado: estágio II, III e IV
(citorredução completa ou ideal)**

1a quimioterapia intravenosa e intraperitoneal

Opções primárias

» paclitaxel

-e-

» cisplatina

OU

» paclitaxel

-e-

» carboplatina

» Quando for detectada doença avançada na exploração cirúrgica, será necessário esforço cirúrgico máximo para a citorredução de todos os depósitos tumorais. Embora os dados que dão suporte à citorredução máxima sejam em grande parte retrospectivos por natureza, o padrão atual de cuidados é uma tentativa de alcançar citorredução completa.

[Fig-5]

1[C]Evidence A cirurgia de citorredução ocasionalmente pode envolver ressecção intestinal, do diafragma e esplenectomia.

» Para pacientes com doença em estágio II ou III que sejam submetidas à cirurgia de citorredução ideal (nenhum nódulo tumoral >1 cm na conclusão da cirurgia), é recomendada quimioterapia intraperitoneal (IP) com carboplatina e paclitaxel. Pacientes com boa capacidade funcional devem ser cuidadosamente selecionadas para a terapia IP.[62]

Agudo

» Na maioria das pacientes, a abordagem preferida é cirurgia seguida de quimioterapia. Para pacientes não candidatas à cirurgia, a quimioterapia neoadjuvante deve ser considerada. O objetivo da quimioterapia neoadjuvante é diminuir o volume da doença presente e dar tempo à otimização das comorbidades clínicas subjacentes da paciente.[\[59\]](#) [\[60\]](#)

» Paclitaxel intravenoso, cisplatina IP e paclitaxel IP servem como base para os protocolos de tratamento da maioria dos centros de câncer.[\[63\]](#)

» Paclitaxel de dose densa semanal associado a carboplatina é opção aceitável de tratamento para pacientes com doença em estágio avançado.[\[73\]](#) [3\[B\]Evidence](#)

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**avançado: estágio II, III ou IV
(citorredução subideal)**

1a quimioterapia intravenosa

Opções primárias

» carboplatina

--E--

» paclitaxel

-ou-

» docetaxel

Opções secundárias

» bevacizumabe

» Se a histologia intraoperatória confirmar a presença de carcinoma ovariano, o estadiamento cirúrgico deverá incluir histerectomia abdominal total, salpingo-ooforectomia bilateral, apendicectomia, omentectomia, dissecação de linfonodos pélvicos e para-aórticos e biópsias de estadiamento.

» Quando for detectada doença avançada na exploração cirúrgica, será necessário esforço cirúrgico máximo para a citorredução de todos os depósitos tumorais.

[\[Fig-5\]](#)

[1\[C\]Evidence](#) A cirurgia de citorredução ocasionalmente pode envolver ressecção intestinal, do diafragma e esplenectomia. Pacientes submetidas à citorredução tumoral

Agudo

"ideal", na qual nódulos tumorais residuais têm diâmetro ≤ 1 cm, apresentam melhora da sobrevida em comparação a pacientes que têm doença residual extensa na conclusão da cirurgia de citorredução primária.[54]

» Segue-se quimioterapia intravenosa.2[A]Evidence

» Na maioria das pacientes, a abordagem preferida é cirurgia seguida de quimioterapia. Para pacientes não candidatas à cirurgia, a quimioterapia neoadjuvante deve ser considerada. O objetivo da quimioterapia neoadjuvante é diminuir o volume da doença presente e dar tempo à otimização das comorbidades clínicas subjacentes da paciente.[59] [60]

» Para pacientes alérgicas ao paclitaxel, a combinação de carboplatina e docetaxel é uma alternativa adequada.[58]

» Paclitaxel de dose densa semanal associado a carboplatina é opção aceitável de tratamento para pacientes com doença em estágio avançado.[73] 3[B]Evidence

» Dois estudos de bevacizumabe como terapia de manutenção também demonstraram melhora na sobrevida livre de progressão, mas não na sobrevida global. No estudo do Gynecological Oncology Group (GOG) do bevacizumabe de manutenção, a sobrevida livre de progressão foi de 14.1 meses para as pacientes que receberam bevacizumabe durante a quimioterapia inicial e como manutenção versus 10.3 meses para as pacientes que não o receberam.[71] Um estudo europeu similar (ICON-7) também detectou melhora na sobrevida livre de progressão com a manutenção com bevacizumabe, porém, com dose menor que a estudada pelo GOG.[72]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Em curso

doença recorrente sensível à platina

1a quimioterapia baseada em platina

Opções primárias

» carboplatina

Em curso

--E--

» paclitaxel

-ou-

» doxorrubicina lipossomal

Opções secundárias

» carboplatina

--E--

» paclitaxel

-ou-

» gencitabina

-ou-

» docetaxel

» Para pacientes com câncer de ovário recorrente que sejam sensíveis à platina, a repetição de tratamento com esquema baseado em platina é a terapia de primeira escolha. Pacientes sensíveis à platina são definidas como as que têm intervalo livre de tratamento maior que 6 meses depois de conseguir resposta completa após a conclusão da terapia de primeira linha.

» A repetição de tratamento com esquema baseado em platina é a primeira opção de terapia. A terapia combinada com carboplatina associada à doxorrubicina lipossomal,[75] carboplatina associada ao paclitaxel ou carboplatina associada à gencitabina é muitas vezes considerada para pacientes com doença recorrente sensível à platina e capacidade funcional adequada. Demonstrou-se que a terapia combinada nesse caso melhora a sobrevida livre de progressão.[77]

» As indicações para tratamento de câncer de ovário recorrente são baseadas nos sintomas da paciente, no exame físico, nos dados laboratoriais e nos resultados dos exames de imagem. Os sintomas podem incluir queixas gastrointestinais, como dor, náuseas e êmese, ou, em casos mais graves, obstrução intestinal. Frequentemente, o nível de CA-125 se elevará antes de a paciente desenvolver sintomas ou antes de haver evidências da doença nos exames de imagem. Nesse caso, a observação é uma estratégia aceitável.[1] Por fim, o tratamento é iniciado com o desenvolvimento dos sintomas da paciente, sendo o objetivo da terapia amenizar os sintomas e possivelmente estender a sobrevida.

» Como a cura em longo prazo não é objetivo realista da terapia, os benefícios precisam

Em curso

ser ponderados em relação aos seus efeitos adversos.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

2a **olaparibe**

Opções primárias

» **olaparibe**

» Os inibidores da poli adenosina difosfato (ADP)-ribose polimerase (PARP) atuam interferindo no reparo do DNA em células cancerosas com genes BRCA aberrantes.[81]

» O olaparibe foi aprovado para mulheres com câncer de ovário recidivante com mutações no BRCA1 ou BRCA2.

2a **repetição da citorredução cirúrgica**

» Em pacientes com doença sensível à platina que tenham alcançado ao menos intervalo livre de tratamento de 6 meses, é necessária consideração de repetição da citorredução cirúrgica. Embora não haja dados de ensaios clínicos randomizados para determinar se essa prática melhora a sobrevida global, ela é muitas vezes empregada para pacientes com status funcional excelente e doença que esteja limitada à cavidade pélvica abdominal.

» A cirurgia de citorredução secundária está sendo estudada de forma randomizada tanto na Europa (Ovarian Cancer Study Group [AGO]), com o protocolo "DESKTOP III", quanto nos EUA (Protocolo 213 do GOG).

doença recorrente resistente à platina

1a **esquema monoterápico de quimioterapia**

Opções primárias

» **doxorubicina lipossomal**

OU

» **topotecana**

OU

» **gencitabina**

OU

Em curso

» paclitaxel

OU

» bevacizumabe

OU

» pemetrexede

OU

» etoposídeo

OU

» tamoxifeno

» Para pacientes com câncer de ovário resistente à platina (definido como intervalo livre de tratamento de <6 meses após a terapia de primeira linha) ou câncer de ovário refratário à platina (pacientes que evoluem durante a terapia inicial), a resposta à quimioterapia é baixa. Portanto, o tratamento do câncer de ovário recorrente é considerado paliativo.

» No geral, não existe padrão universal para o tratamento de câncer de ovário resistente à platina, assim, qualquer dos agentes a seguir são opções razoáveis; doxorrubicina lipossomal, topotecana, gencitabina, paclitaxel, bevacizumabe, pemetrexede e etoposídeo. Tamoxifeno e outros antiestrogênios também podem ser considerados para pacientes com doença resistente à platina.[79] No entanto, a seleção deve ser baseada nos fatores da paciente (por exemplo, status funcional, reserva de medula óssea e qualidade de vida).

» O paclitaxel semanal apresenta atividade contra o câncer de ovário mesmo para pacientes com resposta inicial fraca à terapia convencional com base em platina e taxano.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

1a bevacizumabe associado a quimioterapia**Opções primárias**

» bevacizumabe

-e-

» paclitaxel

Em curso

OU

» bevacizumabe

-e-

» topotecana

OU

» bevacizumabe

-e-

» doxorrubicina lipossomal

» Demonstrou-se que bevacizumabe associado a quimioterapia melhora as taxas de sobrevida livre de progressão e de resposta objetiva em pacientes com câncer de ovário resistente à platina.[80] O Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da European Medicine Agency aprovou o bevacizumabe em combinação com paclitaxel, topotecana ou doxorrubicina lipossomal para o tratamento de pacientes adultas com câncer de ovário epitelial recorrente resistente à platina que receberam no máximo dois regimes prévios de quimioterapia e que não receberam regimes prévios de terapia com bevacizumabe ou com outros inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) ou agentes contra o receptor do VEGF.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Novidades

Trabectedina

Composto derivado da ascídia que se liga ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e impede a proliferação celular. A trabectedina em combinação com a doxorubicina lipossomal tem sido estudada de forma randomizada e controlada. Nesse estudo de pacientes com câncer de ovário recorrente, as pacientes foram randomizadas entre doxorubicina lipossomal como agente único ou doxorubicina lipossomal associada à trabectedina. Para pacientes sensíveis à platina, a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta global foram melhoradas com a adição da trabectedina.[85] Apesar desses resultados, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido não recomenda a trabectedina em combinação com a doxorubicina lipossomal neste momento.[86] Além disso, a análise final da sobrevida global não identificou vantagem de sobrevida estatisticamente significativa para o braço de tratamento combinado.[87] Um estudo de acompanhamento sobre a qualidade de vida revelou que a adição da trabectedina à doxorubicina lipossomal não impactou significativamente o status funcional das pacientes.[88]

Cediranibe

O cediranibe, inibidor de tirosina quinase, é inibidor oral da angiogênese (inibe os receptores de fator de crescimento endotelial vascular [VEGF] -1, -2 e -3 e inibe a sinalização do VEGF). Em um estudo de pacientes sensíveis à platina tratadas com quimioterapia versus quimioterapia associada a cediranibe, versus quimioterapia associada ao cediranibe com tratamento de manutenção, o cediranibe melhorou a sobrevida livre de progressão em 3.2 meses e a sobrevida global em 2.7 meses quando dado com quimioterapia e continuado como manutenção. Quando dado apenas durante quimioterapia, também foi detectado que o cediranibe melhora a sobrevida livre de progressão em 2 meses comparado com a quimioterapia isoladamente.[89]

Trebananibe

Trebananibe inibe a angiogênese pela prevenção de angiopoietinas 1 e 2 de se ligar ao receptor Tie2. Em um ensaio clínico de fase III randomizado de pacientes com câncer de ovário recorrente tratados com 3 ou menos esquemas anteriores e um intervalo livre de platina de <12 meses, pacientes foram tratados com paclitaxel associado a trebananibe semanalmente versus paclitaxel associado ao placebo.[90] A sobrevida livre de progressão mediana foi de 7.2 meses nos pacientes tratados com trebananibe versus 5.4 meses para aqueles que receberam apenas paclitaxel.

Pazopanibe

O pazopanibe é outro inibidor oral de tirosina quinase que tem propriedades antiangiogênicas. Em estudo randomizado de manutenção com pazopanibe após quimioterapia primária com base em platina para câncer de ovário em estágio avançado, os investigadores detectaram melhora de 5.6 meses (17.9 versus 12.3 meses) na sobrevida livre de progressão.[91]

Recomendações

Monitoramento

Após a conclusão da terapia de primeira linha, e sem evidências de persistência clínica (tomografia computadorizada [TC] ou exame físico) ou química (CA-125) da doença, as pacientes geralmente são acompanhadas com história, exame físico (incluindo exame pélvico) e nível de CA-125 opcional a cada 3 a 4 meses.[18] [112] Não há consenso claro sobre o uso de estudos de imagem, pois a detecção de recorrência assintomática não necessariamente confere vantagem quanto à sobrevida. Alguns defendem os exames de imagem se sintomas suspeitos aparecerem, ao passo que outros obtêm TCs a certos intervalos. Em geral, ocorrerá elevação no nível de CA-125 após lesão visível ser observada no exame de imagem; portanto, no momento, os níveis de CA-125, a história e o exame físico são os mais apropriados para monitorar a paciente. Esse é o padrão de prática atual nos EUA, embora haja dados que questionem o benefício clínico do exame de rotina do nível de CA-125 em pacientes com história de câncer de ovário. Especificamente, um ensaio clínico randomizado e controlado foi conduzido no qual tanto pacientes quanto médicos foram cegados quanto aos resultados de CA-125 em pacientes submetidas a vigilância por história de câncer de ovário. As pacientes foram então randomizadas para quimioterapia "precoce" ou "tardia" com base em elevação no CA-125 (os níveis de CA-125 foram monitorados centralmente por centros de coordenação).[31] Não houve diferença na sobrevida quando as pacientes receberam a quimioterapia "precoce", com base na elevação no CA-125, comparadas com pacientes que protelaram a terapia até os sintomas clínicos se desenvolverem. Assim, esse estudo questionou o uso de rotina de exames de CA-125 em pacientes com história de câncer de ovário.

A Society of Gynecologic Oncologists aconselha pacientes e médicos "a discutirem ativamente as vantagens e desvantagens do monitoramento do CA-125 e as implicações para o tratamento subsequente e a qualidade de vida".[113]

Em 75% das pacientes com doença subclínica, a laparotomia secundária pode detectar a recorrência de forma bem-sucedida. Sem terapia de resgate curativa claramente valiosa, o benefício dessa intervenção não é claro no momento.[114]

Instruções ao paciente

Para pacientes que atingem remissão completa após a conclusão da quimioterapia, é importante educação com respeito à recorrência da doença. Os sintomas indicando recorrência incluem náuseas e êmese, dispepsia, saciedade precoce, alteração nos hábitos intestinais e distensão abdominal. Os sintomas constitucionais como anorexia e perda de peso também são preocupantes. As pacientes devem relatar esses sintomas a seu médico a fim de que possa ser realizada avaliação adicional se necessário.

Inúmeros recursos de informações para pacientes estão disponíveis. [American Cancer Society: what is ovarian cancer?] [Johns Hopkins Pathology: ovarian cancer] [Foundation for Women's Cancer]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
falha na terapia intraperitoneal (IP)	curto prazo	alta
<p>Deve ser notado que a sobrevida melhorada observada com a terapia IP é acompanhada por aumento na toxicidade (por exemplo, gastrointestinal, renal, metabólica, fadiga, infecção, dor) quando comparada com a terapia intravenosa padrão. Essa toxicidade, entretanto, parece de curta duração e tratável.[63]</p> <p>Outro conjunto de complicações com a terapia IP está relacionado ao próprio cateter IP. No estudo de Armstrong, menos da metade (42%) das pacientes concluiu os 6 ciclos da terapia IP. Das que não concluíram os 6 tratamentos, 34% foram atribuídas a outras complicações de cateter, como infecção, oclusão ou vazamento.[106] [107] Deve-se observar que o tipo de cateter IP usado e as técnicas para inserção não foram padronizados nesse estudo.</p> <p>Por causa da mielossupressão significativa observada com a terapia IP, é necessário considerar suporte com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF).</p>		
eritrodisestesia palmo-plantar (EPP) secundária à doxorubicina lipossomal	curto prazo	alta
<p>Também chamada de síndrome mão-pé, a EPP é uma toxicidade cutânea e limitante da dose relativamente comum com a doxorubicina lipossomal. Apresenta-se como parestesia, com vermelhidão dolorosa nas palmas das mãos e nas solas dos pés, a EPP muitas vezes evolui para ulceração cutânea. Conforme a dose aumenta, o risco de desenvolver essa afecção também sobe.[108]</p> <p>As medidas preventivas incluem reduzir a dose, ampliar o intervalo de administração, evitar fricção e calor nas mãos e nos pés (por exemplo, evitar água quente, esfregar, impacto nas mãos e nos pés) e, finalmente, interromper o medicamento. O dimetilsulfóxido (DMSO) tópico a 99% também tem sido efetivo quando usado 4 vezes ao dia por 2 semanas. A resolução completa ocorre em 1 a 3 semanas. Corticosteroides também foram usados para reduzir a inflamação. A vitamina B6 também tem algumas evidências de redução dos sintomas. Os tratamentos adicionais são aplicar pacotes de gelo nas áreas afetadas por intervalos de 15 a 20 minutos, elevar as mãos e os pés, e aplicar pomada antibiótica nas feridas abertas.[109] [110]</p>		
alopecia secundária à quimioterapia	curto prazo	alta
<p>Complicação comum. Atualmente estão em andamento estudos com toucas de resfriamento para determinar se o resfriamento do couro cabeludo durante a quimioterapia pode diminuir a intensidade da alopecia.</p>		
náuseas e êmese secundárias à quimioterapia	curto prazo	alta
<p>Complicação comum.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
infecções menores secundárias à cirurgia	curto prazo	média
<p>Vinte por cento das pacientes submetidas a estadiamento e citorredução cirúrgicos têm infecções menores. Infecções do trato urinário e celulite da ferida são os tipos menores mais comuns. O risco de complicações cirúrgicas aumenta à medida que o tamanho da cirurgia aumenta. O cateterismo urinário prolongado também é fator de risco para infecção do trato urinário, pois o cateter serve como porta direta de entrada para infecção. O cateterismo urinário é necessário, entretanto, para monitorar baixo débito urinário como resultado de perda extensa para o terceiro espaço que pode ocorrer após a cirurgia de citorredução.[94]</p> <p>O tratamento com antibióticos com base nas sensibilidades obtidas da cultura de urina ou da ferida é apropriado. A fim de diminuir o risco de infecção, deve ser administrada cefalosporina de primeira geração na janela de 1 hora antes da incisão cirúrgica em casos ginecológicos (clindamicina associada à gentamicina é apropriada para pacientes com história de anafilaxia à penicilina). Se for prevista cirurgia colorretal, será recomendada cefalosporina de segunda geração. Um ensaio clínico randomizado e controlado demonstrou melhora da eficácia na prevenção de infecções no local da cirurgia em cirurgia colorretal com o uso de ertapeném quando comparado com cefotetana.[95]</p>		
sangramento >1 L secundário à cirurgia	curto prazo	média
<p>Vinte por cento das pacientes submetidas a estadiamento e citorredução cirúrgicos sofrem sangramento de >1 L. Dadas as extensas técnicas cirúrgicas necessárias para a citorredução ideal, os procedimentos são muitas vezes prolongados, resultando em aumento do sangramento.[94]</p> <p>Não existe limiar universal de hemoglobina que sirva como gatilho para transfusão. Portanto, a maioria das pacientes deve receber transfusão com base na volemia e nos indicadores de oxigenação.[96] As diretrizes atuais da American Association of Blood Banks favorecem uma política restritiva de transfusões (limiar de hemoglobina de 7 ou 8 com base nas comorbidades clínicas da paciente). Dados retrospectivos indicam que a transfusão de sangue pode reduzir a sobrevida de pacientes com câncer de ovário.[97] A razão por que a transfusão pode diminuir a sobrevida se deve aos seus efeitos imunossupressores. Assim, a transfusão de sangue deve ser cuidadosamente considerada para pacientes submetidas a tratamento com objetivo de cura.</p>		
doença gastrointestinal secundária à cirurgia	curto prazo	média
<p>Dez por cento das pacientes submetidas a estadiamento e citorredução cirúrgicos têm complicações gastrointestinais. O íleo paralítico prolongado é a complicação gastrointestinal mais comum, muitas vezes resultando em hospitalização prolongada. Geralmente resulta de manipulação extensa do intestino delgado durante a cirurgia ou dos efeitos de múltiplos implantes tumorais ao longo do mesentério do intestino (íleo paralítico carcinomatoso).[94]</p> <p>O diagnóstico de íleo paralítico prolongado pós-operatório pode ser feito clinicamente ou com radiografia abdominal. A conduta expectante com medidas conservadoras é o padrão de cuidados. Isso inclui manter a paciente em jejum, administrar fluidos e antieméticos por via intravenosa e repor eletrólitos.</p> <p>Pacientes com vômitos abundantes podem se beneficiar de sonda nasogástrica, embora o uso profilático de rotina delas não tenha suporte.[98] Se não houver remissão em 48 a 72 horas, deverá ser considerada obstrução intestinal e podem ser necessários exames de imagem adicionais ou ainda intervenção cirúrgica. O início da nutrição parenteral total (NPT) muitas vezes é recomendado depois de 7 a 10 dias sem ingestão oral.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
perfuração ou fístula intestinal secundária ao bevacizumabe	curto prazo	média
Deve ser tomado cuidado especial como resultado do risco de perfuração ou fístula intestinal, que um estudo relata como de até 11%. [111]		
proteinúria secundária ao bevacizumabe	curto prazo	média
Geralmente, remite com a cessação da terapia.		
hipertensão secundária ao bevacizumabe	curto prazo	média
Geralmente, remite com a cessação da terapia.		
eventos tromboembólicos secundários à cirurgia	curto prazo	baixa
<p>Dois por cento das pacientes submetidas a estadiamento e citorredução cirúrgicos sofrem eventos tromboembólicos. De acordo com dados do Medicare nos EUA, o câncer de ovário está associado a uma das maiores taxas de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) quando comparado a outras malignidades.[99] Dado o risco adicional de cirurgias abdominais de grande porte, a profilaxia é de fundamental importância.[94] Dado que as pacientes com câncer de ovário têm os 3 elementos da tríade de Virchow (estase, lesão endotelial, estado hipercoagulável), a maioria dos médicos emprega métodos mecânicos e clínicos (heparina ou heparina de baixo peso molecular) para a profilaxia de TVP.</p> <p>A TVP e a EP não maciça podem ser tratadas com heparina de baixo peso molecular terapêutica, ao passo que as pacientes instáveis com EP devem ser tratadas com heparina intravenosa.[100] Para profilaxia, pequenos ensaios clínicos randomizados em pacientes de oncologia ginecológica demonstraram eficácia similar da compressão pneumática e da heparina de baixo peso molecular na prevenção de trombose pós-operatória.[92] Um ensaio clínico randomizado e controlado grande comparou pacientes que receberam enoxaparina subcutânea por 6 a 10 dias no pós-operatório às que a receberam por 27 a 31 dias após cirurgia abdominal de grande porte para câncer. O grupo com tratamento estendido teve taxas significativamente diminuídas de trombose: 4.8% em comparação com 12%.[101]</p>		
mortalidade secundária à cirurgia	curto prazo	baixa
<p>O risco de morte para pacientes submetidas a cirurgia de citorredução é estimado em 1.8%. Não há preditores pré-operatórios de mortalidade para citorredução cirúrgica primária no câncer de ovário. No entanto, pacientes com múltiplas comorbidades clínicas e baixo status funcional muitas vezes recebem quimioterapia neoadjuvante, reduzindo com isso o risco de morbidade pós-operatória.[102] Até o momento, em ensaios clínicos prospectivos e randomizados, a quimioterapia neoadjuvante seguida de citorredução de intervalo não demonstrou ser inferior, em termos de sobrevida global, à citorredução ideal primária.[52] [59] [94]</p>		
febre neutropênica e sepse neutropênica secundárias à quimioterapia	curto prazo	baixa
Embora a sepse neutropênica seja uma complicação rara, pode representar risco de vida.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
obstrução intestinal	longo prazo	alta
<p>Uma via final comum do câncer de ovário é a obstrução do intestino delgado resultante de evolução da doença. Em geral, isso ocorre tardiamente no processo da doença e muitas vezes indica desfecho fatal. A obstrução geralmente é multifocal por causa da presença de carcinomatose difusa, diferente de lesão de massa que cause obstrução. O repouso intestinal é a base do tratamento.</p> <p>A descompressão do trato gastrointestinal com sonda nasogástrica, em associação com a reposição de eletrólitos, muitas vezes melhora os sintomas. Para casos em que a obstrução intestinal provavelmente seja um problema crônico de longo prazo, o tubo de gastrostomia é apropriado. A intervenção cirúrgica está associada com morbidade significativa, mas pode amenizar os sintomas em pacientes selecionadas.^[103]</p>		
supressão da medula óssea secundária à quimioterapia	variável	alta
<p>Complicação comum limitante da dose e a toxicidade mais comum relacionada a etoposídeos. Especificamente, a trombocitopenia é a toxicidade específica limitante da dose para a carboplatina. A ototoxicidade e a nefrotoxicidade são as toxicidades limitantes da dose para a cisplatina.</p>		
ascite sintomática	variável	média
<p>O desenvolvimento de ascite no momento do diagnóstico de doença em estágio avançado é comum e geralmente remite com o início da quimioterapia. Na recorrência do câncer de ovário, o desenvolvimento de ascite pode provocar sintomas de náuseas e êmese, distensão abdominal, saciedade precoce, dispnéia e dor. O tratamento da ascite recorrente é de natureza paliativa. A paracentese de grande volume é uma alternativa, mas apresenta riscos de infecção e lesão visceral. Além disso, os efeitos muitas vezes têm curta duração, com recorrência dos sintomas em 1 a 2 semanas após o tratamento. Idealmente, se ocorrer resposta terapêutica à terapia de segunda linha, a ascite remitirá. Em pacientes com doença resistente ao tratamento, entretanto, a chance de resposta ao tratamento para ascite é baixa. O bevacizumabe se mostrou algo promissor no tratamento desse difícil problema.^[104] Além disso, também pode ser colocado cateter implantável de drenagem para fins paliativos.</p>		
neuropatia periférica secundária a agentes quimioterápicos	variável	média
<p>Paclitaxel e cisplatina estão associadas ao desenvolvimento de neuropatia periférica que muitas vezes persiste após a cessação do tratamento. Com paclitaxel dado por 3 horas, pode ocorrer neuropatia periférica, limitando o tratamento. A combinação de paclitaxel associado a carboplatina está associada à distribuição em meia-luva. Outros agentes causadores são gencitabina, topotecana, etoposídeo, bevacizumabe e doxorubicina lipossomal. Atualmente, não há estratégia preventiva para essa complicação, que pode impactar significativamente a qualidade de vida da paciente. Essa complicação foi a razão mais comum para descontinuação da terapia em ensaio clínico de fase II do Gynecologic Oncology Group (GOG).^[105]</p>		
estomatite secundária à doxorubicina lipossomal	variável	baixa
<p>Toxicidade limitante da dose que pode ocorrer de 5 a 10 dias após o início do medicamento. Pode resultar em ulceração, que pode causar infecções graves. A diminuição da dose ou a descontinuação deve ser considerada pelos médicos.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
desenvolvimento de leucemia mieloide aguda secundário a etoposídeo	variável	baixa
Em pacientes tratadas por tempo prolongado, há risco de evoluir para malignidade secundária, especificamente leucemia mieloide aguda.		

Prognóstico

A maioria das pacientes (70% a 80%) atingirá remissão clínica completa após a terapia de primeira linha para câncer de ovário (cirurgia de citorredução seguida de quimioterapia). Quando as pacientes têm recidiva, o fator prognóstico mais importante é o intervalo livre de tratamento ou o período desde a conclusão da terapia de primeira linha até o diagnóstico da recorrência. Para pacientes com doença resistente ou refratária à platina, o prognóstico geral é sombrio, pois a probabilidade de responder a agentes de segunda linha é estimada entre 15% e 20%. [92] [64] [93] Para pacientes que tenham doença recorrente sensível à platina, as taxas de resposta para a terapia de segunda linha melhoram conforme o intervalo livre de tratamento aumenta.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2013

Management of epithelial ovarian cancer: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2013

Ovarian cancer: recognition and initial management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

Control of pain in adults with cancer: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2008

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: ovarian cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2016

Screening pelvic examination in adult women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians

Publicado por: American College of Physicians

Última publicação em:
2014

Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer

Publicado por: National Society of Genetic Counselors

Última publicação em:
2013

ACR Appropriateness Criteria: clinically suspected adnexal mass

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2012

América do Norte

Hereditary breast and ovarian cancer syndrome

Publicado por: American College of Obstetricians and Gynecologists

Última publicação em:
2009

Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Gynecologic Oncologists of Canada; Society of Canadian Colposcopists Policy and Practice Guidelines Committee

Última publicação em:
2009

Clinical management recommendations for surveillance and risk-reduction strategies for hereditary breast and ovarian cancer among individuals carrying a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation

Publicado por: National Hereditary Cancer Task Force

Última publicação em:
2007

Management of adnexal masses

Publicado por: American College of Obstetricians and Gynecologists

Última publicação em:
2007

Diretrizes de tratamento

Europa

Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for treating recurrent ovarian cancer

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2013

Management of epithelial ovarian cancer: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2013

Europa

Ovarian cancer: recognition and initial management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

Control of pain in adults with cancer: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2008

Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation

Publicado por: Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme

Última publicação em:
2006

América do Norte

Ovarian epithelial, fallopian tube, and primary peritoneal cancer treatment

Publicado por: National Cancer Institute

Última publicação em:
2017

NCCN clinical practice guidelines in oncology: ovarian cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2016

ACR Appropriateness Criteria: follow-up and retreatment of brain metastases

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2014

Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer

Publicado por: National Society of Genetic Counselors

Última publicação em:
2013

ACR Appropriateness Criteria: clinically suspected adnexal mass

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2012

ASCO clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2009

Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy

Publicado por: American College of Obstetricians and Gynecologists

Última publicação em:
2008

América do Norte

Management of adnexal masses

Publicado por: American College of Obstetricians and Gynecologists

Última publicação em:
2007

Recursos online

1. [American Cancer Society: what is ovarian cancer? \(external link\)](#)
2. [Johns Hopkins Pathology: ovarian cancer \(external link\)](#)
3. [Foundation for Women's Cancer \(external link\)](#)

Nível de evidência

1. Sobrevida: há evidências de baixa qualidade de que a citorredução cirúrgica máxima possa melhorar as taxas de sobrevida comparada com a cirurgia de citorredução não máxima em mulheres com câncer de ovário avançado.
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
2. Sobrevida: há evidências de alta qualidade para sugerir que carboplatina associada ao taxano (por exemplo, paclitaxel) não é mais propensa a aumentar a sobrevida livre de doença ou global quando comparada a cisplatina associada ao taxano em 37 a 50 meses. Em termos de efeitos adversos, quando comparados a regimes baseados em cisplatina, os regimes baseados em carboplatina têm menos toxicidade gastrointestinal, mas mais efeitos adversos hematológicos.
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
3. Sobrevida livre de progressão no câncer de ovário avançado: há evidências de qualidade moderada de ensaio clínico randomizado do Gynecological Oncology Group (GOG) japonês que demonstraram melhora na sobrevida livre de progressão com o esquema de dose densa (27.9 com dose densa versus 17.1 meses com a convencional). Além disso, a sobrevida global em 3 anos foi de 72.1% para o grupo com paclitaxel de dose densa comparada a 65.1% para o grupo com paclitaxel-carboplatina convencional.[73] O GOG está conduzindo estudo similar em pacientes com doença avançada e status de citorredução subideal (protocolo 262 do GOG).
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Cancer Research UK. Ovarian cancer: cancer statistics - key facts. June 2014. <http://info.cancerresearchuk.org> (last accessed 26 January 2017). [Texto completo](#)
- American Cancer Society. Cancer facts and figures, 2017. <http://www.cancer.org> (last accessed 26 January 2017). [Texto completo](#)
- Cannistra S. Medical progress: cancer of the ovary. *N Engl J Med*. 2004;351:2519-2529. [Resumo](#)
- Frank TS. Testing for hereditary risk of ovarian cancer. *Cancer Control*. 1999;6:327-334. [Resumo](#)
- Goff BA, Mandel L, Muntz HG, et al. Ovarian cancer diagnosis: results of a national ovarian cancer survey. *Cancer*. 2000;89:2068-2075. [Resumo](#)
- Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, et al. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA*. 2004;291:2705-2712. [Resumo](#)
- Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Aug;70(2):209-62. [Resumo](#)
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New Engl J Med*. 2006;354:34-43. [Resumo](#)
- Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1331-1338. [Resumo](#)

Referências

1. Fleming GF, Ronette BM, Seidman J, et al. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2009.
2. World Health Organization. *Classification of tumours, pathology, and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Lyon, IARC Press; 2003.
3. Cancer Research UK. Ovarian cancer: cancer statistics - key facts. June 2014. <http://info.cancerresearchuk.org> (last accessed 26 January 2017). [Texto completo](#)
4. American Cancer Society. Cancer facts and figures, 2017. <http://www.cancer.org> (last accessed 26 January 2017). [Texto completo](#)
5. American Cancer Society. *Global cancer facts and figures: 3rd edition*. 2012. <http://www.cancer.org> (last accessed 26 January 2017). [Texto completo](#)

6. Cannistra S. Medical progress: cancer of the ovary. *N Engl J Med*. 2004;351:2519-2529. [Resumo](#)
7. Frank TS. Testing for hereditary risk of ovarian cancer. *Cancer Control*. 1999;6:327-334. [Resumo](#)
8. Bewtra C, Watson P, Conway T, et al. Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study. *Int J Gynecol Pathol*. 1992;11:180-187. [Resumo](#)
9. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, et al. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res*. 2007;5:35-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Singer G, Stohr R, Cope L, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis. A mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:218-224. [Resumo](#)
11. Hartmann LC, Podratz KC, Keeney GL, et al. Prognostic significance of p53 immunostaining in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12:64-69. [Resumo](#)
12. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, et al. Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer: an autopsy study. *Cancer*. 1989;64:1508-1513. [Resumo](#)
13. Knudson AG. Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996;122:135-140. [Resumo](#)
14. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009;113:957-966. [Resumo](#)
15. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol*. 1992;80:700-707. [Resumo](#)
16. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid Hormones and Reproductions*. *Am J Epidemiol*. 2000;152:233-241. [Resumo](#)
17. Whittemore AS, Wu ML, Paffenbarger RS Jr, et al. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. II. Exposures to talcum powder, tobacco, alcohol, and coffee. *Am J Epidemiol*. 1988;128:1228-1240. [Resumo](#)
18. DiSaia P. Clinical gynecologic oncology. 6th ed. London, UK: Harcourt International; 2002.
19. Leitzmann MF, Koebe C, Danforth KN, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer*. 2009;115:812-822. [Resumo](#)
20. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer; Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015;385:1835-1842. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Crane K. Oral contraceptives as ovarian cancer prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1286-1288. [Resumo](#)

22. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:80-87. [Resumo](#)
23. Society of Gynecologic Oncology. SGO clinical practice statement: salpingectomy for ovarian cancer prevention. November 2013. <http://www.sgo.org/> (last accessed 14 February 2017). [Texto completo](#)
24. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, et al. Ovarian cancer diagnosis: results of a national ovarian cancer survey. *Cancer.* 2000;89:2068-2075. [Resumo](#)
25. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, et al. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA.* 2004;291:2705-2712. [Resumo](#)
26. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2012;19:e244-e257. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Spencer JA. A multidisciplinary approach to ovarian cancer at diagnosis. *Br J Radiol.* 2005;78:s94-s102. [Resumo](#)
28. Kitajima K, Suzuki K, Senda M, et al. FDG-PET/CT for diagnosis of primary ovarian cancer. *Nucl Med Commun.* 2011;32:549-553. [Resumo](#)
29. Le T, Giede C, Salem S, et al. Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:668-680. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1992;80:14-18. [Resumo](#)
31. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1155-1163. [Resumo](#)
32. Society of Gynecologic Oncologists. Statement regarding OvaSure™. July 2008. <http://www.sgo.org> (last accessed 26 January 2017). [Texto completo](#)
33. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol.* 2011;117:1289-1297. [Resumo](#)
34. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Aug;70(2):209-62. [Resumo](#)
35. Karlan BY, Platt LD. The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1994;55:S28-S33. [Resumo](#)
36. Lavin PT, Knapp RC, Malkasian G, et al. CA-125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol.* 1987;69:223-227. [Resumo](#)

37. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2011;117:742-746. [Resumo](#)
38. Vergote IB, Bormer OP, Abeler VM. Evaluation of serum CA 125 levels in the monitorin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157:88-92. [Resumo](#)
39. Antila R, Jalkanen J, Heikinheimo O. Comparison of secondary and primary ovarian malignancies reveals differences in their pre- and peri-operative characteristics. *Gynecol Oncol.* 2006;101:97-101. [Resumo](#)
40. Floch CL. Diagnosis and management of acute diverticulitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:s136-s144. [Resumo](#)
41. Qaseem A, Humphrey LL, Harris R, et al. Screening pelvic examination in adult women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014;161:67-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA125 measurement and ultrasonography. *BMJ.* 1993;306:1030-1034. [Resumo](#)
43. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2009;113:775-782. [Resumo](#)
44. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305:2295-2303. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Skates SJ. Ovarian cancer screening: development of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) and ROCA screening trials. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(suppl 1):S24-S26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Lu KH, Skates S, Hernandez MA, et al. A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer.* 2013;119:3454-3461. [Resumo](#)
47. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol.* 2009;10:327-340. [Resumo](#)
48. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157:900-904. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA-1 or BRCA-2 mutation. *New Engl J Med.* 2002;346:1609-1615. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 89. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol.* 2008;111:231-241. [Resumo](#)

51. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:4188-4198. [Resumo](#)
52. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:943-953. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
53. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA*. 1983;250:3072-3076. [Resumo](#)
54. 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. [Resumo](#)
55. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. *New Engl J Med*. 1990;322:1021-1027. [Resumo](#)
56. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD004706. [Resumo](#)
57. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2006;102:432-439. [Resumo](#)
58. Vasey PA, Atkinson R, Osborne R, et al. SCOTROC 2A: carboplatin followed by docetaxel or docetaxel-gemcitabine as first-line chemotherapy for ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2006;94:62-68. [Resumo](#)
59. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, et al. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol*. 2007;104:480-490. [Resumo](#)
60. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: a Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009;112:257-264. [Resumo](#)
61. Gerestein CG, Damhuis RA, Burger CW, et al. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009;114:523-527. [Resumo](#)
62. Fung-Kee-Fung M, Provencher D, Rosen B, et al. Intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced ovarian cancer: a review of the evidence and standards for the delivery of care. *Gynecol Oncol*. 2007;105:747-756. [Resumo](#)
63. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New Engl J Med*. 2006;354:34-43. [Resumo](#)
64. Markman M, Bundy BM, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard dose intravenous carboplatin plus paclitaxel versus moderately high dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and

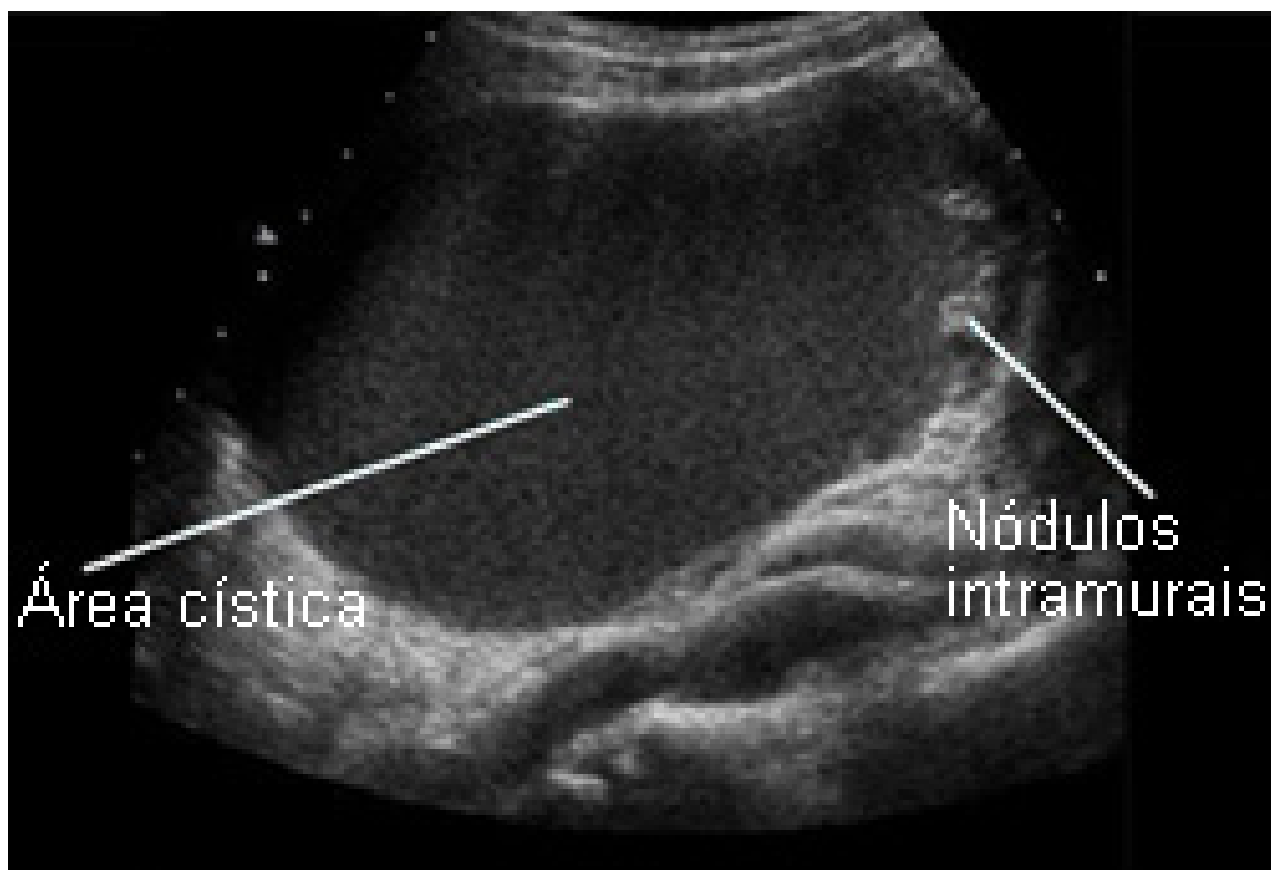
- intraperitoneal cisplatin in small volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2001;19:1001-1007. [Resumo](#)
65. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *New Engl J Med*. 1996;335:1950-1955. [Resumo](#)
66. Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, et al. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2007;25:437-443. [Resumo](#)
67. National Horizon Scanning Centre (NHSC). Trabectedin (Yondelis) for ovarian cancer - relapsed, second line: horizon scanning technology briefing (project). 2009.
68. Fujiwara K, Armstrong D, Morgan M, et al. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:1-20. [Resumo](#)
69. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol*. 2009;27:1419-1425. [Resumo](#)
70. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:2460-2465. [Resumo](#)
71. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2010;(suppl):LBA1. [Texto completo](#)
72. ICON 7. Bevacizumab in ovarian cancer. <http://www.icon7trial.org> (last accessed 26 January 2017). [Texto completo](#)
73. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1331-1338. [Resumo](#)
74. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1020-1026. [Resumo](#)
75. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Avall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28:3323-3329. [Resumo](#)

76. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2012;107:588-591. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006;24:4699-4707. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2012;23:2605-2612. [Resumo](#)
79. Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (1):CD001034. [Resumo](#)
80. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:1302-1308. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors: from bench to bedside. *Ann Oncol*. 2011;22:268-279. [Resumo](#)
82. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1382-1392. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33:244-250. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:87-97. [Resumo](#)
85. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3107-3114. [Resumo](#)
86. National Institute for Health and Care Excellence. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for treating recurrent ovarian cancer. April 2016. <http://www.nice.org.uk> (last accessed 26 January 2017). [Texto completo](#)
87. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48:2361-2368. [Resumo](#)
88. Krasner CN, Poveda A, Herzog TJ, et al. Patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: results from a randomized Phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD alone. *Gynecol Oncol*. 2012;127:161-167. [Resumo](#)
89. Ledermann JA, Perren T, Raja FA, et al. Randomised double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum sensitive ovarian cancer: results of the ICON6 trial. <http://conference.ncri.org.uk> (last accessed 26 January 2017). [Texto completo](#)

90. Monk BJ, Poveda A, Vergote I, et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:799-808. [Resumo](#)
91. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:3374-82. [Resumo](#)
92. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, et al. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2001;98:989-995. [Resumo](#)
93. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, et al. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum resistant and platinum sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998;16:405-410. [Resumo](#)
94. Holschneider CH, Berek JS. Cytoreductive surgery: principles and rationale. In: Bristow RE, Karlan BY, eds. *Surgery for ovarian cancer: principles and practice.* London, UK: Taylor and Francis; 2006:99-101.
95. Itani KM, Wilson SE, Awad SS, et al. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N Engl J Med.* 2006;355:2640-2651. [Resumo](#)
96. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med.* 2006;35:S102-S108. [Resumo](#)
97. De Oliveira GS Jr, Schink JC, Buoy C, et al. The association between allogeneic perioperative blood transfusion on tumour recurrence and survival in patients with advanced ovarian cancer. *Transfus Med.* 2012;22:97-103. [Resumo](#)
98. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, et al. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann Surg.* 1995;221:476-478. [Resumo](#)
99. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine.* 1999;78:285-291. [Resumo](#)
100. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004;140:175-183. [Resumo](#)
101. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-980. [Resumo](#)
102. Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long term survival. *Gynecol Oncol.* 1999;72:93-99. [Resumo](#)
103. Rubin SC, Hoskins WJ, Benjamin I, et al. Palliative surgery for intestinal obstruction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1989;34:16-19. [Resumo](#)

104. Numnum TM, Rocconi RP, Whitworth J, et al. The use of bevacizumab to palliate symptomatic ascites in patients with refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;102:425-428. [Resumo](#)
105. Markman M, Hall J, Spitz D, et al. Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:2365-2369. [Resumo](#)
106. Torramade JR, Cienfuegos JA, Hernandez, et al. The complications of central venous access systems: a study of 218 patients. *Eur J Surg.* 1993;159:323-327. [Resumo](#)
107. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006;100:27-32. [Resumo](#)
108. Risum S, Langer SW. Plantar-palmar erythrodysesthesia. A new and relatively frequent side effect in antineoplastic treatment. *Ugeskr Laeger* 2003;165:3161-3162. [in Danish] [Resumo](#)
109. Lopez AM, Wallace L, Dorr RT, et al. Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;44:303-306. [Resumo](#)
110. Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:225-234. [Resumo](#)
111. Cannistra SA, Matulonis U, Penson R, et al. Bevacizumab in patients with advanced platinum resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(suppl 18):5006. [Texto completo](#)
112. Cancer Australia. Follow up of women with epithelial ovarian cancer. September 2012. <http://guidelines.canceraustralia.gov.au> (last accessed 26 January 2017). [Texto completo](#)
113. Society of Gynecologic Oncologists. Use of CA125 for monitoring ovarian cancer. June 2009. <http://www.sgo.org> (last accessed 26 January 2017). [Texto completo](#)
114. Ozols RF, Bundy BM, 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. [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Cistos ovarianos com nódulos na ultrassonografia

Do acervo de Justin C. Chura, MD, Cancer Treatment Centers of America, Filadélfia, PA

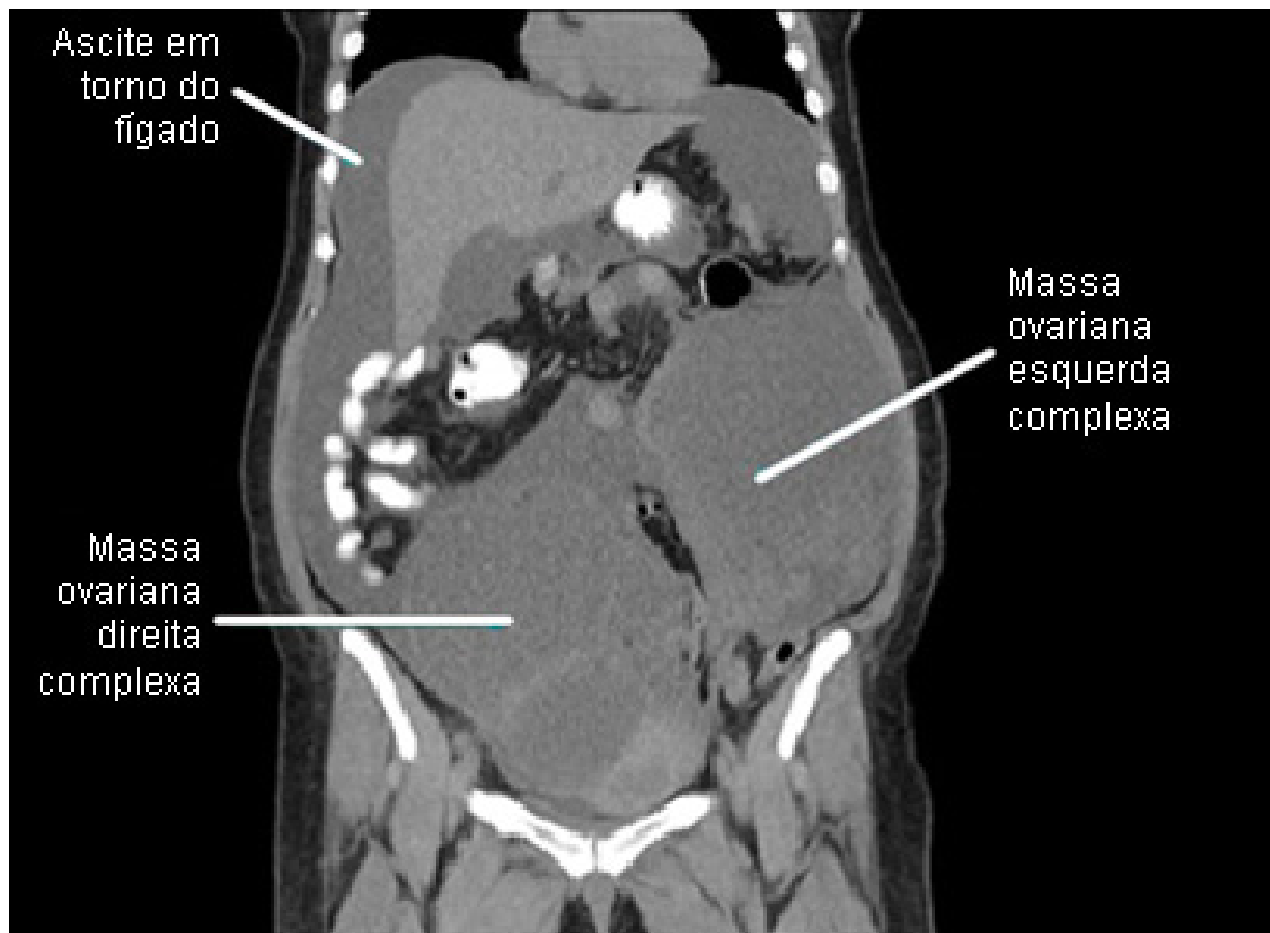


Figura 2: Massas ovarianas e ascite em tomografia computadorizada (TC) coronal

Do acervo de Justin C. Chura, MD, Cancer Treatment Centers of America, Filadélfia, PA

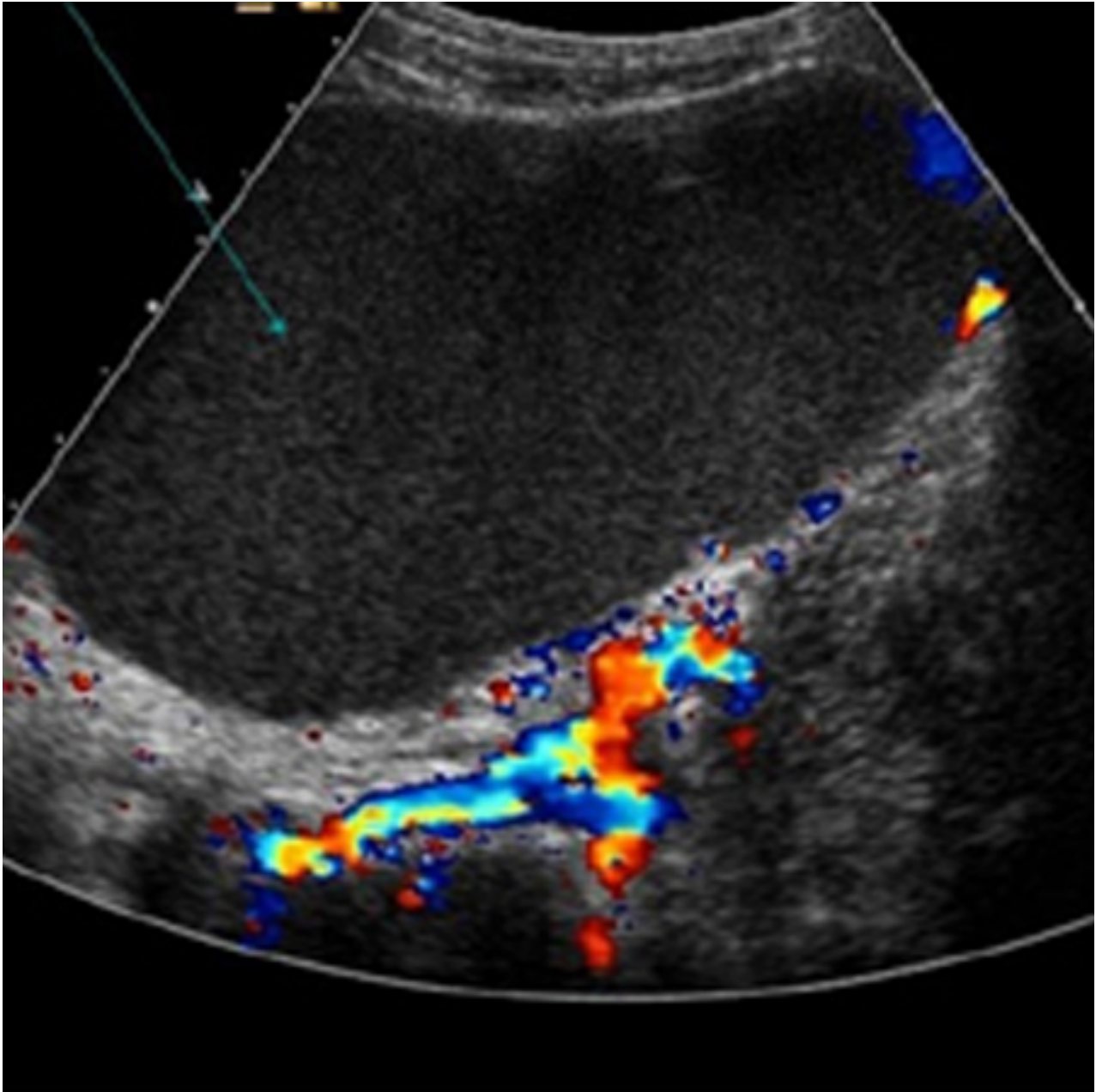


Figura 3: Cisto ovariano com fluxo normal ao Doppler

Do acervo de Justin C. Chura, MD, Cancer Treatment Centers of America, Filadélfia, PA

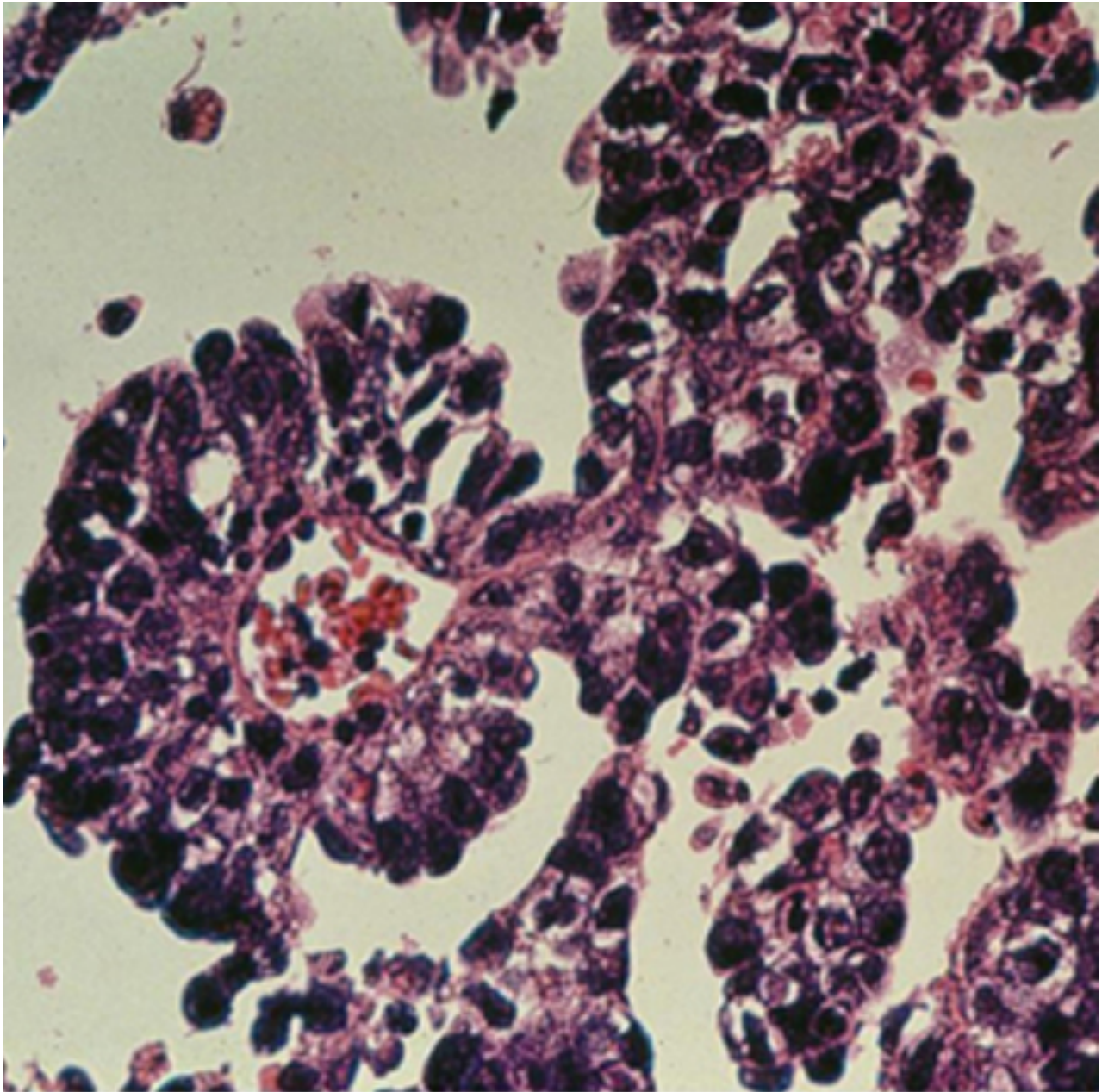


Figura 4: Visualização microscópica de câncer de ovário

Do acervo de Justin C. Chura, MD, Cancer Treatment Centers of America, Filadélfia, PA



Figura 5: Omento infiltrado com tumor

Do acervo de Justin C. Chura, MD, Cancer Treatment Centers of America, Filadélfia, PA

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Justin C. Chura, MD, MBA, FACS

Director

Gynecologic Oncology and Robotic Surgery, Cancer Treatment Centers of America, Eastern Regional Medical Center, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: JCC declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Justin C. Chura would like to gratefully acknowledge Dr Allison E. Axtell, the previous contributor to this monograph. AEA declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Michael P. Hopkins, MD, MEd

Chairman

Obstetrics and Gynecology, Northeast Ohio Universities of Medicine (NEOMED), Rootstown, OH

DIVULGAÇÕES: MPH declares that he has no competing interests.

Ritu Salani, MD

Gynecologic Oncology Fellow

Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: RS declares that she has no competing interests.

Susan A. Davidson, MD

Associate Professor

Chief, Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics & Gynecology (UCD), University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO

DIVULGAÇÕES: SAD declares that she has no competing interests.

Khadra Galaal, MBChB, MPH, MRCOG

Consultant Gynaecological Oncologist

Northern Gynaecological Oncology Centre, Queen Elizabeth Hospital, Gateshead, UK

DIVULGAÇÕES: KG is co-author of a systematic review (in print) of follow-up strategies after primary treatment in ovarian cancer. This is not referenced in this monograph.