

 NCCN

National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Cancro do ovário Incluindo cancro da trompa de Falópio e cancro peritoneal primário

Versão 2.2023 — 2 de junho de 2023

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® disponíveis em www.nccn.org/patients

Continuação

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

[Índice das NCCN Guidelines](#)
[Índice](#)
[Discussão](#)

***Deborah K. Armstrong, Médica/Presidente** Ω †

The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

***Ronald D. Alvarez, Médico,
MBA/Vice-Presidente** Ω

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

***Floor J. Backes, Médico** Ω

The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital and
Solove Research Institute

Lisa Barroilhet, Médica Ω

University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Kian Behbakht, Médico Ω

University of Colorado Cancer Center

Andrew Berchuck, Médico Ω

Duke Cancer Institute

***Lee-may Chen, Médico** Ω

UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Marie DeRosa, Enfermeira Registrada ♦

***Eric L. Eisenhauer, Médico** Ω

Massachusetts General Hospital
Cancer Center

***David M. Gershenson, Médico** Ω

The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

***Heidi J. Gray, Médica** Ω

Fred Hutchinson Cancer Center

Rachel Grisham, Médica Ω

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Ardeshir Hakam, Médico ♦

Moffitt Cancer Center

Angela Jain, Médica †

Fox Chase Cancer Center

***Amer Karam, Médico** Ω †

Stanford Cancer Institute

Gottfried E. Konecny, Médico Ω

UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

***Charles A. Leath III, Médico, MSPH** Ω

O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB

Gary Leiserowitz, Médico Ω

UC Davis Comprehensive Cancer Center

***Joyce Liu, Médica, Mestre em
Saúde Pública** † ♦

Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center

Lainie Martin, Médica †

Abramson Cancer Center at the
University of Pennsylvania

***Daniela Matei, Médica** Ω † ♦

Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern University

Michael McHale, Médico Ω

UC San Diego Moores Cancer Center

***David S. Miller, Médico** Ω

UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

Sanja Percac-Lima, Médica, PhD ♦

Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Elena Ratner, Médica Ω

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

**Sharon Robertson, Médica, Mestre em
Saúde Pública** Ω

Indiana University Melvin and Bren Simon
Comprehensive Cancer Center

Kerry Rodabaugh, Médica Ω

Fred & Pamela Buffett Cancer Center

John Schorge, Médico Ω

St. Jude Children's Research Hospital/The
University of Tennessee Health Science Center

Daphne Stewart, Médica, Mestre em Ciências †

City of Hope National Medical Center

***Premal H. Thaker, Médico** Ω

Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital
and Washington University School of Medicine

Shitanshu Uppal, Médico Ω

University of Michigan Rogel Cancer Center

Roberto Vargas, Médico Ω

Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute

***Andrea Wahner Hendrickson, Médica** †

Mayo Clinic Cancer Center

***Theresa L. Werner, Médica** † ♦

Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

***Emese Zsiros, Médica, PhD** Ω

Roswell Park Comprehensive Cancer Center

NCCN

**Frankie Algieri
Lisa Hang, PhD**

Ω Oncologia ginecológica

† Hematologia/Oncologia
hematológica

♦ Medicina interna

‡ Oncologia médica

Enfermagem

♯ Patologia

¥ Defesa do doente

* Membro da comissão de
redação de discussão

Continuação

Divulgação de informações dos membros do painel das NCCN Guidelines



[Membros do painel do cancro do ovário da NCCN](#)

[Resumo das atualizações das diretrizes](#)

Cancro epitelial do ovário/Cancro da trompa de Falópio/Cancro peritoneal primário:

[Apresentação clínica, exames complementares de diagnóstico, estádio clínico, tratamento primário \(OV-1\)](#)

[Candidata fraca a cirurgia ou baixa probabilidade de citorredução ótima \(OV-2\)](#)

[Diagnóstico por meio de cirurgia anterior: Resultados e tratamento primário \(OV-3\)](#)

[Estadiamento patológico, quimioterapia primária/terapia adjuvante primária \(OV-4\)](#)

[Após tratamento primário: Terapia de manutenção \(OV-5\)](#)

[Monitorização/acompanhamento, doença recorrente \(OV-6\)](#)

[Estado da doença, terapia para doença persistente ou recorrente \(OV-7\)](#)

Cancros do ovário menos comuns:

[Diagnóstico \(LCOC-1\)](#)

[Carcinossarcoma \(tumores müllerianos mistos malignos\) do ovário \(LCOC-2\)](#)

[Carcinoma de células claras do ovário \(LCOC-3\)](#)

[Carcinoma mucinoso do ovário \(LCOC-4\)](#)

[Carcinoma endometrioide de grau 1 \(LCOC-5\)](#)

[Carcinoma seroso de baixo grau \(LCOC-6\)](#)

[Tumores epiteliais limitrofes do ovário \(baixo potencial maligno\) \(LCOC-8\)](#)

[Tumores estromais do cordão sexual malignos \(LCOC-11\)](#)

[Tumores malignos de células germinativas \(LCOC-12\)](#)

• [Regimes de terapia sistémica - Tumores de células germinativas/tumores estromais do cordão sexual malignos \(LCOC-A\)](#)

• [Vigilância - Tumores de células germinativas/tumores estromais do cordão sexual malignos \(LCOC-B\)](#)

[Princípios da cirurgia \(OV-A\)](#)

[Princípios da patologia \(OV-B\)](#)

[Princípios da terapia sistémica \(OV-C\)](#)

[Gestão de reações medicamentosas \(OV-D\)](#)

[Classificação histológica da OMS \(OV-E\)](#)

[Estadiamento \(ST-1\)](#)

[Abreviaturas \(ABBR-1\)](#)

As NCCN Guidelines® constituem uma declaração de evidência e consenso dos autores relativamente ao seu parecer sobre as abordagens de tratamento atualmente aceites. Todos os médicos que pretendam aplicar ou consultar as NCCN Guidelines deverão usar a sua avaliação médica independente em circunstâncias clínicas específicas para determinar os cuidados ou tratamento prestados aos doentes. A National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) não presta nenhuma declaração ou garantia relativamente ao seu conteúdo, utilização ou aplicação e exime-se de qualquer responsabilidade relativa à sua aplicação ou utilização. Todos os direitos de autor das NCCN Guidelines pertencem à National Comprehensive Cancer Network®. Todos os direitos reservados. As NCCN Guidelines e respetivas ilustrações não podem ser reproduzidas de nenhuma forma sem a autorização expressa por escrito da NCCN. ©2023.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

Encontre uma instituição associada da NCCN: <https://www.nccn.org/home/member-institutions>.

Categorias de evidência e consenso da NCCN: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ver [Categorias de evidência e consenso da NCCN](#).

Categorias de preferência da NCCN: todas as recomendações são consideradas adequadas.

Ver [Categorias de preferência da NCCN](#).

Relativamente à versão 1.2023, as atualizações da versão 2.2023 das NCCN Guidelines for Ovarian Cancer apresentam:

OV-C 5 de 11

- Terapia primária para doença de estádio I
 - Docetaxel/oxaliplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção adicionado como opção terapêutica primária para a doença de estádio IB/IC em Útil em determinadas circunstâncias
 - ◊ Adicionada como categoria 2A para carcinoma seroso de alto grau, endometrioide (grau 2/3), carcinoma de células claras e carcinossarcoma (estádio IB/IC)
 - ◊ Adicionada como categoria 2B para carcinoma mucinoso (estádio IC) e para carcinoma seroso de baixo grau (estádio IC)/endometrioide de grau I (estádio IC)

OV-C 6 de 11

- Terapia primária para doença nos estádios II-IV
 - Docetaxel/oxaliplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção adicionado como opção terapêutica primária para a doença de estádio II-IV em Útil em determinadas circunstâncias
 - ◊ Adicionada como categoria 2A para carcinoma seroso de alto grau, endometrioide (grau 2/3), carcinoma de células claras e carcinossarcoma e para carcinoma mucinoso
 - ◊ Adicionada como categoria 2B para endometrioide seroso de baixo grau/grau I

OV-C 7 de 11

- Dosagem recomendada em terapia sistémica primária
 - Dosagem adicionada para regime de docetaxel/oxaliplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção

OV-C 9 de 11

- Terapia de recorrência para doença resistente à platina
 - Gemcitabina/bevacizumab adicionado como opção de terapia de recorrência para doença resistente à platina em Outros regimes recomendados; terapia citotóxica

OV-C 11 de 11

- Referência adicionada: Nagao S, Kogiku A, Suzuki K, et al. Um estudo de fase II da quimioterapia combinada de bevacizumab e gemcitabina em mulheres com cancro epitelial do ovário, cancro peritoneal primário ou cancro da trompa de Falópio recorrente resistente à platina. J Ovarian Res 2020;13:14.

[Continuação](#)

ATUALIZAÇÕES

Relativamente à versão 5.2022, as atualizações da versão 1.2023 das NCCN Guidelines for Ovarian Cancer apresentam:

OV-1

- Exames complementares de diagnóstico
 - ▶ Ponto adicionado: Avaliação de endocrinologia reprodutiva e infertilidade (REI), conforme indicação clínica
- Nota de rodapé g modificada: Na ausência de uma mutação BRCA1/2, o estado de **deficiência** de recombinação homóloga (HRD) pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia com inibidores de PARP (PARPi). (Também para OV-2, OV-3 e OV-5)
- Nota de rodapé h
 - ▶ Ponto adicionado: Biópsia endometrial conforme indicação clínica. (Também para OV-2 e OV-3)

OV-5

- Terapia de manutenção
 - ▶ Não foi utilizado bevacizumab durante a terapia primária
 - ◊ Rucaparib adicionado como opção para BRCA1/2 de tipo selvagem ou desconhecido e mutação germinal ou somática de BRCA1/2
 - ▶ Bevacizumab utilizado como parte da terapia primária
 - ◊ Categoria 1 adicionada a bevacizumab + olaparib para HR deficiente
 - ◊ Bevacizumab isolado adicionado como uma opção para doentes com HR deficiente
 - ◊ Rucaparib adicionado como opção para mutação germinal ou somática BRCA1/2
- Nota de rodapé y modificada: Após a terapia de primeira linha com bevacizumab, os dados são limitados no que respeita à terapia de manutenção com um PARPi de agente único (olaparib, niraparib ou rucaparib) para doentes com uma mutação BRCA1/2 germinal ou somática. No entanto, com base na magnitude do benefício da terapia de manutenção com PARPi noutros subgrupos, os PARPi de agente único podem ser considerados.

OV-6

- Monitorização/acompanhamento
 - ▶ Ponto 2 modificado: Exame físico, incluindo exame pélvico conforme indicação clínica (também para LCOC-7 e LCOC-10)
- Nota de rodapé modificada: Os testes moleculares validados devem ser efetuados num estabelecimento aprovado pela CLIA, utilizando o tecido tumoral disponível mais recente. Recomenda-se que a análise molecular do tumor inclua, no mínimo, testes para identificar o benefício potencial de terapêuticas dirigidas que tenham um benefício específico para o tumor ou para o diagnóstico do tumor, incluindo, entre outros, BRCA1/2,

estado de HRD, MSI, MMR, TMB, *FRα*, *RET* e NTRK, se os testes anteriores não incluírem estes marcadores. A realização de testes mais exaustivos pode ser particularmente importante nos LCOC com opções terapêuticas aprovadas limitadas. (Também para OV-7, OV-8, LCOC-7, OV-C 8 de 11 e OV-C 9A de 11)

OV-8

- Nota de rodapé II modificada: As opções de PARPi incluem niraparib, olaparib ou rucaparib. ~~Para doentes com doença sensível à platina que tenham completado duas ou mais linhas de terapia à base de platina (preferencial para doentes com uma mutação BRCA).~~ ~~Para doentes com doença sensível à platina que tenham completado duas ou mais linhas de terapia à base de platina. Olaparib e rucaparib pode ser utilizado independentemente do estado de BRCA (preferencial para quem tem uma mutação BRCA).~~ O niraparib está limitado às pessoas com uma mutação germinal BRCA deletéria ou suspeita de ser deletéria. O rucaparib está limitado às pessoas com uma mutação BRCA deletéria ou suspeita de ser deletéria. Deve ter-se cuidado ao utilizar PARPi de manutenção durante mais de 24 meses. Existem dados limitados sobre a utilização de um PARPi de manutenção em doentes que receberam anteriormente um PARPi ou após terapia de recorrência com bevacizumab. A combinação bevacizumab/PARPi não é recomendada neste momento para manutenção após terapia de recorrência.

LCOC-8

- Tumores epiteliais limítrofes do ovário (LMP)
 - ▶ Ressecção cirúrgica completa prévia
 - ◊ Qualificador modificado: Sem *carcinoma seroso de baixo grau (implantes invasivos)*

LCOC-10

- Avaliação cirúrgica + citorredução, se for caso disso
 - ▶ Qualificador modificado: *Carcinoma seroso de baixo grau (implantes invasivos)* de tumores epiteliais limítrofes do ovário (LMP)

OV-A (4 de 4)

- Princípios da cirurgia
 - ▶ Cirurgia de preservação da fertilidade
 - ◊ Subponto modificado: Encaminhar para um endocrinologista reprodutivo para avaliação e consulta de REI, conforme indicação clínica.

Continuação
ATUALIZAÇÕES

Relativamente à versão 5.2022, as atualizações da versão 1.2023 das NCCN Guidelines for Ovarian Cancer apresentam:

OV-B (1 de 3)

- Princípios da patologia
 - Análises moleculares dos tumores
 - ◊ Subponto 1 modificado: ...incluindo BRCA1/2, perda de heterozigosidade (LOH) ou estado de deficiência de recombinação homóloga (HRD) na ausência de uma mutação BRCA germinal.
 - ◊ Subponto 2 modificado: ...incluindo, entre outros, BRCA1/2, estado de HRD, instabilidade de microsatélites (MSI), "mismatch repair" (MMR), carga mutacional tumoral (TMB), BRAF, *FRα*, *RET* e *NTRK* se os testes anteriores não incluírem estes marcadores.
 - ◊ Subponto adicionado: As análises moleculares podem ser efetuadas no ADN do tumor circulante (ctDNA ou biópsia líquida) quando a análise baseada em tecidos não é clinicamente viável.

OV-C (3 de 11)

- Princípios da terapia sistémica
 - Dose/administração modificada para monoterapia com niraparib, quimioterapia de manutenção pós-recorrência:
 - ◊ 300 mg, administração oral, uma vez por dia (*ou uma dose inicial de 200 mg uma vez por dia para doentes com um peso corporal de base <77 kg e/ou uma contagem de plaquetas <150.000/mm³; após 2 a 3 meses, na ausência de toxicidade hematológica, pode ser considerado um aumento para 300 mg uma vez por dia*)
 - Linha adicionada para o regime de monoterapia com rucaparib:
 - ◊ Contexto: Manutenção após quimioterapia primária
 - ◊ Dose/administração: 600 mg, administração oral, duas vezes por dia
 - ◊ Duração: Até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou até 24 meses

OV-C (5 de 11)

- Terapia primária para doença de estádio I
 - Seroso de baixo grau (estádio IC)/Endometrioide de grau I (estádio IC)
 - ◊ Outros regimes recomendados modificados (também para a doença em estádio II-IV em OV-C 6 de 11):
 - Carboplatina/doxorrubicina lipossomal ± letrozol de manutenção (categoria 2B) *ou outra terapia hormonal (categoria 2B)*
 - Docetaxel/carboplatina ± letrozol de manutenção (categoria 2B) *ou outra terapia hormonal (categoria 2B)*
 - Terapia hormonal (acetato de leuprorelda, tamoxifeno, fulvestrant) (categoria 2B)

- Nota de rodapé g modificada: ~~Doentes idosos~~ Os indivíduos com >70 anos de idade e os que têm comorbidades podem ser intolerantes aos regimes de quimioterapia combinada recomendados nestas NCCN Guidelines. Com base no parecer clínico e na tolerância esperada às terapias, a dosagem alternativa (ver OV-C, 7 de 11) pode ser apropriada para ~~doentes idosos~~ estes indivíduos com cancro epitelial do ovário (incluindo carcinossarcoma, células claras, mucinoso e seroso de baixo grau). Foram desenvolvidos algoritmos para prever a toxicidade da quimioterapia. (Também para OV-C 6 de 11)

OV-C (6 de 11)

- Terapia primária para doença nos estádios II-IV
 - Regime de docetaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção (GOG-218) adicionado a Outros regimes recomendados para todos os tipos de doença

OV-C (7 de 11)

- Dosagem recomendada em terapia sistémica primária
 - Regime e dosagem de docetaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção (GOG-218) adicionados
 - Título modificado: ~~Doentes idosos (idade >70 anos)~~ Indivíduos com mais de 70 anos e/ou com comorbidades
- Nota de rodapé m: A ligação para as diretrizes de dosagem de carboplatina foi atualizada.

OV-C (8 de 11)

- Terapia de recorrência para doença sensível à platina
 - Outros regimes recomendados
 - ◊ Terapia dirigida: O regime de niraparib/bevacizumab foi alterado da categoria 2A para a categoria 2B
 - Úteis em determinadas circunstâncias
 - ◊ Terapia dirigida adicionada: Selpercatinib (para tumores positivos para a fusão dos genes RET) (Também para OV-C 9 de 11)
- Nota de rodapé t modificada: Para a dosagem recomendada para *indivíduos idosos com mais de 70 anos*, ver OV-C, 7 de 11. (Também para OV-C 9A de 11)

Continuação

ATUALIZAÇÕES



Relativamente à versão 5.2022, as atualizações da versão 1.2023 das NCCN Guidelines for Ovarian Cancer apresentam:

OV-C (9 de 11)

- Terapia de recorrência para doença resistente à platina
 - ▶ Regimes preferenciais
 - ◊ Terapia dirigida adicionada: Mirvetuximab soravtansine-gynx (para tumores com expressão de FR α)
 - ▶ Outros regimes recomendados
 - ◊ Terapia citotóxica adicionada:
 - Regimes à base de carboplatina (simples ou combinados):
 - Carboplatina
 - Carboplatina/docetaxel
 - Carboplatina/paclitaxel (semanal)
 - Carboplatina/gemcitabina ± bevacizumab
 - Carboplatina/doxorubicina lipossomal ± bevacizumab
 - Carboplatina/paclitaxel ± bevacizumab
 - Gemcitabina/cisplatina
 - Ixabepilona/bevacizumab (categoria 2B)
 - ▶ Úteis em determinadas circunstâncias
 - ◊ Regimes à base de carboplatina adicionados:
 - Carboplatina/paclitaxel (para >70 anos)
 - Carboplatina/paclitaxel, ligado à albumina (para hipersensibilidade confirmada ao taxano)
 - ◊ Terapia dirigida adicionada: Mirvetuximab soravtansine-gynx/bevacizumab (para tumores com expressão de FR α) (categoria 2B)
- Nota de rodapé * adicionada: Não utilizar na doença refratária à platina.
- Nota de rodapé y adicionada: Para doentes previamente tratadas com taxanos.

OV-C 11 de 11

- As referências foram atualizadas.

QUADRO CLÍNICO

Massa pélvica suspeita/palpável no exame abdominal/pélvico e/ou ascite, distensão abdominal e/ou

Sintomas sem fonte de malignidade (ou seja, inchaço, dor pélvica/abdominal, dificuldade em comer ou sensação de saciedade rápida, sintomas urinários [urgência ou frequência])

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

- Exame abdominal/pélvico
- Ecografia e/ou CT/MRI abdominal/pélvica, conforme indicação clínica^{a,b}
- CT ou radiografia ao tórax, conforme indicação clínica^{a,c}
- Hemograma completo (CBC), perfil químico com teste de função hepática (LFT)
- CA-125 ou outros marcadores tumorais, conforme indicação clínica^d
- Avaliar estado de desempenho e estado nutricional
- Avaliação gastrointestinal (GI) conforme indicação clínica
- Avaliação de endocrinologia reprodutiva e infertilidade (REI), conforme indicação clínica
- Obter o historial familiar^{e,f,g}
- Encaminhar para o oncologista ginecológico no caso de lesões clinicamente suspeitas^h

ESTÁDIO CLÍNICO^h

IA (fertilidade desejada)

IB (fertilidade desejada)

IA-IV, candidata a cirurgia, citorredução ótima provável (fertilidade não desejada)

Candidata fraca a cirurgia ou Baixa probabilidade de uma citorredução ótimaⁱ

TRATAMENTO PRIMÁRIO^{h,i,j}

Salpingo-ooftorectomia unilateral (USO) + estadiamento cirúrgico exaustivo^{i,j,k,l}

Salpingo-ooftorectomia bilateral (BSO) + estadiamento cirúrgico exaustivo^{i,j,k,l}

Histerectomia/BSO + estadiamento exaustivo^{i,j} e citorredução, conforme necessário

[Ver Terapia neoadjuvante \(OV-2\)^m](#)

As doentes com cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário devem ser submetidas a uma avaliação de risco genético e a testes germinativos e somáticos (se não tiverem sido realizados anteriormente)^{e,f,g,j}

[Ver Estadiamento patológico \(OV-4\)](#)

Para os cancros do ovário menos comuns (LCOC),
[ver LCOC-1](#)

Diagnóstico por meio de cirurgia ou biópsia de tecido anterior (citopatologia) →

[Ver Exames complementares de diagnóstico, resultados e tratamento primário \(OV-3\)](#)

^a Imagiologia realizada com contraste oral e IV (exceto se contraindicado) e contraste retal, se necessário.

^b A tomografia por emissão de positrões (PET)/CT, a MRI ou a PET/MRI podem ser indicadas para lesões indeterminadas se os resultados alterarem o tratamento.

^c Dá-se preferência à CT torácica se houver preocupação com doença metastática ou disseminada.

^d Outros marcadores tumorais podem incluir a inibina, a beta da gonadotrofina coriônica humana (β -hCG), a alfa-fetoproteína, o lactato desidrogenase (LDH), o抗ígeno carcinoembrionário (CEA) e o CA 19-9. Ver [Discussão](#) sobre a utilidade dos testes de diagnóstico.

^e [Ver NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#) e [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#).

^f O estado de *BRCA1/2* germinativo e somático esclarece a terapia de manutenção.

^g Na ausência de uma mutação *BRCA1/2*, o estado de deficiência de recombição homóloga (HRD) pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia com inibidores de PARP (PARPi) ([Ver OV-B](#)).

^h Recomenda-se a avaliação por um oncologista ginecológico para:

- Todas as doentes com suspeita de neoplasia maligna do ovário; os dados publicados demonstram que a avaliação primária e a citorredução por um oncologista ginecológico resultam numa vantagem em termos de sobrevida.
- Doentes que estão a ser avaliadas para terapia neoadjuvante antes de serem consideradas más candidatas a cirurgia.
- Tratamento de carcinomas intraepiteliais tubários serosos (STIC) ocultos.
- Consideração da avaliação laparoscópica para determinar a viabilidade da cirurgia de citorredução em doentes selecionadas.
- Biópsia endometrial conforme indicação clínica.

ⁱ [Ver Princípios da cirurgia \(OV-A\)](#).

^j [Ver Princípios da patologia \(OV-B\)](#).

^k Pode ser uma opção para doentes selecionadas em estádio IC com base na histologia.

^l Preservação uterina para potenciais abordagens futuras de reprodução assistida.

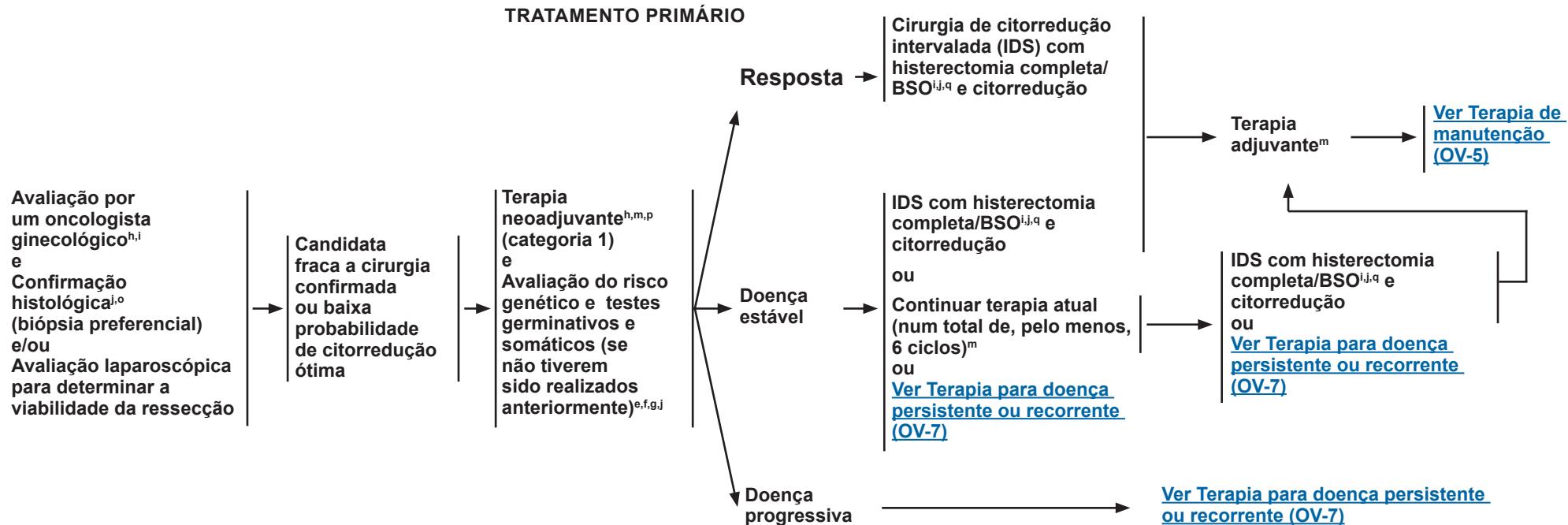
^m [Ver Princípios da terapia sistémica \(OV-C\)](#) e [Gestão de reações medicamentosas \(OV-D\)](#).

ⁿ Carcinossarcoma, tumores de células claras, mucinosos, serosos de baixo grau, endometrioides de grau 1, epiteliais limítrofes, tumores estromais do cordão sexual malignos e tumores de células germinativas.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

CANDIDATA FRACA A CIRURGIA OU BAIXA PROBABILIDADE DE CITORREDUÇÃO ÓTIMA
TERAPIA NEOADJUVANTE



^e Ver NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic e [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#).

^f O estado de BRCA1/2 germinativo e somático esclarece a terapia de manutenção.

^g Na ausência de uma mutação BRCA1/2, o estado de HRD pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia com PARPi ([Ver OV-B](#)).

^h Recomenda-se a avaliação por um oncologista ginecológico para:

- Todas as doentes com suspeita de neoplasia maligna do ovário; os dados publicados demonstram que a avaliação primária e a citorredução por um oncologista ginecológico resultam numa vantagem em termos de sobrevida.
- Doentes que estão a ser avaliadas para terapia neoadjuvante antes de serem consideradas más candidatas a cirurgia.
- Tratamento de STIC ocultos.
- Consideração da avaliação laparoscópica para determinar a viabilidade da cirurgia de citorredução em doentes selecionadas.
- Biópsia endometrial conforme indicação clínica.

ⁱ Ver Princípios da cirurgia (OV-A).

^j Ver Princípios da patologia (OV-B).

^m Ver Princípios da terapia sistémica (OV-C) e Gestão de reações medicamentosas (OV-D).

^o Se a biópsia não for viável, pode ser utilizada a citopatologia da ascite ou do derrame pleural combinada com um rácio CA-125:CEA superior a 25.

^p É preferível efetuar a cirurgia de conclusão após 3-4 ciclos; no entanto, a cirurgia pode ser efetuada após 4-6 ciclos com base no parecer clínico do oncologista ginecológico.

^q A quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) com cisplatina (100 mg/m²) pode ser considerada na altura da IDS para a doença de estádio III.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

DIAGNÓSTICO POR MEIO DE CIRURGIA ANTERIOR

Doente encaminhada com cancro do ovário recentemente diagnosticado após um procedimento cirúrgico recente

- Avaliação por um oncologista ginecológico^h
- Obter historial familiar^e
- Avaliação do risco genético e testes germinativos e somáticos^{e,f,g} (se não tiverem sido realizados anteriormente)
- Rever estudos imagiológicos anteriores, notas operatórias e patologiaⁱ
- Imagiologia conforme indicação clínica^a (por exemplo, CT/MRI torácica/abdominal/pélvica, PET/CT e/ou ecografia)
- CBC, perfil químico com LFT
- CA-125 ou outros marcadores tumorais, conforme indicação clínica^d

RESULTADOS

Sem evidência de doença residual nos exames complementares de diagnóstico (suspeita de estádio I)

Sem evidência de doença residual nos exames complementares de diagnóstico (suspeita de estádio II-IV)

Evidência de doença residual nos exames complementares de diagnóstico

Carcinossarcoma ([ver LCOC-2](#))

ou

Tumores epiteliais limítrofes do ovário ([ver LCOC-8](#))

ou

Tumores malignos de células germinativas ([ver LCOC-11](#))

ou

Tumores estromais do cordão sexual malignos ([ver LCOC-12](#))

TRATAMENTO PRIMÁRIO

Considerar o estadiamento cirúrgico^{i,j} (se não tiver sido realizado anteriormente) se estiver a ser considerada a observação ou para esclarecer as decisões sobre a terapia sistémica^r

Considerar o estadiamento cirúrgico^{i,j} se não tiver sido feito anteriormente, para esclarecer as decisões sobre a terapia sistémica^r

Suspeita de doença residual ressecável → Cirurgia citorreductora do tumor^{i,j}

Suspeita de doença residual irressecável → [Ver Terapia neoadjuvante \(OV-2\)](#)

[Ver
Terapia
adjuvante
\(OV-4\)](#)

^aImagiologia realizada com contraste oral e IV (exceto se contraindicado) e contraste retal, se necessário.

^bOutros marcadores tumorais podem incluir inibina, β-hCG, alfa-fetoproteína, LDH, CEA e CA 19-9. Ver [Discussão](#) sobre a utilidade dos testes de diagnóstico.

^c[Ver NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#) e [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#).

^dO estado de BRCA1/2 germinativo e somático esclarece a terapia de manutenção.

^eNa ausência de uma mutação BRCA1/2, o estado de HRD pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia com PARPi ([Ver OV-B](#)).

^hRecomenda-se a avaliação por um oncologista ginecológico para:

- Todas as doentes com suspeita de neoplasia maligna do ovário; os dados publicados demonstram que a avaliação primária e a citorredução por um oncologista ginecológico resultam numa vantagem em termos de sobrevida.
- Doentes que estão a ser avaliadas para terapia neoadjuvante antes de serem consideradas más candidatas a cirurgia.
- Tratamento de STIC ocultos.
- Consideração da avaliação laparoscópica para determinar a viabilidade da cirurgia de citorredução em doentes selecionadas.
- Biópsia endometrial conforme indicação clínica.

ⁱ[Ver Princípios da cirurgia \(OV-A\)](#).

^j[Ver Princípios da patologia \(OV-B\)](#).

^rEmbora não tenha sido demonstrado que um estadiamento cirúrgico exaustivo melhore a sobrevida em doentes sem evidência de doença residual, pode ser importante para determinar as opções de tratamento pós-operatório mais adequadas, incluindo a seleção de terapia adjuvante e de manutenção.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

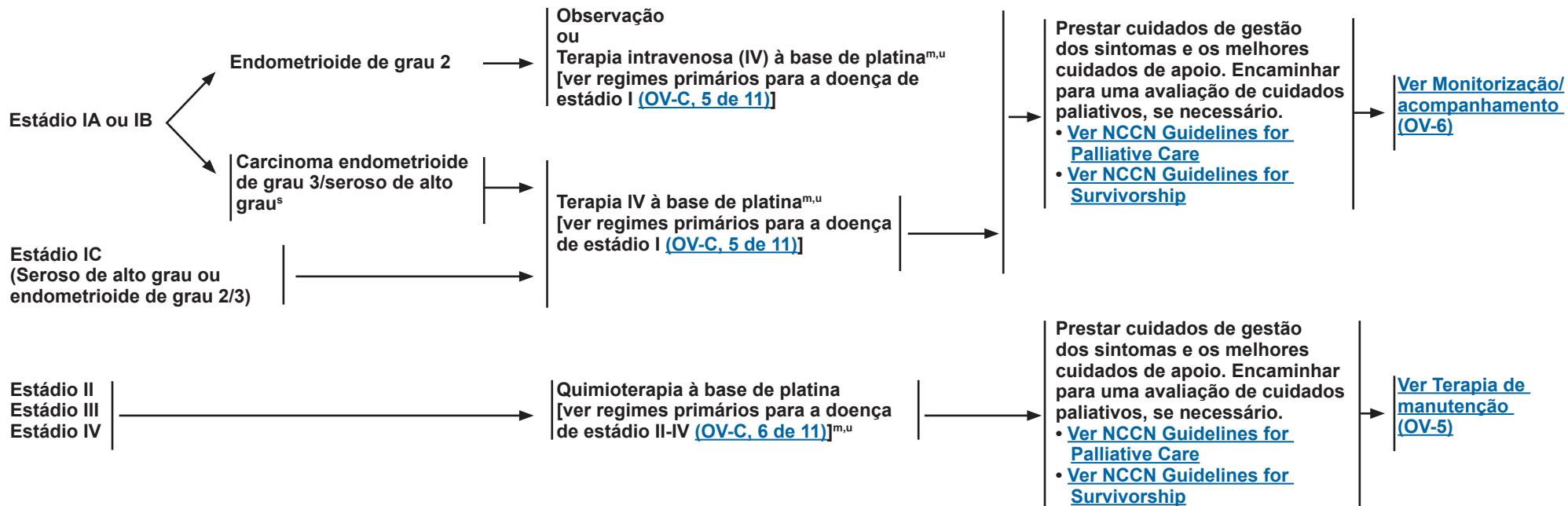
Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

ESTADIAMENTO PATOLÓGICO^{s,t}

QUIMIOTERAPIA PRIMÁRIA/TERAPIA ADJUVANTE PRIMÁRIA^u

LCOC, qualquer estádio^{n,t}

[Ver LCOC-1](#)



^m[Ver Princípios da terapia sistémica \(OV-C\)](#) e [Gestão de reações medicamentosas \(OV-D\)](#).

ⁿCarcinossarcoma, tumores de células claras, mucinosos, serosos de baixo grau, endometrioides de grau 1, epiteliais limítrofes, tumores estromais do cordão sexual malignos e tumores de células germinativas.

^sOs patologistas recomendam que o cancro do ovário seroso seja classificado como sendo de baixo grau ou de alto grau. O tumor seroso de grau 2 é considerado de alto grau.

^tConsiderar uma análise patológica especializada para confirmar o diagnóstico histológico.

[Ver Classificação histológica da OMS \(OV-E\)](#).

^uAs doentes que recebem quimioterapia primária serão monitorizadas da seguinte forma:

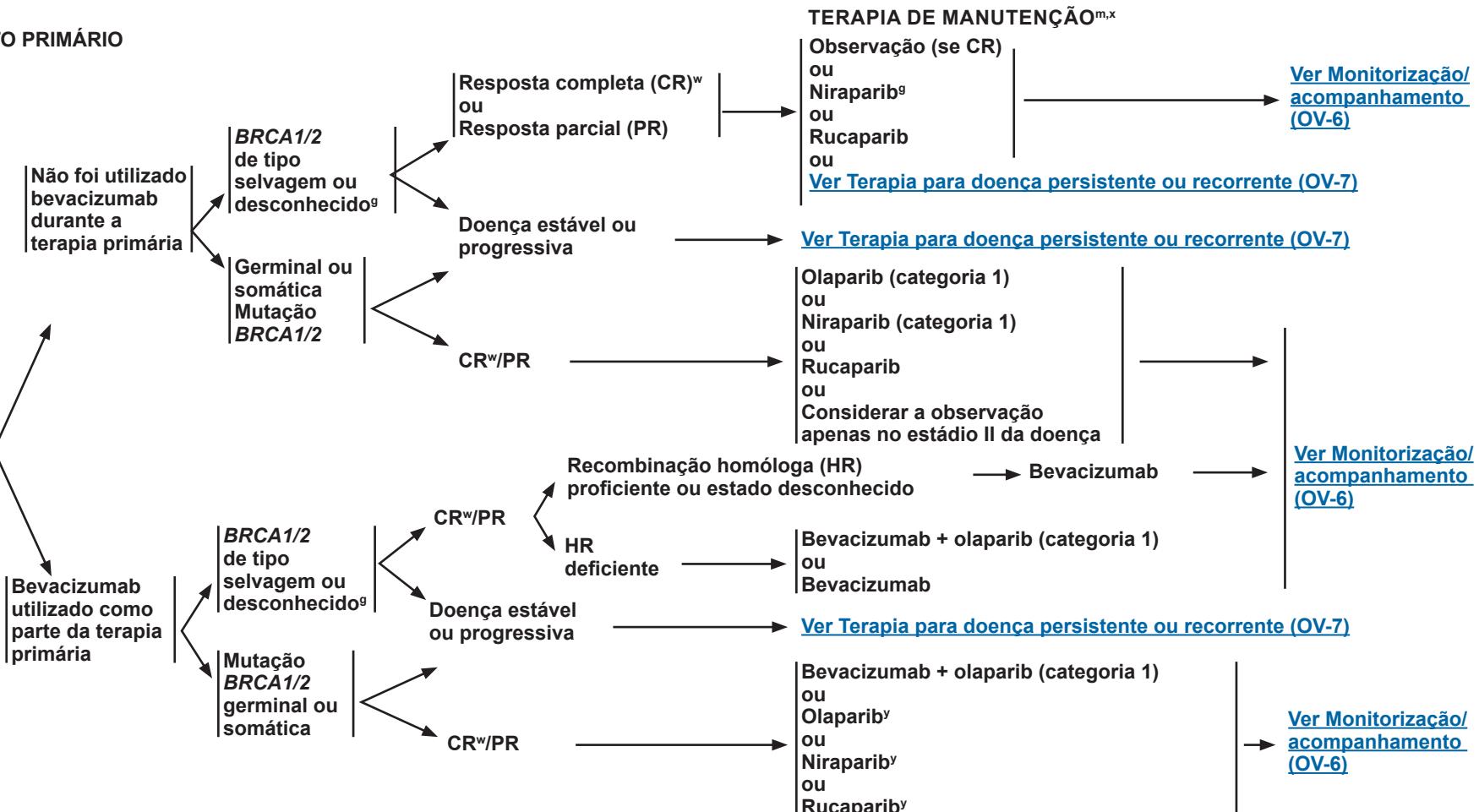
1. A cada 1-3 ciclos: Exame físico e considerar exame pélvico
2. Conforme indicação: CBC e perfis químicos provisórios
3. Níveis de CA-125 ou outros marcadores tumorais, conforme indicação clínica, antes de cada ciclo de quimioterapia
4. CT ou MRI torácica/abdominal/pélvica com contraste, PET/CT (base do crânio até meio da coxa) ou PET, conforme indicação.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

**ESTÁDIO II, III, IV^v
APÓS TRATAMENTO PRIMÁRIO**

Estádio II-IV^v
(após tratamento primário)
• Imagiologia^a conforme indicação clínica:
• CT, MRI, PET/CT ou PET torácica/abdominal/pélvica (base do crânio até meio da coxa)



^a Imagiologia realizada com contraste oral e IV (exceto se contraindicado) e contraste retal, se necessário.

^g Na ausência de uma mutação BRCA1/2, o estado de HRD pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia com PARPi ([Ver OV-B](#)).

^m [Ver Princípios da terapia sistémica \(OV-C\)](#) e [Gestão de reações medicamentosas \(OV-D\)](#).

^v Recomendações após tratamento primário para carcinoma seroso de alto grau de estádio II-IV ou carcinoma endometrioide de grau 2/3; considerar para carcinoma de células claras ou carcinossarcoma com uma mutação BRCA1/2.

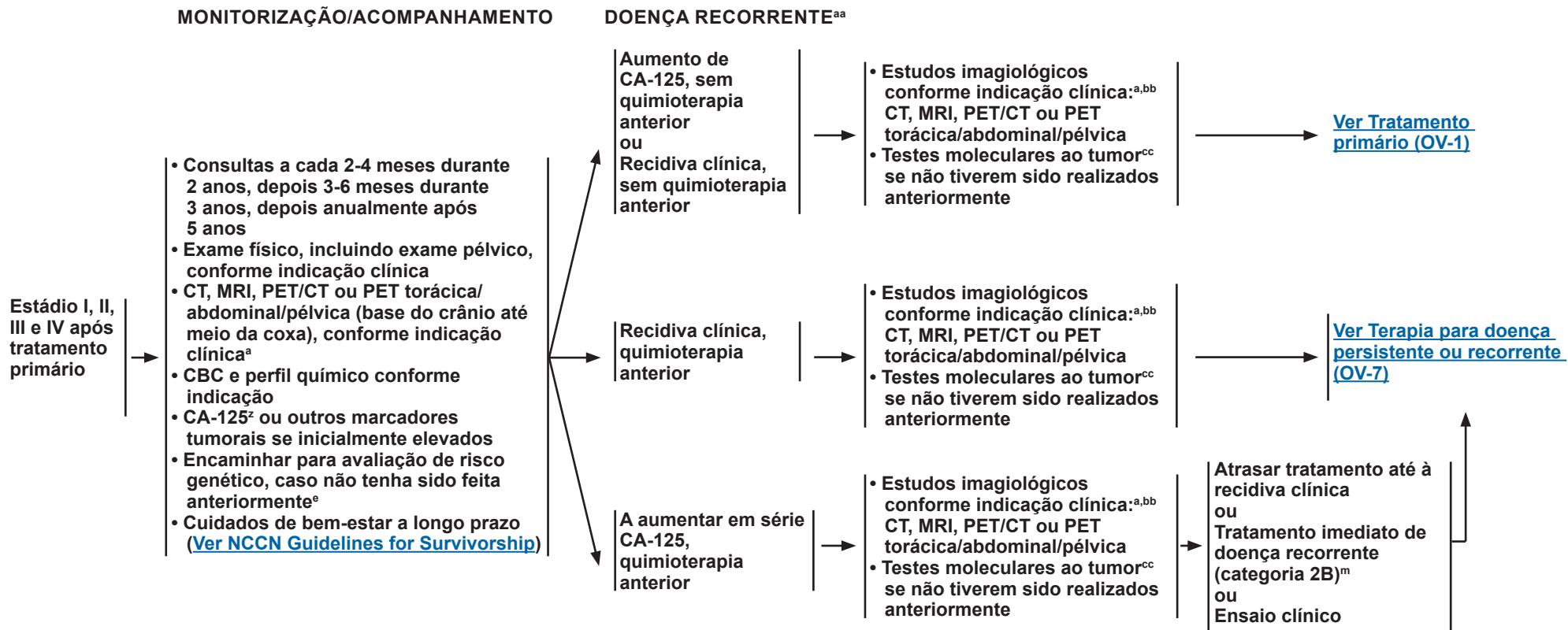
^w Sem evidência definitiva de doença.

^x Os dados são limitados para a terapia de manutenção com um PARPi em doentes com doença de estádio II.

^y Após a terapia de primeira linha com bevacizumab, os dados são limitados no que respeita à terapia de manutenção com um PARPi de agente único (olaparib, niraparib ou rucaparib) para doentes com uma mutação BRCA1/2 germinal ou somática. No entanto, com base na magnitude do benefício da terapia de manutenção com PARPi noutros subgrupos, os PARPi de agente único podem ser considerados.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.



^a Imageria realizada com contraste oral e IV (exceto se contraindicado) e contraste retal, se necessário.

^b Ver [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#) e [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#).

^c Ver [Princípios da terapia sistémica \(OV-C\)](#) e [Gestão de reacções medicamentosas \(OV-D\)](#).

^d Existem dados sobre a utilidade do CA-125 para a monitorização do cancro do ovário após a conclusão da terapia primária. Ver [Declaração de posição da Society of Gynecologic Oncology \(SGO\)](#) e [Discussão](#).

^{aa} Considerar a gestão dos sintomas e os melhores cuidados de apoio. Ver [NCCN Guidelines for Palliative Care](#). Encaminhar para uma avaliação de cuidados paliativos, se necessário.

^{bb} A imageria de vigilância pode ser indicada quando os marcadores tumorais são considerados pouco fiables, o exame físico não é fável e/ou existe um risco elevado de recorrência.

^{cc} Os testes moleculares validados devem ser efetuados num estabelecimento aprovado pela CLIA, utilizando o tecido tumoral disponível mais recente. Recomenda-se que a análise molecular do tumor inclua, no mínimo, testes para identificar o benefício potencial de terapêuticas dirigidas que tenham um benefício específico para o tumor ou para o diagnóstico do tumor, incluindo, entre outros, BRCA1/2, estado de HRD, instabilidade de microsatélites (MSI), "mismatch repair" (MMR), carga mutacional tumoral (TMB), FRa, RET e NTRK, se os testes anteriores não incluírem estes marcadores. A realização de testes mais exaustivos pode ser particularmente importante nos LCOC com opções terapêuticas aprovadas limitadas ([Ver OV-B](#)).

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

ESTADO DA DOENÇA^{e,cc,dd}

TERAPIA PARA DOENÇA PERSISTENTE OU RECORRENTE^{m,ff,gg,hh}

Doença resistente à platina:^{ee}
Progressão na terapia primária, de manutenção ou de recorrência ou
Doença estável ou persistente (se não estiver em terapia de manutenção) ou
Remissão completa e recidiva <6 meses após a conclusão da quimioterapia

Ensaio clínico^{ii,jj}
e/ou
Melhores cuidados de apoio ([Ver NCCN Guidelines for Palliative Care](#))
e/ou
Terapia de recorrência ([ver OV-C, 9 de 11](#))^{m,ii,kk}

Doença sensível à platina:^{ee}
Remissão completa e recidiva ≥6 meses após a conclusão da quimioterapia anterior

[Ver OV-8](#)

^e [Ver NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#) e [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#).

^m [Ver Princípios da terapia sistémica \(OV-C\)](#) e [Gestão de reações medicamentosas \(OV-D\)](#).

^{cc} Os testes moleculares validados devem ser efetuados num estabelecimento aprovado pela CLIA, utilizando o tecido tumoral disponível mais recente. Recomenda-se que a análise molecular do tumor inclua, no mínimo, testes para identificar o benefício potencial de terapêuticas dirigidas que tenham um benefício específico para o tumor ou para o diagnóstico do tumor, incluindo, entre outros, BRCA1/2, estado de HRD, MSI, MMR, TMB, FRC, RET e NTRK, se os testes anteriores não incluírem estes marcadores. A realização de testes mais exaustivos pode ser particularmente importante nos LCOC com opções terapêuticas aprovadas limitadas ([Ver OV-B](#)).

^{dd} Testes moleculares ao tumor antes do início da terapia para doença persistente/recorrente, se não tiverem sido realizados anteriormente.

^{ee} As definições de doença sensível à platina e de doença resistente à platina são imprecisas; o parecer clínico e a flexibilidade devem ser utilizados na determinação das opções de tratamento.

^{ff} Os dados são limitados no que respeita à terapia primária e de manutenção para o LCOC recorrente/persistente.

^{gg} Durante e após o tratamento da recorrência, as doentes devem ser avaliadas conforme indicação com marcadores tumorais e repetição de exames imagiológicos (com modalidades anteriormente utilizadas) para documentar a resposta e/ou o estado da doença.

^{hh} [Ver Procedimentos cirúrgicos paliativos auxiliares \(OV-A 4 de 4\)](#).

ⁱⁱ As doentes que progredem em 2 regimes terapêuticos consecutivos sem evidência de benefícios clínicos têm uma probabilidade reduzida de beneficiar de uma terapia adicional. As decisões de oferecer ensaios clínicos, apenas cuidados de apoio ou terapia adicional devem ser tomadas numa base altamente individual.

^{jj} Os ensaios clínicos com agentes mais recentes devem ser fortemente considerados.

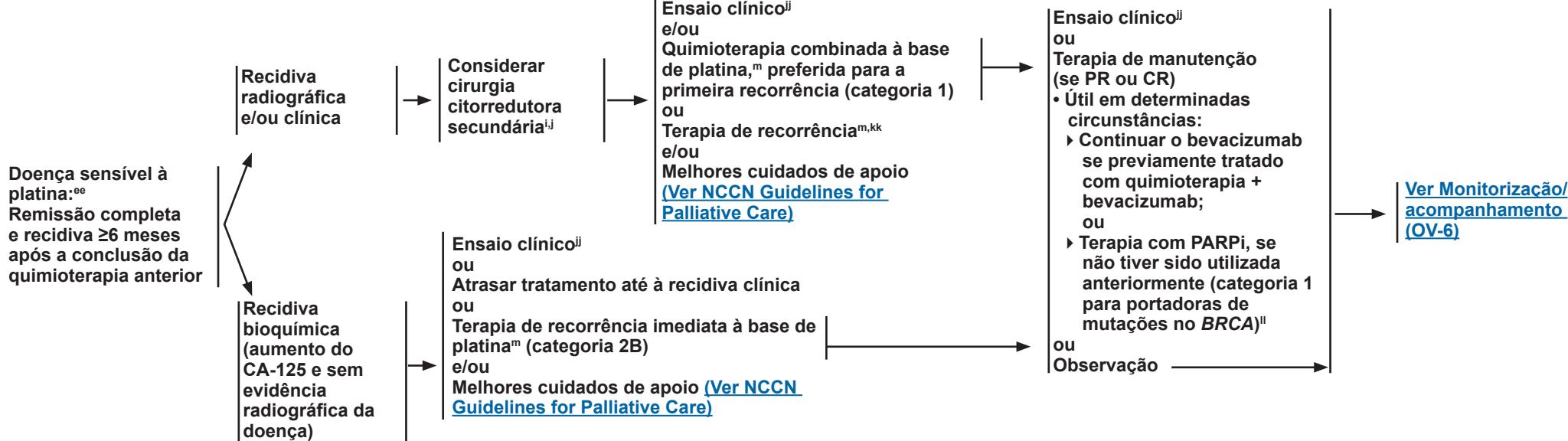
^{kk} A radioterapia (RT) localizada paliativa pode ser considerada.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

ESTADO DA DOENÇA^{e,cc,dd}

TERAPIA DE RECORRÊNCIA PARA DOENÇA SENSÍVEL À PLATINA^{m,ff,gg,hh}



^e[Ver NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#) e [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#).

ⁱ[Ver Princípios da cirurgia \(OV-A\)](#).

^j[Ver Princípios da patologia \(OV-B\)](#).

^m[Ver Princípios da terapia sistémica \(OV-C\)](#) e [Gestão de reações medicamentosas \(OV-D\)](#).

^{cc}Os testes moleculares validados devem ser efetuados num estabelecimento aprovado pela CLIA, utilizando o tecido tumoral disponível mais recente. Recomenda-se que a análise molecular do tumor inclua, no mínimo, testes para identificar o benefício potencial de terapêuticas dirigidas que tenham um benefício específico para o tumor ou para o diagnóstico do tumor, incluindo, entre outros, *BRCA1/2*, estado de HRD, MSI, MMR, TMB, FRA, *RET* e *NTRK*, se os testes anteriores não incluírem estes marcadores. A realização de testes mais exaustivos pode ser particularmente importante nos LCOC com opções terapêuticas aprovadas limitadas ([Ver OV-B](#)).

^{dd}Testes moleculares ao tumor antes do início da terapia para doença persistente/recorrente, se não tiverem sido realizados anteriormente.

^{ee}As definições de doença sensível à platina e de doença resistente à platina são imprecisas; o parecer clínico e a flexibilidade devem ser utilizados na determinação das opções de tratamento.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

^{ff}Os dados são limitados no que respeita à terapia primária e de manutenção para o LCOC recorrente/persistente.

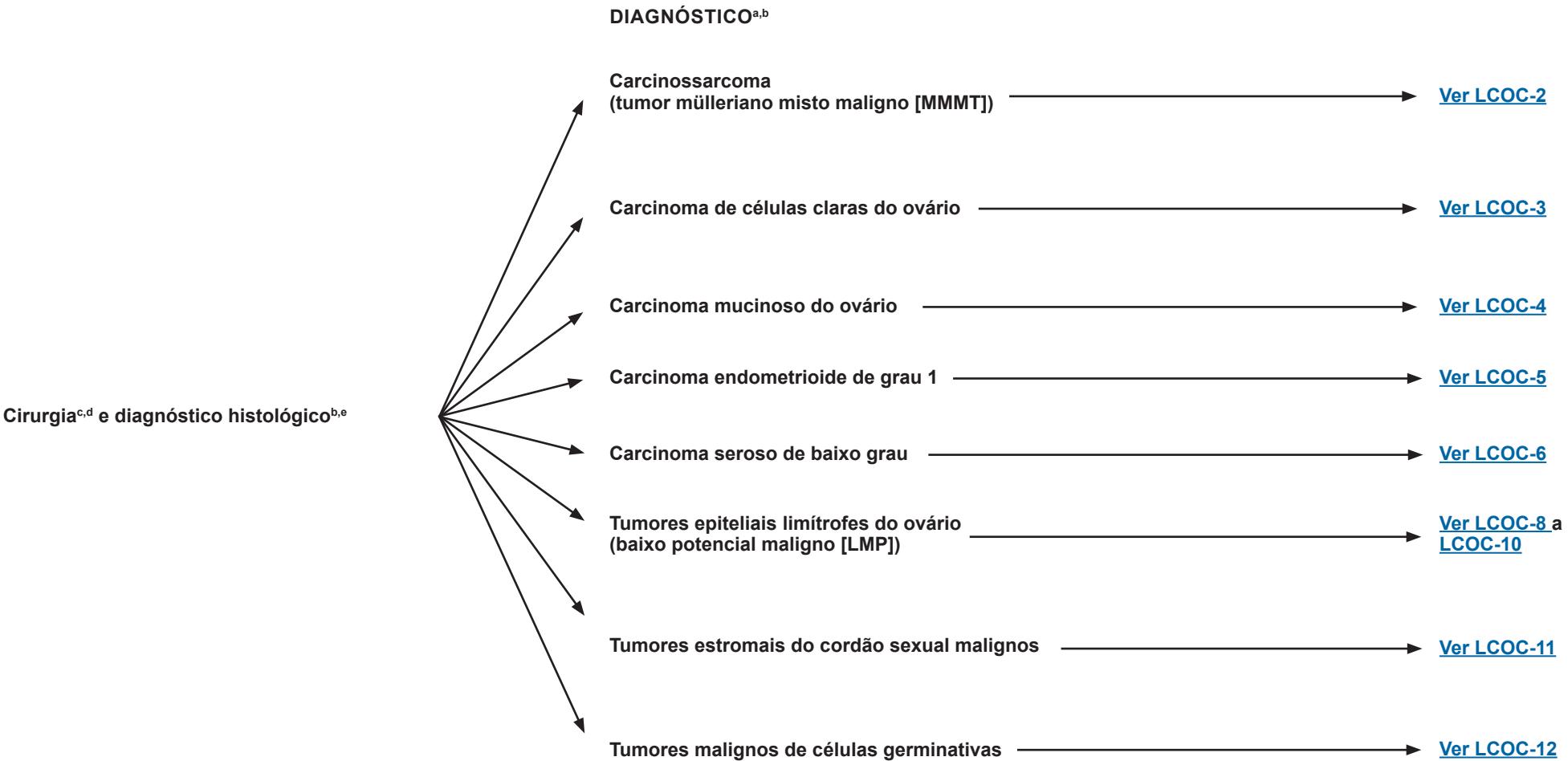
^{gg}Durante e após o tratamento da recorrência, as doentes devem ser avaliadas conforme indicação com marcadores tumorais e repetição de exames imagiológicos (com modalidades anteriormente utilizadas) para documentar a resposta e/ou o estado da doença.

^{hh}[Ver Procedimentos cirúrgicos paliativos auxiliares \(OV-A 4 de 4\)](#).

^{jj}Os ensaios clínicos com agentes mais recentes devem ser fortemente considerados.

^{kk}A RT localizada paliativa pode ser considerada.

^{ll}As opções de PARPi incluem niraparib, olaparib ou rucaparib. Para doentes com doença sensível à platina que tenham completado duas ou mais linhas de terapia à base de platina. O olaparib pode ser utilizado independentemente do estado de *BRCA* (preferencial para quem tem uma mutação *BRCA*). O niraparib está limitado às pessoas com uma mutação germinal *BRCA* deletéria ou suspeita de ser deletéria. O rucaparib está limitado às pessoas com uma mutação *BRCA* deletéria ou suspeita de ser deletéria. Deve ter-se cuidado ao utilizar PARPi de manutenção durante mais de 24 meses. Existem dados limitados sobre a utilização de um PARPi de manutenção em doentes que receberam anteriormente um PARPi ou após terapia de recorrência com bevacizumab. A combinação bevacizumab/PARPi não é recomendada neste momento para manutenção após terapia de recorrência.

^a[Ver Classificação histológica da OMS \(OV-E\).](#)^bDevido às terapêuticas emergentes para LCOC, é importante identificar as potenciais vias para os cancros raros e pode ser útil para o recrutamento de ensaios clínicos. Pode considerar-se a realização de testes moleculares ao tumor, caso não tenham sido realizados anteriormente, uma vez que podem ajudar a orientar o tratamento. Os dados relativos a estes cancros são limitados devido à sua raridade, pelo que será difícil obter dados prospectivos. O tratamento individualizado pode ser o melhor tratamento para estes tumores raros. [Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer, et al. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. Todos os direitos reservados; 2016.]^c[Ver Princípios da cirurgia \(OV-A\).](#)^d[Ver Princípios da patologia \(OV-B\).](#)^eOs LCOC são normalmente diagnosticados após a cirurgia. [Ver Exames complementares de diagnóstico \(OV-1\).](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

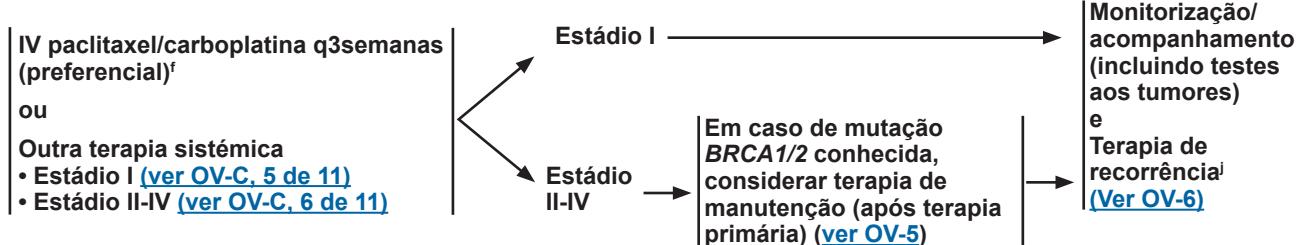
Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO^a

TRATAMENTO ADJUVANTE^f

MONITORIZAÇÃO/
ACOMPANHAMENTO

Carcinossarcoma (MMMT)
do ovário^{g,h,i}



^a Ver Classificação histológica da OMS (OV-E).

^f Ver Princípios da terapia sistémica (OV-C) e Gestão de reações medicamentosas (OV-D).

^g Se não tiverem sido realizados anteriormente, considerar o estadiamento cirúrgico e a ressecção da doença residual ([Ver OV-3](#)).

^h Se não tiverem sido realizados anteriormente, considerar a realização de testes germinativos e somáticos ([Ver OV-B](#)).

ⁱ O estado de BRCA1/2 germinativo e somático esclarece a terapia de manutenção. Na ausência de uma mutação BRCA1/2, o estado de HRD pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia com PARPi.

^j Os dados são limitados no que respeita à terapia primária e de manutenção para o LCOC recorrente/persistente.

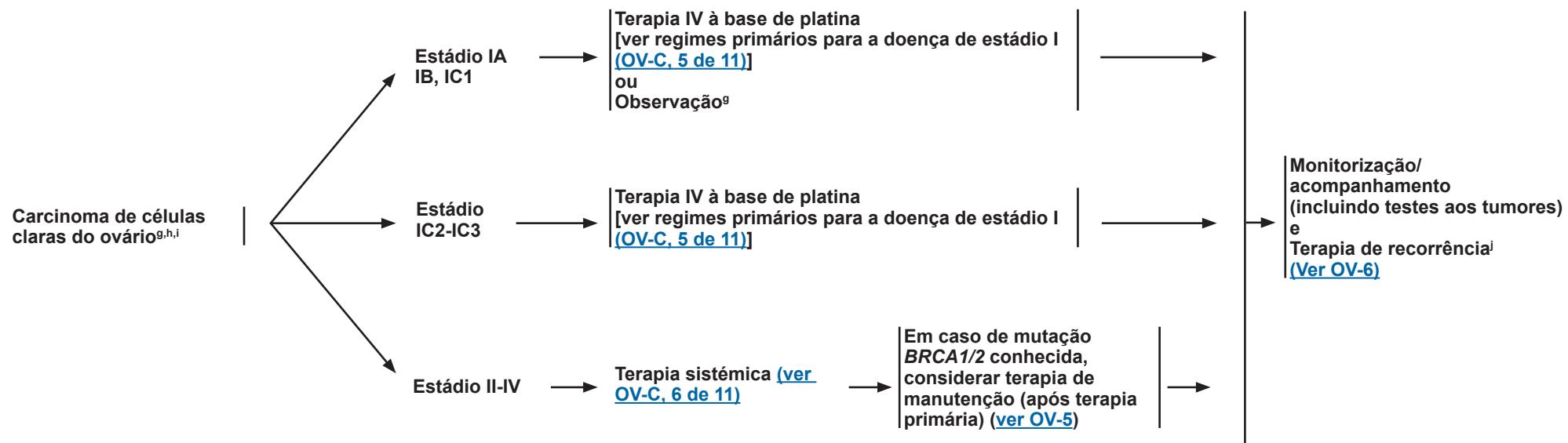
Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

DIAGNÓSTICO
PATOLÓGICO^a

TRATAMENTO ADJUVANTE^f

MONITORIZAÇÃO/
ACOMPANHAMENTO



^a Ver Classificação histológica da OMS (OV-E).

^f Ver Princípios da terapia sistémica (OV-C) e Gestão de reações medicamentosas (OV-D).

^g Se não tiverem sido realizados anteriormente, considerar o estadiamento cirúrgico e a ressecção da doença residual (Ver OV-3).

^h Se não tiverem sido realizados anteriormente, considerar a realização de testes germinativos e somáticos (Ver OV-B).

ⁱ O estado de BRCA1/2 germinativo e somático esclarece a terapia de manutenção. Na ausência de uma mutação BRCA1/2, o estado de HRD pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia com PARPi.

^j Os dados são limitados no que respeita à terapia primária e de manutenção para o LCOC recorrente/persistente.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

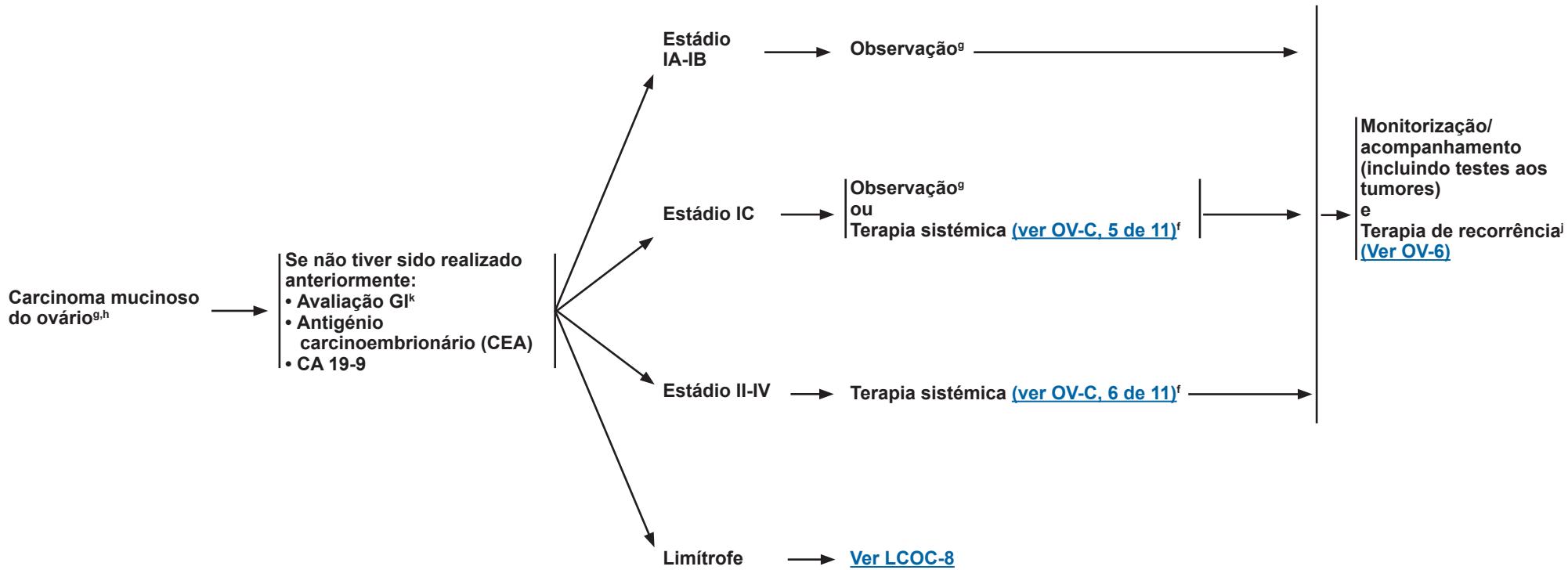
Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

DIAGNÓSTICO
PATOLÓGICO^a

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO ADICIONAIS

TRATAMENTO ADJUVANTE^f

MONITORIZAÇÃO/
ACOMPANHAMENTO



^aVer Classificação histológica da OMS (OV-E).

^fVer Princípios da terapia sistémica (OV-C) e Gestão de reações medicamentosas (OV-D).

^gSe não tiverem sido realizados anteriormente, considerar o estadiamento cirúrgico e a ressecção da doença residual (Ver OV-3).

^hSe não tiverem sido realizados anteriormente, considerar a realização de testes germinativos e somáticos (Ver OV-B).

^jOs dados são limitados no que respeita à terapia primária e de manutenção para o LCOC recorrente/persistente.

^kConsiderar a realização de testes adicionais, incluindo, entre outros, a avaliação endoscópica superior e inferior, para ajudar na identificação de tumores malignos GI metastáticos versus cancro mucinoso primário do ovário.

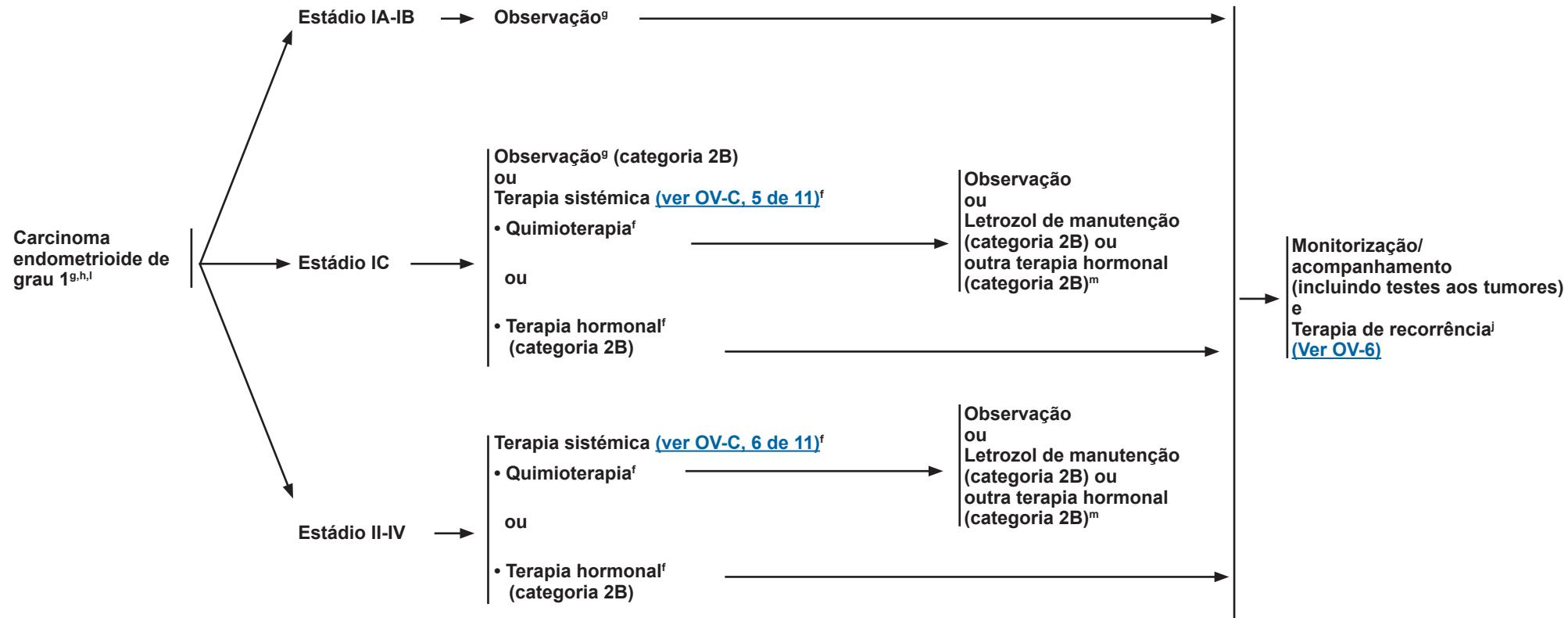
Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO^a

TRATAMENTO ADJUVANTE

MONITORIZAÇÃO/ ACOMPANHAMENTO



^aVer Classificação histológica da OMS (OV-E).

^fVer Princípios da terapia sistémica (OV-C) e Gestão de reações medicamentosas (OV-D).

^gSe não tiverem sido realizados anteriormente, considerar o estadiamento cirúrgico e a ressecção da doença residual (Ver OV-3).

^hSe não tiverem sido realizados anteriormente, considerar a realização de testes germinativos e somáticos (Ver OV-B).

ⁱOs dados são limitados no que respeita à terapia primária e de manutenção para o LCOC recorrente/persistente.

^jO teste MSI/MMR é recomendado para todas as doentes com carcinoma endometrioidé.

^mOutras opções de terapia hormonal incluem: inibidores da aromatase (ou seja, anastrozol, exemestano), acetato de leuprorelin e tamoxifeno.

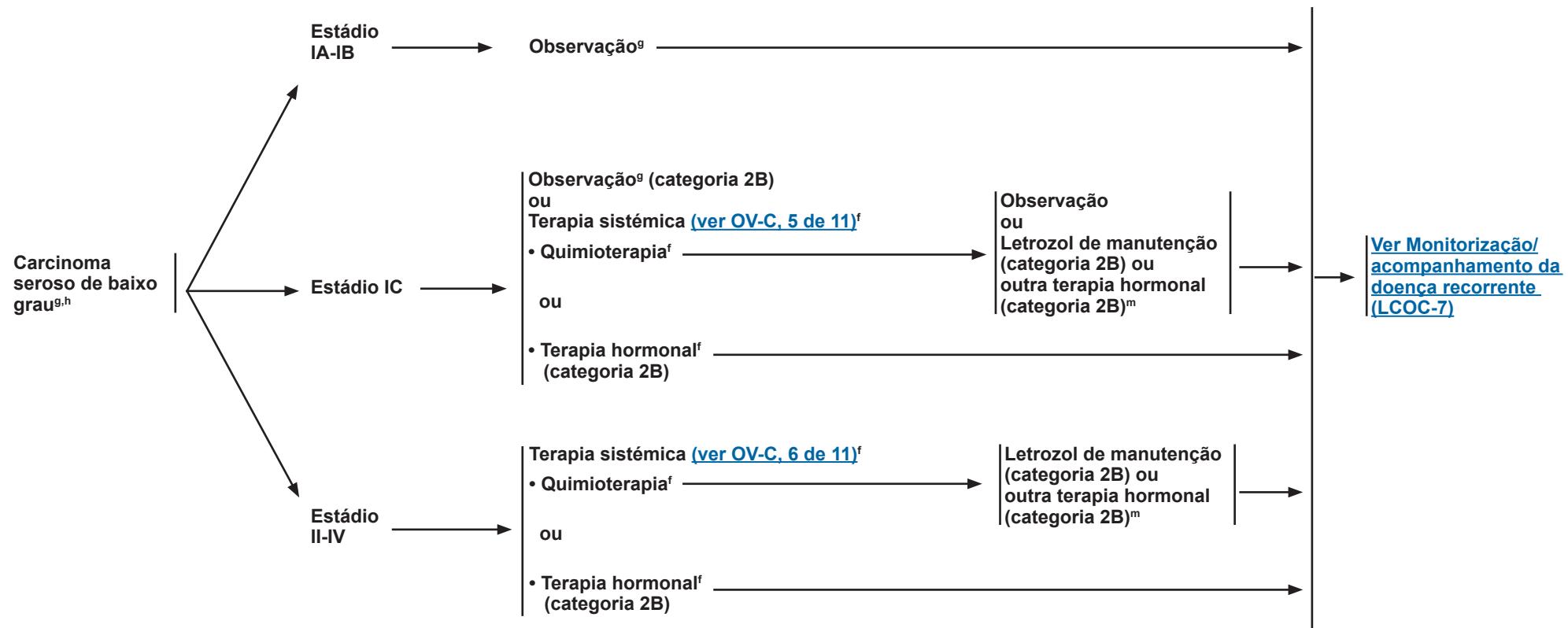
Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

DIAGNÓSTICO
PATOLÓGICO^a

TRATAMENTO ADJUVANTE

MONITORIZAÇÃO/
ACOMPANHAMENTO



^aVer Classificação histológica da OMS (OV-E).

^fVer Princípios da terapia sistémica (OV-C) e Gestão de reações medicamentosas (OV-D).

^gSe não tiverem sido realizados anteriormente, considerar o estadiamento cirúrgico e a ressecção da doença residual (Ver OV-3).

^hSe não tiverem sido realizados anteriormente, considerar a realização de testes germinativos e somáticos (Ver OV-B).

^mOutras opções de terapia hormonal incluem: inibidores da aromatase (ou seja, anastrozol, exemestano), acetato de leuprorelin e tamoxifeno.

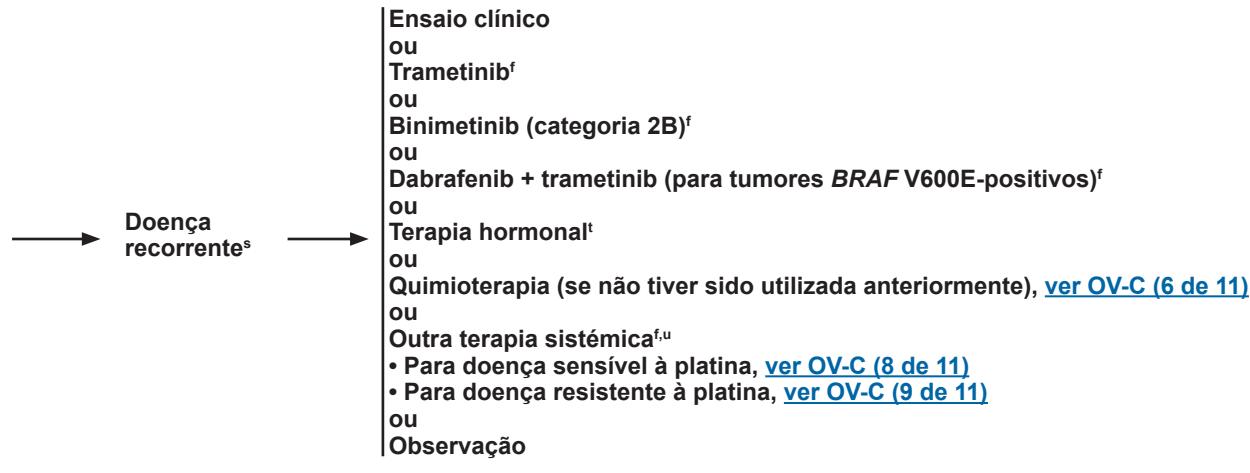
Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

MONITORIZAÇÃO/ACOMPANHAMENTO
DE RECORRÊNCIA

- Consultas a cada 2-4 meses durante 2 anos, depois 3-6 meses durante 3 anos, depois anualmente após 5 anos
- Exame físico, incluindo exame pélvico, conforme indicação clínica
- Testes moleculares ao tumor, se não tiverem sido realizados anteriormenteⁿ
- CT, MRI, PET/CT ou PET torácica/abdominal/pélvica (base do crânio até meio da coxa), conforme indicação clínica^o
- CBC e perfil químico conforme indicação
- CA-125^o ou outros marcadores tumorais se inicialmente elevados
- Encaminhar para avaliação de risco genético, caso não tenha sido feita anteriormente^q
- Cuidados de bem-estar a longo prazo
([Ver NCCN Guidelines for Survivorship](#))

TERAPIA DE RECORRÊNCIA^r



^f[Ver Princípios da terapia sistémica \(OV-C\) e Gestão de reações medicamentosas \(OV-D\).](#)

ⁿOs testes moleculares validados devem ser efetuados num estabelecimento aprovado pela CLIA, utilizando o tecido tumoral disponível mais recente. Recomenda-se que a análise molecular do tumor inclua, no mínimo, testes para identificar o benefício potencial de terapêuticas dirigidas que tenham um benefício específico para o tumor ou para o diagnóstico do tumor, incluindo, entre outros, *BRCA1/2*, estado de HRD, MSI, MMR, TMB, FRa, *RET* e *NTRK*, se os testes anteriores não incluírem estes marcadores. A realização de testes mais exaustivos pode ser particularmente importante nos LCOC com opções terapêuticas aprovadas limitadas ([Ver OV-B](#)).

^oImagiologia realizada com contraste oral e IV (exceto se contraindicado) e contraste retal, se necessário.

^qExistem dados sobre a utilidade do CA-125 para a monitorização do cancro do ovário após a conclusão da terapia primária. Ver [Declaração de posição da Society of Gynecologic Oncology \(SGO\) e Discussão](#).

^r[Ver NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic e NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal.](#)

^sNão existe uma sequência padrão de medicamentos para a doença recorrente. As considerações incluem terapias anteriores, carga da doença, eficácia relativa e perfil de toxicidade relativa.

^tConsiderar a citorredução secundária em doentes com um longo intervalo livre de doença, massas isoladas em vez de carcinomatose difusa na imageria e/ou obstrução intestinal.

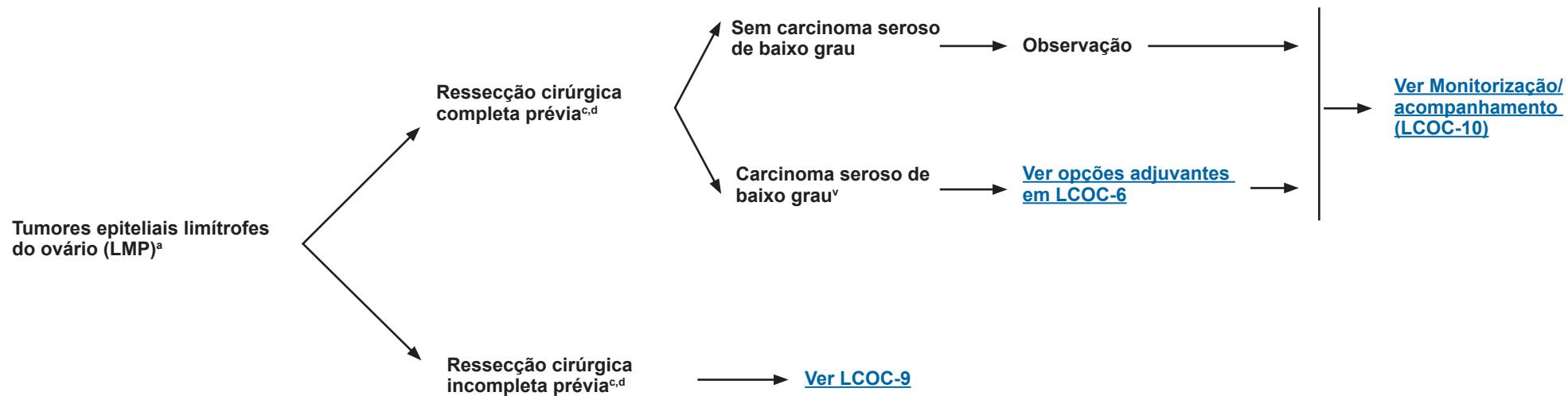
^uDá-se preferência a um inibidor da aromatase (ou seja, letrozol, anastrozol, exemestano) se não tiver sido utilizado anteriormente. Recomenda-se a utilização de fulvestrant, tamoxifeno ou acetato de leuprorelin se tiver sido administrado anteriormente um inibidor da aromatase.

^vOs dados são limitados no que respeita à terapia de manutenção para o LCOC recorrente/resistente. [Ver OV-8](#) para opções de manutenção após a terapia à base de platina e critérios de seleção de doentes.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

Tumores epiteliais limítrofes do ovário (baixo potencial maligno)

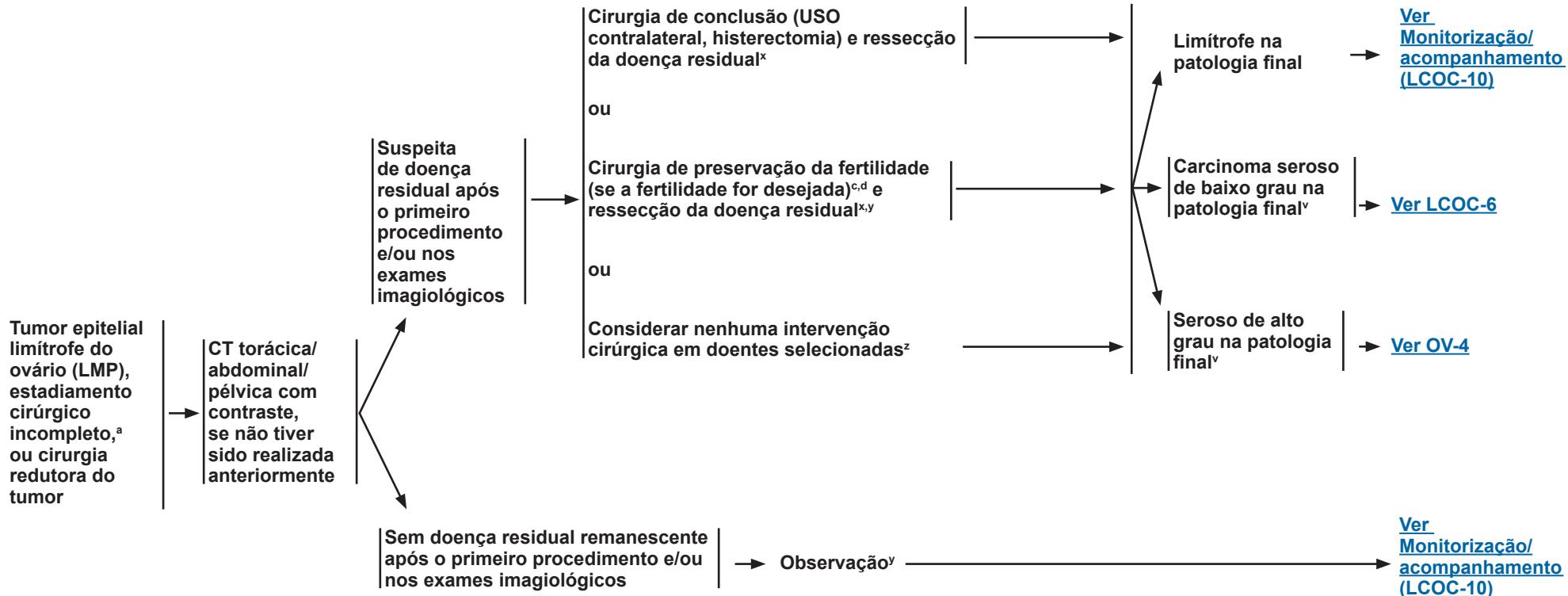
[Índice das NCCN Guidelines](#)[Índice](#)[Discussão](#)DIAGNÓSTICO
PATOLÓGICO^aTRATAMENTO ADJUVANTE^w^a[Ver Classificação histológica da OMS \(OV-E\).](#)^c[Ver Princípios da cirurgia \(OV-A\).](#)^d[Princípios da patologia \(OV-B\).](#)^vA quimioterapia (IV ou IP) não demonstrou ser benéfica nos tumores epiteliais limítrofes do ovário (LMP).^wA recomendação padrão inclui uma avaliação da doente por um oncologista ginecológico.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

DIAGNÓSTICO
PATOLÓGICO^a

TRATAMENTO ADJUVANTE^w



^a[Ver Classificação histológica da OMS \(OV-E\).](#)

^b[Ver Princípios da cirurgia \(OV-A\).](#)

^c[Princípios da patologia \(OV-B\).](#)

^dA quimioterapia (IV ou IP) não demonstrou ser benéfica nos tumores epiteliais limítrofes do ovário (LMP).

^eA recomendação padrão inclui uma avaliação da doente por um oncologista ginecológico.

^xPara tumores epiteliais limítrofes do ovário patologicamente comprovados, a avaliação dos gânglios linfáticos pode ser considerada numa base de caso a caso.

^yEm doentes que foram submetidas a USO, considerar cirurgia de conclusão (por exemplo, USO contralateral, histerectomia) depois de terminado o período fértil (categoria 2B).

^zSe a doente não estiver clinicamente apta ou para aquelas com doença residual irremovível.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

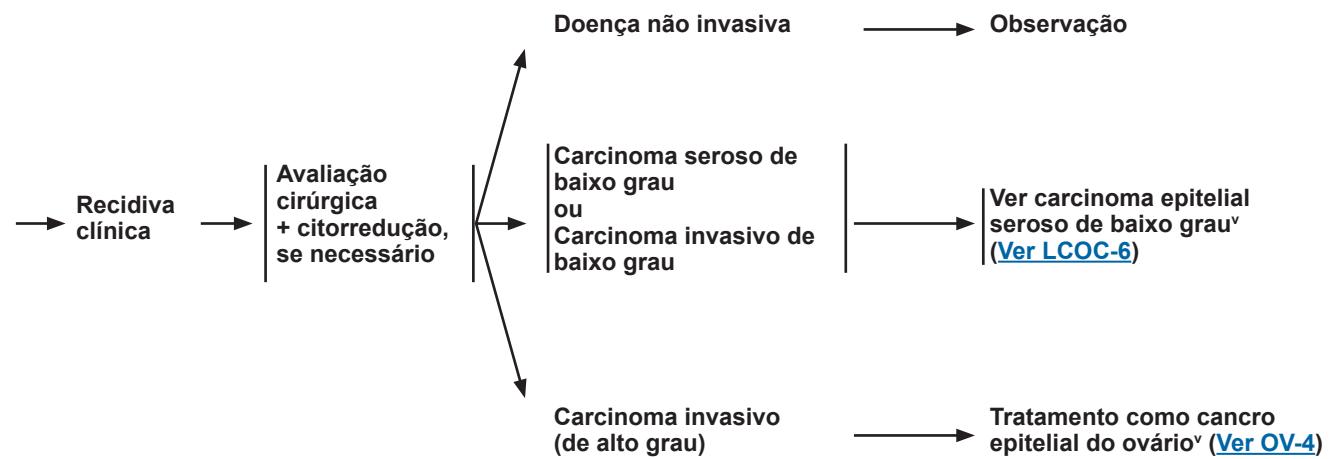
Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

MONITORIZAÇÃO/ACOMPANHAMENTO

DOENÇA RECORRENTE

TERAPIA DE RECORRÊNCIA

- Consultas a cada 3-6 meses até 5 anos, depois anualmente
- Exame físico, incluindo exame pélvico conforme indicação clínica
- CA-125^{aa} ou outros marcadores tumorais em cada consulta se inicialmente elevados
- CBC, perfil químico conforme indicação
- Imagiologia^º conforme indicação clínica: CT, MRI, PET/CT ou PET torácica/abdominal/pélvica (base do crânio até meio da coxa)
- Ecografia conforme indicação para doentes com cirurgia de preservação da fertilidade



^ºImagiologia realizada com contraste oral e IV (exceto se contraindicado) e contraste retal, se necessário.

^vA quimioterapia (IV ou IP) não demonstrou ser benéfica nos tumores epiteliais limítrofes do ovário (LMP).

^{aa}Existem dados sobre a utilidade do CA-125 para a monitorização do cancro do ovário após a conclusão da terapia primária. Ver [Declaração de posição da Society of Gynecologic Oncology \(SGO\) e Discussão](#).

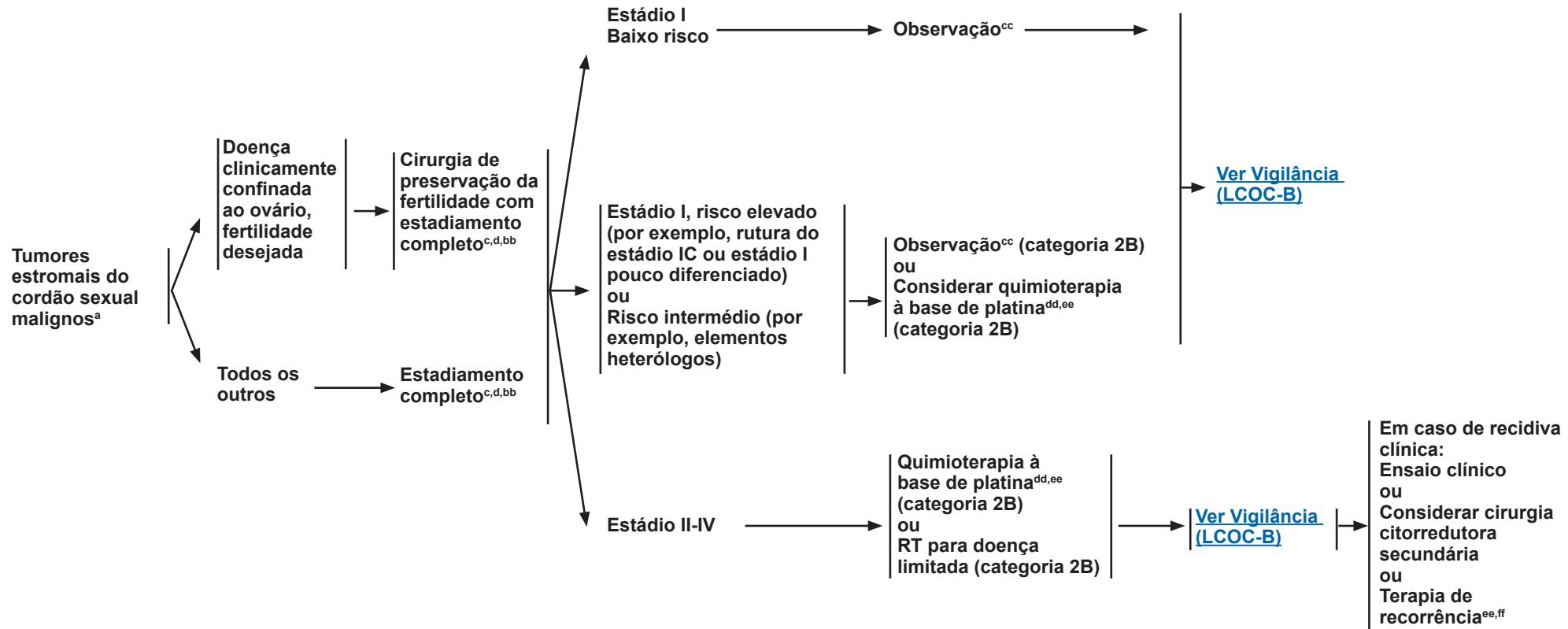
Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

QUADRO CLÍNICO/
DIAGNÓSTICO

TRATAMENTO
ADJUVANTE

TERAPIA DE
RECORRÊNCIA



^a[Ver Classificação histológica da OMS \(OV-E\).](#)

^c[Ver Princípios da cirurgia \(OV-A\).](#)

^d[Princípios da patologia \(OV-B\).](#)

^{bb}A linfadenectomia pode ser omitida.

^{cc}Os níveis de inhibina podem ser seguidos para tumores das células da granulosa.

^{dd}As opções aceitáveis incluem paclitaxel/carboplatina (preferencial), EP (etopósido, cisplatina) ou BEP (bleomicina, etopósido, cisplatina) (categoria 2B).

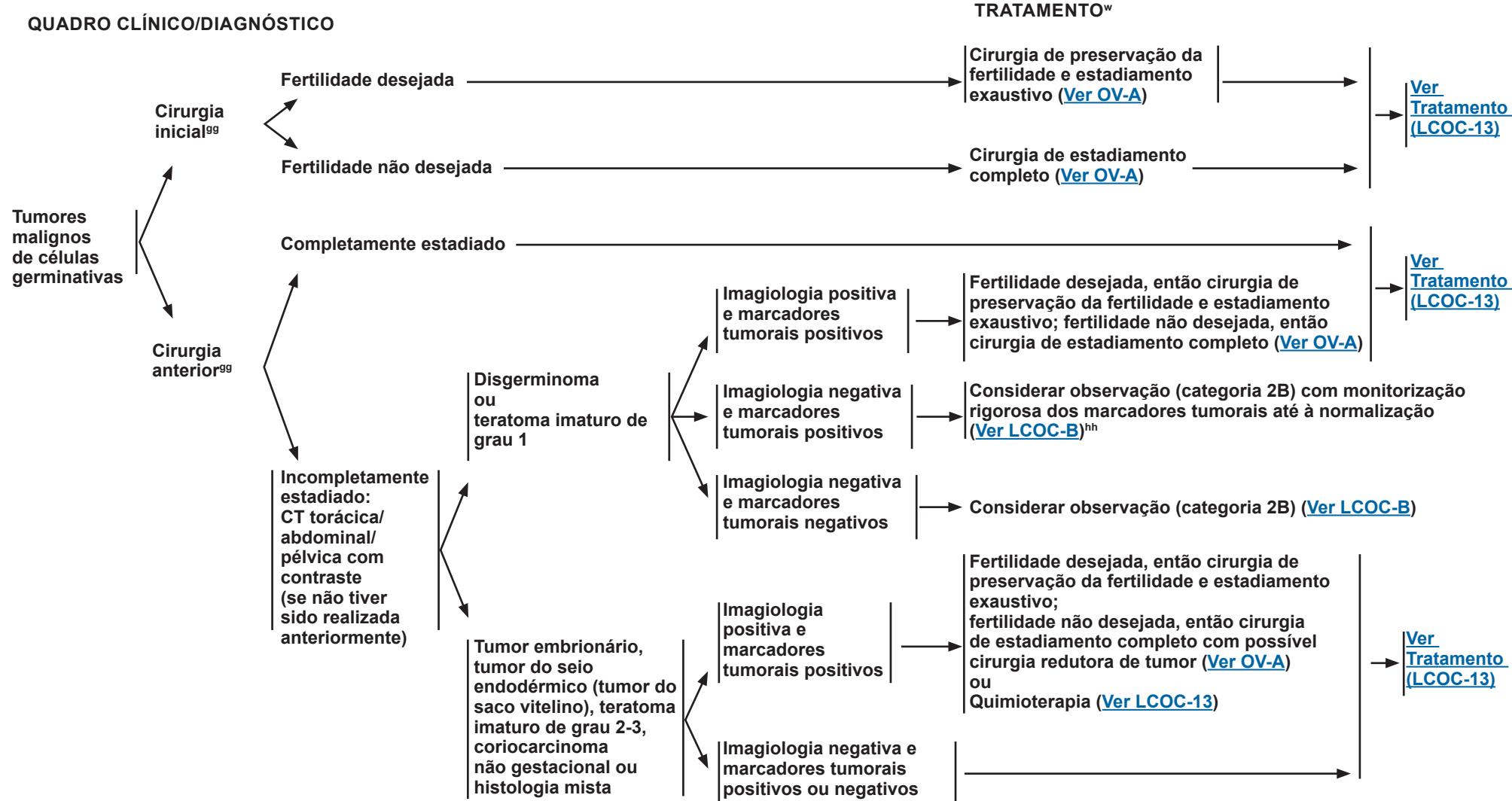
^{ee}[Ver Princípios da terapia sistémica \(OV-C\) e ver Regimes de terapia sistémica para tumores de células germinativas/tumores estromais do cordão sexual malignos \(LCOC-A\).](#)

^{ff}A RT localizada paliativa pode ser considerada.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

QUADRO CLÍNICO/DIAGNÓSTICO



^wA recomendação padrão inclui uma avaliação da doente por um oncologista ginecológico.

^{gg}Os princípios cirúrgicos para doentes pediátricas/jovens adultas podem ser diferentes dos princípios cirúrgicos para doentes adultas. [Ver Princípios da cirurgia \(OV-A\)](#).

^{hh}Repetir a imagiologia se os marcadores tumorais estabilizarem num nível anormal significativo ou aumentarem. Se a imagiologia for positiva, seguir a via acima indicada para imagiologia positiva e marcadores tumorais positivos.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO^a

TRATAMENTO ADJUVANTE

MONITORIZAÇÃO/ACOMPANHAMENTO

TERAPIA PARA DOENÇA RECORRENTE/PERSISTENTE^{ff}

Disgerminoma de estadio Iⁱⁱ ou Teratoma imaturo de grau 1, estadio Iⁱⁱ

→ Observação
[Ver Vigilância \(LCOC-B\)](#)

Resposta clínica completa

→ Observação
[Ver LCOC-B](#)

Marcadores anormais, doença recorrente definitiva

Considerar quimioterapia adicional^{ee} (categoria 2B) ou Quimioterapia de alta doseⁱⁱ + transplante de células hematopoiéticas (HCT) (categoria 2B)

Resposta clínica completa

Tumor embrionário de qualquer estadioⁱⁱ ou

Tumor do seio endodérmico de qualquer estadio (tumor do saco vitelino)ⁱⁱ ou

Disgerminoma de estadio II-IV ou Teratoma imaturo de estadio I, grau 2 ou 3 ou estadio II-IV ou

Coriocarcinoma não gestacional de qualquer estadio

→ Quimioterapiaⁱⁱ

→ Imagiologia^o conforme indicação clínica: CT, MRI, PET/CT ou PET torácica/abdominal/pélvica (base do crânio até meio da coxa)

Tumor residual em imagens radiográficas; marcadores normais^{kk}

Marcadores persistentemente elevados^{kk} com doença residual definitiva

Considerar ressecção cirúrgica ou Observação
[Ver Vigilância \(LCOC-B\)](#)

Tecido necrótico

Teratoma benigno

Malignidade residual

CT ou MRI torácica/abdominal/pélvica^o conforme indicação clínica

Considerar quimioterapia adicional à base de platina x 2 ciclos^{ee}

[Ver LCOC-A](#)

[Ver Vigilância \(LCOC-B\)](#)

TIP (paclitaxel/ifosfamida/cisplatina) ou Quimioterapia de alta doseⁱⁱ + HCT (recomenda-se vivamente o encaminhamento para um centro de cuidados terciários para um regime potencialmente curativo)

^a[Ver Classificação histológica da OMS \(OV-E\).](#)

^oImagiologia realizada com contraste oral e IV (exceto se contraindicado) e contraste retal, se necessário.

^{ee}[Ver Princípios da terapia sistémica \(OV-C\) e Ver Regimes de terapia sistémica para tumores de células germinativas/tumores estromais do cordão sexual malignos \(LCOC-A\).](#)

^{ff}As RT localizada paliativa pode ser considerada.

ⁱⁱAs doentes pediátricas/adolescentes com os seguintes quadros clínicos podem considerar observação ou quimioterapia como opções de tratamento: disgerminoma de estadio IA, IB; teratoma imaturo de estadio IA, grau 1; carcinomas embrionários de estadio IA; ou tumores do saco vitelino de estadio IA. Estão em curso estudos que avaliam a observação em adultos de teratomas imaturos puros de grau 2/3 (podem conter focos microscópicos de tumor do saco vitelino), tumor do saco vitelino, carcinoma embrionário e coriocarcinoma (puro ou misto) nos estadios IA e IB.

^{jj}[Ver Regimes de terapia sistémica primária para tumores malignos de células germinativas \(LCOC-A\).](#)

^{kk}Ver [OV-1](#) para marcadores.

^{ll}Os regimes de quimioterapia de dose elevada variam consoante as instituições. Algumas doentes são potencialmente curáveis com HCT. As doentes com doença recorrente das células germinativas potencialmente curável devem ser encaminhadas para uma instituição de cuidados terciários para consulta de HCT e terapia potencialmente curativa.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

Tumores de células germinativas/ tumores estromais do cordão sexual malignos

REGIMES DE TERAPIA SISTÉMICA^a

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS/TUMORES ESTROMAIS DO CORDÃO SEXUAL MALIGNOS

TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS GERMINATIVAS^{a,b,c}

Terapia primária

Regimes preferenciais

- BEP (bleomicina, etopósido, cisplatina)^d
 - Bleomicina 30 unidades IV por semana, mais etopósido 100 mg/m² IV diariamente nos dias 1-5, mais cisplatina 20 mg/m² IV diariamente nos dias 1-5; repetir a cada 21 dias durante 3 ciclos para um risco favorável (categoria 2B), ou 4 ciclos para um risco desfavorável.

Outros regimes recomendados

- Nenhum

Útil em determinadas circunstâncias

- Etopósido/carboplatina^a (para doentes selecionadas com disgerminoma ressecado em estádio IB-III para as quais é fundamental minimizar a toxicidade)
 - Carboplatina 400 mg/m² IV no dia 1, mais etopósido 120 mg/m² IV nos dias 1, 2 e 3 a cada 28 dias durante 3 ciclos.

Terapia de recorrência

Regimes preferenciais

(Potencialmente curativo)

- Quimioterapia de alta dose^b
- TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatina)

Outros regimes recomendados

(Apenas paliativo)

- Etopósido/cisplatina (EP), se não tiver sido utilizado anteriormente
- Docetaxel
- Docetaxel/carboplatina
- Etopósido (oral)
- Etopósido/ifosfamida/cisplatina (VIP)
- Gemcitabina/paclitaxel/oxaliplatin

- Gemcitabina/oxaliplatin
- Paclitaxel
- Paclitaxel/carboplatina
- Paclitaxel/gemcitabina
- Paclitaxel/ifosfamida
- Pembrolizumab (se instabilidade de microssatélite elevada (MSI-H)/ "mismatch repair" deficiente (dMMR) ou carga mutacional tumoral elevada (TMB-H))

- VeIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatina)
 - VAC (vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida)
 - Cuidados de apoio
- [\(Ver Diretrizes de cuidados de apoio da NCCN\)](#)

TUMORES ESTROMAIS DO CORDÃO SEXUAL MALIGNOS^{a,c}

Terapia primária

Regimes preferenciais

- Paclitaxel/carboplatina

Outros regimes recomendados

- Etopósido/cisplatina (EP)

Útil em determinadas circunstâncias

- BEP (categoria 2B)^d

Terapia de recorrência

Regimes preferenciais

- Paclitaxel/carboplatina

Outros regimes recomendados

- EP, se não tiver sido utilizado anteriormente
- Paclitaxel/ifosfamida
- Docetaxel
- Paclitaxel
- Apenas cuidados de apoio [\(Ver Diretrizes de cuidados de apoio da NCCN\)](#)
- Terapia dirigida: Bevacizumab^e (agente único)

Útil em determinadas circunstâncias

- Inibidores da aromatase (ou seja, anastrozol, exemestano, letrozol)
- Acetato de leuprolida (para tumores das células da granulosa)
- Tamoxifeno
- BEP (categoria 2B),^d se não tiver sido utilizado anteriormente
- VAC (categoria 2B)

^aVer Princípios da terapia sistémica (OV-C) e ver Discussão para referências.

^bOs regimes de quimioterapia de dose elevada variam consoante as instituições. Algumas doentes são potencialmente curáveis com HCT. As doentes com doença recorrente das células germinativas potencialmente curável devem ser encaminhadas para uma instituição de cuidados terciários para consulta de HCT e terapia potencialmente curativa.

^cVer Classificação histológica da OMS (OV-E).

^dRecomendar teste da função pulmonar se for considerada bleomicina.

^eUm medicamento biossimilar aprovado pela FDA é um substituto adequado do bevacizumab.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

Tumores de células germinativas/ tumores estromais do cordão sexual malignos

[Índice das NCCN Guidelines](#)

[Índice](#)

[Discussão](#)

VIGILÂNCIA

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS/TUMORES ESTROMAIS DO CORDÃO SEXUAL MALIGNOS

Tumores malignos de células germinativas					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Anos 4-5	Após 5 anos
Disgerminoma					
Exame físico e marcadores tumorais séricos ^a	A cada 2-3 meses	A cada 3-4 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses	Anualmente
Imagiologia radiográfica	CT abdominal/pélvica (a cada 3-4 meses)	CT abdominal/pélvica (a cada 6 meses)	CT abdominal/pélvica (anualmente)	CT abdominal/pélvica (anualmente)	Conforme indicação clínica
Não disgerminoma					
Exame físico e marcadores tumorais séricos ^a	A cada 2 meses	A cada 2 meses	A cada 4-6 meses	A cada 6 meses	Anualmente
Imagiologia radiográfica	CT torácica/abdominal/pélvica (a cada 3-4 meses)	CT torácica/abdominal/pélvica (a cada 4-6 meses)	CT abdominal/pélvica (a cada 6-12 meses)	CT abdominal/pélvica (a cada 6-12 meses)	Conforme indicação clínica

Tumores estromais do cordão sexual malignos ^c		
	0-2 anos	Após 2 anos
Exame físico	Conforme indicação clínica com base no estádio (ou seja, 6-12 meses se a doença estiver em estádio inicial e for de baixo risco; 4-6 meses se a doença for de alto risco)	Conforme indicação clínica com base no estádio (ou seja, 6-12 meses se a doença estiver em estádio inicial e for de baixo risco; 4-6 meses se a doença for de alto risco)
Marcadores tumorais séricos ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Testes conforme indicação clínica, se aplicável • Se realizados, frequência baseada no estádio (ou seja, 6-12 meses se a doença estiver em estádio inicial e for de baixo risco; 4-6 meses se a doença for de alto risco) 	<ul style="list-style-type: none"> • Testes conforme indicação clínica, se aplicável • Se realizados, frequência baseada no estádio (ou seja, 6-12 meses se a doença estiver em estádio inicial e for de baixo risco; 4-6 meses se a doença for de alto risco)
Imagiologia radiográfica ^b	Reservada a doentes com sintomas, biomarcadores elevados ou resultados suspeitos no exame físico	Reservada a doentes com sintomas, biomarcadores elevados ou resultados suspeitos no exame físico

^a Ver [OV-1](#) para marcadores.

^b Radiografia ao tórax, CT, MRI, PET/CT ou PET torácica/abdominal/pélvica; com contraste, exceto se contraindicado.

^c Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. Gynecol Oncol 2017;146:3-10.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

PRINCÍPIOS DA CIRURGIA¹

Considerações gerais

- Recomenda-se que a cirurgia adequada seja realizada por um oncologista ginecológico.
- Deve ser utilizada uma laparotomia aberta, incluindo uma incisão abdominal vertical na linha média, na maioria das doentes com suspeita de neoplasia maligna do ovário/da trompa de Falópio/do peritoneu primário, para as quais está planeado um procedimento de estadiamento cirúrgico, um procedimento de citorredução primária, um procedimento de citorredução intervalada ou uma citorredução secundária.
 - Em doentes selecionadas, pode ser utilizada uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva por um cirurgião experiente para tratar a doença em estádio inicial. A laparoscopia pode ser útil para avaliar se é possível obter uma citorredução ótima em doentes com doença recentemente diagnosticada em estádio avançado ou recorrente.
 - As técnicas minimamente invasivas podem ser utilizadas em doentes selecionadas para procedimentos de citorredução intervalada. As doentes que não possam ser citorreduzidas de forma ótima utilizando técnicas minimamente invasivas devem ser convertidas para um procedimento aberto.
- A avaliação patológica intraoperatória com secções congeladas pode ajudar na gestão.
- Antes da cirurgia para o cancro do ovário, aconselhar as doentes sobre a inserção de porta se estiver a ser considerada a quimioterapia intraperitoneal (IP).

Relatórios operatórios

- Os cirurgiões devem descrever o seguinte no relatório operatório:
 - Extensão da doença inicial antes da citorredução da pélvis, do abdómen médio ou do abdómen superior (limiares: borda pélvica até às costelas inferiores).
 - Quantidade de doença residual nas mesmas áreas após a citorredução.
 - Ressecção completa ou incompleta; se incompleta, indicar o tamanho da lesão principal e o número total de lesões. Indicar se são lesões miliares ou pequenas.

¹ Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyel E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

[Continuação](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

PRINCÍPIOS DA CIRURGIA¹**Cancro epitelial do ovário invasivo recentemente diagnosticado, aparentemente confinado a um ovário ou à pélvis (estádio aparente IA-IIA)**

Em geral, devem ser envidados todos os esforços durante um procedimento de citorredução primária para conseguir a citorredução máxima de toda a doença pélvica e para avaliar a existência de doença oculta no abdómen superior ou retroperitoneu.

- Ao entrar no abdómen, deve ser efetuada a aspiração da ascite ou a lavagem peritoneal para exames citológicos peritoneais.
- Todas as superfícies peritoneais devem ser visualizadas e qualquer superfície peritoneal ou aderência suspeita de albergar metástases deve ser seletivamente excisada ou biopsiada. Na ausência de quaisquer áreas suspeitas, devem ser efetuadas biópsias peritoneais aleatórias da pélvis, dos canais paracôlicos e das superfícies inferiores do diafragma (a raspagem do diafragma para coloração de Papanicolaou é uma alternativa aceitável).
- A BSO e a histerectomia devem ser realizadas com todos os esforços para manter uma massa encapsulada intacta durante a remoção.
- Em doentes selecionadas que desejem preservar a fertilidade, pode ser considerada a USO ou BSO com preservação do útero. A preservação do útero permite potenciais abordagens futuras de reprodução assistida.
- A omentectomia deve ser realizada.
- A dissecção dos gânglios linfáticos para-aórticos deve ser efetuada através da remoção do tecido nodal da veia cava e da aorta bilateralmente, pelo menos até ao nível da artéria mesentérica inferior e, de preferência, até ao nível dos vasos renais.
- O método preferido para dissecar os gânglios linfáticos pélvicos é a remoção bilateral dos gânglios linfáticos suprajacentes e ântero-laterais ao vaso ilíaco comum, suprajacentes e mediais ao vaso ilíaco externo, suprajacentes e mediais aos vasos hipogástricos e da fossa obturadora, pelo menos anteriormente ao nervo obturador.²

Cancro epitelial do ovário invasivo recentemente diagnosticado que envolve a pélvis e o abdómen superior (estádio ≥IIB)

Em geral, devem ser envidados todos os esforços durante um procedimento de citorredução primária para conseguir a citorredução máxima de toda a doença abdominal, pélvica e retroperitoneal. A doença residual <1 cm define a citorredução ótima; no entanto, deve ser feito um esforço máximo para remover toda a doença macroscópica, uma vez que tal oferece melhores resultados de sobrevida.³

- A aspiração da ascite (se presente) deve ser efetuada para exames citológicos peritoneais. Todo o omento envolvido deve ser removido.
- Nódulos suspeitos e/ou aumentados, identificados em imagiologia pré-operatória ou durante a exploração cirúrgica, devem ser ressecados, se possível. Não é necessária a ressecção de nódulos clinicamente negativos.⁴
- Os procedimentos que podem ser considerados para uma citorredução cirúrgica ótima (em todos os estádios) incluem ressecção intestinal e/ou apendicectomia, remoção do diafragma ou de outras superfícies peritoneais, esplenectomia, cistectomia parcial e/ou ureteroneocistostomia, hepatectomia parcial, gastrectomia parcial, colecistectomia e/ou pancreatectomia distal.
- As doentes selecionadas com doença residual de baixo volume após citorredução cirúrgica para cancro epitelial invasivo do ovário ou peritoneal são potenciais candidatas à terapia IP. Nestas doentes, deve ser considerada a inserção de um cateter IP com a cirurgia inicial.

¹ Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyel E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

² Whitney CW, Spirito N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.

³ Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol 2009;114:26-31.

⁴ Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Engl J Med 2019;380:822-832.

[Continuação](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

Cancro do ovário/Cancro da trompa de Falópio/ Cancro peritoneal primário

[Índice das NCCN Guidelines](#)
[Índice](#)
[Discussão](#)

PRINCÍPIOS DA CIRURGIA¹

Cirurgia de citorredução intervalada após quimioterapia neoadjuvante do cancro epitelial do ovário invasivo

A semelhança do que acontece com um procedimento de citorredução primária, devem ser envidados todos os esforços para obter uma citorredução máxima durante um procedimento de citorredução intervalada. Deve ser feito um esforço máximo para remover toda a doença macroscópica no abdómen, na pélvis e no retroperitoneu. Recomenda-se consulta com um oncologista ginecológico.

- A IDS, incluindo histerectomia completa e BSO com estadiamento, deve ser efetuada após 3-4 ciclos de quimioterapia neoadjuvante para doentes com resposta à quimioterapia ou doença estável. O momento alternativo da cirurgia não foi avaliado prospectivamente, mas pode ser considerado com base em fatores individuais centrados na doente.
- A quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) com cisplatina (100 mg/m^2) pode ser considerada na altura da IDS para a doença de estádio III. O tiosulfato de sódio pode ser administrado no início da perfusão, seguido de uma infusão contínua, para permitir a proteção renal durante a HIPEC.
- Todas as superfícies peritoneais devem ser visualizadas e qualquer superfície peritoneal ou aderência suspeita de albergar metástases deve ser seletivamente excisada ou biopsiada.
- Deve ser realizada uma omentectomia.
- Os nódulos suspeitos e/ou aumentados devem ser ressecados, se possível. Deve ser considerada a remoção dos gânglios linfáticos que possam ter metástases na altura do diagnóstico inicial, mesmo que não sejam atualmente suspeitos ou estejam aumentados.
- Os procedimentos que podem ser considerados para uma citorredução cirúrgica ótima incluem ressecção intestinal e/ou apendicectomia, remoção do diafragma ou de outras superfícies peritoneais, esplenectomia, cistectomia parcial e/ou ureteroneocistostomia, hepatectomia parcial, gastrectomia parcial, colecistectomia e/ou pancreatectomia distal.

Protocolo da salpingo-ooforectomia de redução de risco (RRSO)

- Para informações sobre quando é que a RRSO está indicada, [ver NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#).
- Realizar cirurgia laparoscópica minimamente invasiva.
- Examinar abdómen superior, superfícies intestinais, omento, apêndice (se presente) e órgãos pélvicos.
- Efetuar biópsia em quaisquer resultados peritoneais anormais.
- Obter lavagem pélvica para citologia (50 cc de solução salina normal instilada e aspirada imediatamente).
- Efetuar uma BSO total, removendo 2 cm da vasculatura proximal do ovário/ligamento IP, toda a trompa até ao corno e todo o peritoneu que envolve os ovários e as trompas, especialmente o peritoneu subjacente às áreas de aderência entre a trompa e/ou o ovário e a parede lateral pélvica.⁵
- Manusear minimamente os instrumentos das trompas e dos ovários para evitar a esfoliação traumática das células.⁵
- Os ovários e as trompas devem ser colocados num endobag para serem retirados da pélvis.
- Os ovários e as trompas devem ser tratados por seccionamento e exames extensivos da extremidade fimbriada (SEE-FIM).⁶
- Se for identificada malignidade oculta ou carcinoma intraepitelial tubário seroso (STIC), encaminhar para um oncologista ginecológico.
- Ainda não estão comprovados os benefícios preventivos da salpingectomia isolada. Se for considerada, a trompa de Falópio, desde a fimbria até à sua inserção no útero, deve ser removida. Além disso, a trompa de Falópio deve ser tratada e avaliada conforme descrito acima. Receia-se que as doentes continuem em risco de desenvolver cancro do ovário se apenas realizarem a salpingectomia de redução de risco. Além disso, em doentes na pré-menopausa, a ooforectomia reduz o risco de desenvolver cancro da mama, mas a magnitude é incerta. [Ver NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#).

¹ Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyel E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

⁵ Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol Cancer 2011;21:846-851.

⁶ Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Müllerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. Mod Pathol 2014;27:1002-1013.

[Continuação](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

PRINCÍPIOS DA CIRURGIA¹

Circunstâncias especiais

- Cirurgia de preservação da fertilidade:

► A cirurgia de preservação da fertilidade com USO (preservação do útero e do ovário contralateral) ou BSO (preservação do útero) pode ser considerada para doentes com doença aparente em estádio inicial e/ou tumores de baixo risco (tumores epiteliais invasivos em estádio inicial, lesões LMP, tumores malignos de células germinativas, tumores mucinosos ou tumores estromais do cordão sexual malignos) que desejem preservar a fertilidade. Encaminhar para um endocrinologista reprodutivo para avaliação e consulta de REI, conforme indicação clínica. O estadiamento cirúrgico exaustivo deve ainda ser efetuado para excluir doença oculta em estádio mais avançado, mas pode ser omitido em doentes pediátricas, adolescentes e jovens adultas com tumores malignos de células germinativas em estádio inicial clinicamente aparentes, com base na bibliografia cirúrgica pediátrica.⁷

• Tumores mucinosos: Os tumores mucinosos invasivos primários do ovário são pouco frequentes. Assim, o trato GI superior e inferior deve ser cuidadosamente avaliado para excluir um cancro primário GI oculto com metástases ováricas e só é necessário realizar uma apêndicectomia em doentes com uma neoplasia mucinosa do ovário suspeita ou confirmada se esta parecer anormal. Um apêndice normal não requer ressecção cirúrgica neste contexto. Se a histologia mucinosa for confirmada por análise intraoperatória de secção congelada e não existirem gânglios linfáticos suspeitos, considerar a omissão da linfadenectomia.

• Tumores epiteliais limítrofes do ovário (LMP): Embora alguns dados demonstrem um aumento do estádio com a linfadenectomia, outros dados demonstram que a linfadenectomia não afeta a sobrevida geral. No entanto, a omentectomia e as biópsias múltiplas do peritoneu (os locais mais comuns dos implantes peritoneais) podem levar os doentes para um estádio mais avançado em cerca de 30% dos casos e podem afetar o prognóstico.

• Citorredução secundária: Um procedimento de citorredução secundária pode ser considerado em doentes com cancro do ovário recorrente que desenvolvam uma recorrência mais de 6 meses após a conclusão da quimioterapia inicial, tenham um bom estado de desempenho, não tenham ascite e tenham um foco isolado ou focos limitados de doença passíveis de ressecção completa. Além da imagiologia pré-operatória, a laparoscopia pode ser utilizada para determinar se a ressecção completa pode ser alcançada. A citorredução secundária pode ser efetuada com abordagens abertas ou minimamente invasivas. Considerar a utilização de métodos de pontuação validados para avaliar a adequação para citorredução secundária.

Procedimentos cirúrgicos paliativos auxiliares⁸

Estes procedimentos podem ser adequados em doentes selecionadas:

- Paracentese/cateter peritoneal permanente
- Toracocentese/pleurodese/toracoscopia videoassistida/cateter pleural permanente
- Stents ureterais/nefrostomia
- Tubo de gastrostomia/stents intestinais/alívio cirúrgico da obstrução intestinal

¹ Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyel E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

⁷ Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg 2004;39:424-429.

⁸ As decisões sobre a utilização de procedimentos auxiliares devem ser tomadas em conjunto com um cirurgião oncológico ginecológico ou um profissional familiarizado com os padrões de recorrência do cancro do ovário.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

PRINCÍPIOS DA PATHOLOGIA

Geral

- A classificação histológica completa da OMS está incluída nas NCCN Guidelines ([ver Classificação histológica da OMS em OV-E](#)).¹ O manual de patologia da OMS é também um recurso útil.^{1,2}
- A maioria dos cancros do ovário, incluindo os LCOC, é diagnosticada após análise patológica de uma biópsia ou peça cirúrgica. A aspiração por agulha fina (FNA) deve ser evitada para o diagnóstico do cancro do ovário em doentes com doença presumivelmente em estádio inicial, para evitar a rutura do quisto e o derrame de células malignas na cavidade peritoneal. No entanto, a FNA pode ser necessária em doentes com doença volumosa que não são candidatas a uma citorredução primária.^{3,4}
- Tanto o cancro peritoneal primário como o cancro da trompa de Falópio são normalmente diagnosticados no pós-operatório (se não houver um envolvimento importante do ovário) ou no pré-operatório (se for feita uma biópsia e a doente já tiver sido submetida a uma ooforectomia bilateral). O cancro peritoneal primário e o cancro da trompa de Falópio são tratados da mesma forma que o cancro epitelial do ovário.
- O protocolo do CAP é uma ferramenta útil para relatórios de patologia.^{5,6,7} A avaliação patológica deve incluir:
 - Elementos do protocolo do CAP:^{5,6,7}
 - ◊ Local(ais) do tumor (por exemplo, ovário, trompa de Falópio ou peritoneu primário)
 - ◊ Tamanho(s) do tumor
 - ◊ Envolvimento de outros tecidos/órgãos
 - ◊ Tumores do ovário/trompa de Falópio: envolvimento da superfície (presente/ausente/não é possível determinar), integridade da amostra (cápsula/serosa intacta/fraturada/fragmentada)
 - ◊ Tipo e grau histológico
 - ◊ Extensão e/ou implantes (se amostrados/identificados)
 - ◊ Citologia: líquido peritoneal ou ascítico ou lavagens/líquido pleural
 - ◊ Gânglios linfáticos: número e localização dos gânglios examinados, tamanho dos maiores depósitos metastáticos
 - ◊ STIC, endometriose (particularmente se em continuidade com carcinoma endometrioide ou de células claras) e/ou endosalpingiose

Análises moleculares dos tumores

- No cenário inicial, a escolha dos testes somáticos deve, no mínimo, otimizar a identificação de alterações moleculares que podem esclarecer a utilização de intervenções que demonstraram benefícios neste cenário, incluindo *BRCA1/2*, perda de heterozigosidade (LOH) ou estado de deficiência de recombinação homóloga (HRD) na ausência de uma mutação *BRCA* germinal.
- No cenário da recorrência, recomenda-se que a análise molecular do tumor inclua, no mínimo, testes para identificar o benefício potencial de terapêuticas dirigidas que tenham um benefício específico para o tumor ou para o diagnóstico do tumor, incluindo, entre outros, *BRCA1/2*, estado de HRD, instabilidade de microssatélite (MSI), "mismatch repair" (MMR), carga mutacional tumoral (TMB), *BRAF*, *FRα*, *RET* e *NTRK*, se os testes anteriores não incluírem estes marcadores. A realização de testes mais exaustivos pode ser particularmente importante em histologias menos comuns com opções terapêuticas aprovadas limitadas. Recomenda-se que esses testes sejam efetuados no tecido tumoral disponível mais recente.
- As análises moleculares podem ser efetuadas no ADN do tumor circulante (ctDNA ou biópsia líquida) quando a análise baseada em tecidos não é clinicamente viável.
- Os testes moleculares validados devem ser realizados num estabelecimento aprovado pela CLIA.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

[Referências](#)
[Continuação](#)

OV-B
1 DE 3

PRINCÍPIOS DA PATHOLOGIA**Cancros do ovário menos comuns (LCOC)**

- Um tumor limítrofe é uma lesão epitelial primária com características citológicas que sugerem malignidade, mas sem invasão franca. Os termos relativamente aos tumores epiteliais limítrofes (também conhecidos como tumores LMP ou tumores proliferativos atípicos) mudaram ao longo dos anos.⁸ Os protocolos de cancro do CAP de 2016 e 2017 para o cancro do ovário utilizam limítrofe e não utilizam LMP.^{5,6} Os tumores epiteliais limítrofes são tipicamente serosos ou mucinosos; também podem ocorrer outros subtipos histológicos (ver [Classificação histológica da OMS em OV-E](#)).^{1,9} A marca patológica característica do cancro epitelial do ovário típico é a identificação de implantes peritoneais, que invadem o peritônio de forma microscópica e/ou macroscópica. Um tumor epitelial limítrofe pode assemelhar-se grosseiramente a um cancro invasivo. No entanto, a avaliação microscópica não revela evidência de invasão franca pelos nódulos tumorais, embora raramente os implantes invasivos (que continuam a ser consistentes com o diagnóstico de lesões epiteliais limítrofes) possam ser identificados microscopicamente pelo patologista.
- Os carcinomas de células claras são tumores de alto grau que podem surgir na endometriose. A maioria dos carcinomas de células claras exprimem a Napsina A e são negativos para WT1 e recetores de estrogénio.⁸
- É difícil distinguir, com base na histologia, entre carcinomas mucinosos primários do ovário e metástases gastrointestinais (GI).^{10,11,12} A imunocoloração para PAX8 é típica de tumores primários do ovário, embora a ausência de PAX8 não exclua o ovário como local primário,¹³ enquanto o SATB2 é consistente com a origem colônica.¹⁴ Os adenocarcinomas colorretais metastáticos também são normalmente positivos para CK20 e CEA.
- Os carcinomas endometrioides podem estar associados a endometriose.^{13,15} Os adenocarcinomas endometrioides são normalmente positivos para citoqueratina 7 (CK7), PAX8, CA-125 e recetores de estrogénio. Os tumores endometrioides também são muito semelhantes em termos de aparência aos tumores estromais do cordão sexual.⁸
- A maioria dos patologistas considera atualmente os MMMT como uma variante do cancro epitelial do ovário pouco diferenciado (carcinoma metaplásico).¹⁶

Circunstâncias especiais

- Outros cancros^{17,18} que podem envolver habitualmente os adnexos incluem:
 - Útero
 - Cervical
 - GI (intestino delgado e grosso, pancreático)
 - Linfoma
- Para a cirurgia de redução de risco, a avaliação patológica deve incluir o seguinte:
 - As trompas de Falópio devem ser tratadas através de SEE-FIM das trompas e, em seguida, avaliadas para determinar se existe alguma evidência de cancro.^{19,20}
 - Os ovários também devem ser cuidadosamente seccionados, processados e avaliados.²⁰ Os protocolos do CAP de 2016 e 2017 descrevem o processo de seccionamento das trompas de Falópio e dos ovários.^{5,6,21}
- As doentes com resultados patológicos equívocos ou que sejam encaminhadas para instituições associadas da NCCN após um diagnóstico prévio de cancro do ovário devem ter a sua patologia revista por patologistas das instituições associadas da NCCN.

Referências

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

PRINCÍPIOS DA PATOLOGIA

REFERÊNCIAS

- ¹Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014.
- ²Meinholt Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. Arch Gynecol Obstet 2016;293:695-700.
- ³Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology), 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.
- ⁴Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet 2001;357:176-182.
- ⁵Gilks B, Movahedi Lankarani S, Baker PM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary or Fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: College of American Pathologists; 2016.
- ⁶Movahedi Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. Based on AJCC/8th edition/2015 FIGO: Protocol web posting date: June 2017: College of American Pathologists; 2017.
- ⁷Movahedi Lankarani S, Baker PM, Gilks B, Soslow RA. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013.
- ⁸McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Mod Pathol 2015;28:1101-1122.
- ⁹Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. Oncologist 2012;17:1515-1533.
- ¹⁰Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. A national population based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. Virchows Arch 2015;467:79-86.
- ¹¹McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. Histopathology 2005;47:231-247.
- ¹²de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1160-1165.
- ¹³Madore J, Ren F, Filali Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. J Pathol 2010;220:392-400.
- ¹⁴Strickland S, Wasserman JK, Giassi A, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: the added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining. Int J Gynecol Pathol 2016;35:191-208.
- ¹⁵Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:945-952.
- ¹⁶Berton Rigaud D, Devouassoux Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S55-60.
- ¹⁷Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. Adv Anat Pathol 2007;14:149-177.
- ¹⁸Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. Am J Surg Pathol 2003;27:281-292.
- ¹⁹Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006;30:230-236.
- ²⁰Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE Fim and SEE End protocol. Mod Pathol 2014;27:1002-1013.
- ²¹Clarke BA, Crum CP, Nucci MR, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition, and FIGO 2006 Annual Report: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário/Cancro da trompa de Falópio/ Cancro peritoneal primário

[Índice das NCCN Guidelines](#)[Índice](#)[Discussão](#)

PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA

Princípios gerais

[Princípios gerais da terapia sistémica \(OV-C\) \(1 de 11\)](#)[Princípios da terapia neoadjuvante OV-C \(2 de 11\)](#)[Princípios da terapia de manutenção com inibidores de PARP OV-C \(3 de 11\)](#)[Princípios da terapia de recorrência OV-C \(4 de 11\)](#)

Regimes de terapia sistémica primária - Cancro epitelial do ovário/Cancro da trompa de Falópio/Cancro peritoneal primário

[Doença de estádio I OV-C \(5 de 11\)](#)[Doença de estádio II-IV OV-C \(6 de 11\)](#)[Dosagem recomendada OV-C \(7 de 11\)](#)

Terapias de recorrência aceitáveis - Cancro epitelial do ovário/Cancro da trompa de Falópio/Cancro peritoneal primário

[Doença sensível à platina OV-C \(8 de 11\)](#)[Doença resistente à platina OV-C \(9 de 11\)](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA**Geral**

- As doentes com cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro do peritoneu devem ser incentivadas a participar em ensaios clínicos durante todos os aspetos do seu diagnóstico e tratamento.
- Antes de se recomendar a quimioterapia, devem ser cumpridos os requisitos relativos à função orgânica adequada e ao estado de desempenho.
- Antes do início de qualquer terapia:
 - ▶ Todas as doentes com suspeita de cancro epitelial do ovário invasivo em estádio IIIC ou IV devem ser avaliadas por um oncologista ginecológico antes do início da terapia para determinar se são candidatas a cirurgia citorreductora primária (PCS).
 - ▶ Doentes em idade fértil que desejem procedimentos de preservação da fertilidade devem ser encaminhadas para um especialista em fertilidade. ([Ver NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#))
 - ▶ Os objetivos da terapia sistémica devem ser discutidos.
- Deve ser considerado o arrefecimento do couro cabeludo para reduzir a incidência de alopecia nas doentes que recebem quimioterapia com elevadas taxas de alopecia.
- As doentes devem ser observadas de perto e tratadas para quaisquer complicações durante a quimioterapia. Devem ser monitorizadas análises químicas do sangue adequadas. Devem ser efetuadas reduções de dose e modificações da quimioterapia adequadas, dependendo das toxicidades verificadas e dos objetivos da terapia.
- Após a conclusão da quimioterapia, as doentes devem ser avaliadas quanto à resposta durante e após o tratamento e monitorizadas quanto a eventuais complicações a longo prazo.
- Os ensaios de quimiossensibilidade/resistência e/ou outros biomarcadores estão a ser utilizados em algumas instituições associadas da NCCN para tomar decisões relacionadas com a quimioterapia futura em situações em que existem várias opções de quimioterapia equivalentes disponíveis. O atual nível de evidência não é suficiente para suplantar a quimioterapia padrão (categoria 3).

Definições utilizadas nas NCCN Guidelines for Ovarian Cancer

- **Terapia adjuvante:** Medicamentos, radiação ou outras formas de tratamento suplementar após a cirurgia de cancro, com o objetivo de diminuir o risco de recorrência da doença ou de tratar primariamente a doença residual, quer macroscópica quer microscópica, após a citorredução cirúrgica.
- **Terapia neoadjuvante:** Medicamentos, radiação ou outras formas de tratamento administrados antes da cirurgia de cancro com o objetivo de reduzir a carga tumoral em preparação para a cirurgia.
- **Terapia de recorrência:** Medicamentos, radiação ou outras formas de tratamento utilizados para tratar o cancro recorrente, controlar os sintomas ou aumentar a duração e/ou a qualidade de vida no momento em que se comprova a existência de cancro recorrente após o tratamento inicial.

Para doentes com cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recentemente diagnosticado:

- Se forem elegíveis para quimioterapia, as doentes devem ser informadas sobre as diferentes opções de terapia primária que estão disponíveis, como a quimioterapia IV, uma combinação de quimioterapia IP e IV ou um ensaio clínico, para que possam decidir qual é a opção mais adequada.
- Antes da administração do regime IP e IV combinado, as doentes devem ser informadas sobre o aumento das toxicidades com o regime combinado quando comparado com a utilização de quimioterapia IV isolada (aumento da insuficiência medular, toxicidades renais, dor abdominal, neuropatia, toxicidades GI, toxicidades metabólicas e toxicidades hepáticas).
- As doentes consideradas para o regime de cisplatina IP e paclitaxel IP/IV devem ter uma função renal normal antes do início, um estado de desempenho clinicamente adequado com base nas futuras toxicidades do regime IP/IV e nenhuma evidência anterior de problemas médicos que possam agravar-se significativamente durante a quimioterapia (por exemplo, neuropatia preexistente).
- Antes e depois de receber cada ciclo de cisplatina IP, é necessário administrar quantidades adequadas de fluidos IV para evitar a toxicidade renal. Após a conclusão de cada ciclo, as doentes têm de ser cuidadosamente monitorizadas quanto a insuficiência medular, desidratação, perda de eletrólitos, toxicidades de órgãos-alvo (como lesões renais e hepáticas) e todas as outras toxicidades. As doentes necessitam frequentemente de fluidos IV após a quimioterapia em ambulatório para prevenir ou ajudar a tratar a desidratação.
- Consultar as referências originais ([Ver Discussão](#)) para obter dados completos sobre toxicidade, doses, esquemas e modificações de dose.

Continuação**Nota:** todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.**Ensaios clínicos:** a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA

Princípios da terapia neoadjuvante

- Considerar a histologia do tumor primário e a potencial resposta à quimioterapia primária aquando da avaliação da quimioterapia neoadjuvante.
- Qualquer um dos regimes IV primários para o carcinoma seroso de alto grau em estádio II-IV pode ser utilizado como terapia neoadjuvante antes da IDS. [Ver OV-C \(6 de 11\)](#).
- Os regimes contendo bevacizumab devem ser utilizados com precaução antes da IDS devido à potencial interferência na cicatrização pós-operatória. Se o bevacizumab estiver a ser utilizado como parte de um regime neoadjuvante, o bevacizumab deve ser suspenso da terapia durante 4-6 semanas antes da IDS.
- Após a terapia neoadjuvante e a IDS, qualquer uma das opções de terapia adjuvante para carcinoma seroso de alto grau (IV ou IP/IV) pode ser considerada. [Ver OV-C \(6 de 11\)](#).
- Existem dados limitados sobre a utilização de regimes de quimioterapia IP após terapia neoadjuvante e IDS. Segue-se uma opção IP adicional após IDS: paclitaxel 135 mg/m² IV no Dia 1, área sob a curva (AUC) de carboplatina 6 IP no Dia 1 e paclitaxel 60 mg/m² IP no Dia 8.^a
- Recomenda-se um mínimo de 6 ciclos de tratamento, incluindo pelo menos 3 ciclos de terapia adjuvante após IDS. As doentes com doença estável que estejam a tolerar a terapia podem continuar após 6 ciclos.

^a Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Ann Oncol 2018;29:431-438.

[Continuação](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

OV-C
2 DE 11

PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA

Princípios da terapia de manutenção com inibidores de PARP (PARPi)

- Após tratamento primário
 - Determinadas doentes com doença recém-diagnosticada em estádio II-IV (carcinoma seroso de alto grau, endometrioide de grau 2/3 ou carcinoma de células claras com mutações BRCA1/2 ou carcinossarcoma) podem beneficiar de uma terapia de manutenção com PARPi se for alcançada CR ou PR após tratamento primário com cirurgia e terapia de primeira linha à base de platina. [Ver OV-5](#) para opções PARPi e critérios de seleção de doentes.
 - Os dados são limitados para a utilização de PARPi de manutenção após tratamento primário em doentes com doença de estádio II e em doentes com LCOC.
- Após tratamento de recorrência
 - Determinadas doentes com doença recorrente podem beneficiar de uma terapia de manutenção com PARPi após a terapia de recorrência, se estiverem em CR ou PR após a terapia de recorrência à base de platina e se não tiverem registado progressão anterior com um PARPi. [Ver OV-8](#) para opções PARPi e critérios de seleção de doentes.

- Informações gerais sobre PARPi

- Nas doentes que recebem PARPi, é necessária uma monitorização cuidadosa das contagens de células sanguíneas.
- Recomenda-se a monitorização das funções renal e hepática.
- A monitorização da tensão arterial é necessária para o niraparib e recomendada para todos os outros PARPi.
- Em função da toxicidade observada, devem ser efetuadas alterações e reduções de dose adequadas.
- Os dados sobre a utilização de PARPi de manutenção no LCOC são limitados.
- Para informações mais pormenorizadas, consultar o folheto informativo.

Regime	Contexto	Dose/administração	Duração
Olaparib + bevacizumab ¹	Manutenção após quimioterapia primária + bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparib 300 mg, administração oral, duas vezes por dia • Bevacizumab 15 mg/kg IV a cada 21 dias 	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparib: Até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou até 2 anos • Bevacizumab: Até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou até 15 meses
Monoterapia com niraparib ^{2,3}	Manutenção após quimioterapia primária	300 mg, administração oral, uma vez por dia (ou 200 mg uma vez por dia para doentes com um peso corporal de base <77 kg e/ou uma contagem de plaquetas <150.000/mm ³)	Até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou até 36 meses
	Manutenção após quimioterapia de recorrência	300 mg, administração oral, uma vez por dia (ou uma dose inicial de 200 mg uma vez por dia para doentes com um peso corporal de base <77 kg e/ou uma contagem de plaquetas <150.000/mm ³ ; após 2 a 3 meses, na ausência de toxicidade hematológica, pode ser considerado um aumento para 300 mg uma vez por dia)	Até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Monoterapia com olaparib ⁴⁻⁶	Manutenção após quimioterapia primária	300 mg, administração oral, duas vezes por dia ^b	Até à progressão da doença ou CR (sem evidência de doença) aos 2 anos ^b ou toxicidade inaceitável
	Manutenção após quimioterapia de recorrência	300 mg, administração oral, duas vezes por dia ^b	Até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Monoterapia com rucaparib ^{7,8}	Manutenção após quimioterapia primária	600 mg, administração oral, duas vezes por dia	Até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou até 24 meses
	Manutenção após quimioterapia de recorrência	600 mg, administração oral, duas vezes por dia	Até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável

^b Nos estudos, o tratamento foi continuado nas doentes com PR aos 2 anos.

[Continuação](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA

Cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recorrente:

- Consultar as referências originais ([Ver Discussão](#)) para obter dados completos sobre toxicidade, doses, esquemas e modificações de dose.
- As doentes devem ser informadas do seguinte:
 - 1) Disponibilidade de ensaios clínicos, incluindo os riscos e benefícios de vários tratamentos, que dependerão do número de linhas anteriores de quimioterapia que a doente recebeu, e
 - 2) Estado de desempenho, estado dos órgãos-alvo e toxicidades preexistentes de regimes anteriores. Se for caso disso, os cuidados paliativos também devem ser discutidos como uma possível opção de tratamento. [Ver NCCN Guidelines for Palliative Care](#).
- Recomenda-se a realização de testes moleculares ao tumor, caso não tenham sido realizados anteriormente para doença persistente/recorrente. [Ver Princípios da patologia \(OV-B\)](#).
- Devido a exposição anterior à platina, a insuficiência medular ocorre mais frequentemente com qualquer agente mielotóxico administrado no contexto recorrente.
- Com a utilização repetida de carboplatina e/ou cisplatina, as doentes correm um risco acrescido de desenvolver uma reação de hipersensibilidade (também designada por reação alérgica) que pode ser fatal. Assim, as doentes devem ser aconselhadas sobre o risco de ocorrência de uma reação de hipersensibilidade, informadas sobre os sinais e sintomas das reações de hipersensibilidade, tratadas por pessoal médico que saiba controlar as reações de hipersensibilidade e tratadas num ambiente médico onde esteja disponível equipamento médico adequado em caso de reação alérgica. [Ver Gestão de reações medicamentosas \(OV-D\)](#).
- Antes de qualquer medicamento de quimioterapia ser administrado no contexto recorrente, o médico deve estar familiarizado com o metabolismo do medicamento (ou seja, renal, hepático) e deve certificar-se de que a doente é uma candidata adequada para o medicamento (por exemplo, que a doente tem uma função renal ou hepática adequada).
- Os médicos devem estar familiarizados com o controlo da toxicidade e com a redução adequada da dose.
- O esquema, a toxicidade e os potenciais benefícios de qualquer tratamento devem ser cuidadosamente discutidos com a doente e os cuidadores. A educação da doente deve também incluir uma discussão sobre as precauções e medidas para reduzir a gravidade e a duração das complicações.

[Ver Terapias de recorrência aceitáveis para doença sensível à platina \(OV-C, 8 de 11\)](#)

[Ver Terapias de recorrência aceitáveis para doença resistente à platina \(OV-C, 9 de 11\)](#)

[Continuação](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaio clínico: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

OV-C
4 DE 11

PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA

Regimes de terapia sistémica primária^c - Cancro epitelial do ovário/Cancro da trompa de Falópio/Cancro peritoneal primário

Terapia primária para doença de estádio I

- Seroso de alto grau
- Endometrioide (grau 2/3)
- Carcinoma de células claras^d
- Carcinossarcoma^d

Regimes preferenciais

- Paclitaxel/carboplatina q3semanas^{f,g}

Outros regimes recomendados

- Carboplatina/doxorrubicina lipossomal
- Docetaxel/carboplatina

Útil em determinadas circunstâncias

- Docetaxel/oxaliplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutençãoⁱ (para estádio IB/IC)

Para carcinossarcoma:

- Carboplatina/ifosfamida
- Cisplatina/ifosfamida
- Paclitaxel/ifosfamida (categoria 2B)^j

Carcinoma mucinoso (estádio IC)^d

Regimes preferenciais

- 5-FU/leucovorina/oxaliplatina
- Capecitabina/oxaliplatina
- Paclitaxel/carboplatina q3semanas^{f,g}

Outros regimes recomendados

- Carboplatina/doxorrubicina lipossomal
- Docetaxel/carboplatina

Útil em determinadas circunstâncias

- Docetaxel/oxaliplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção (categoria 2B)^j

Seroso de baixo grau (estádio IC)/Endometrioide de grau I (estádio IC)^{d,e}

Regimes preferenciais

- Paclitaxel/carboplatina q3semanas^{f,g} ± letrozol de manutenção (categoria 2B) ou outra terapia hormonal (categoria 2B)^h
- Terapia hormonal (inibidores da aromatase: anastrozol, letrozol, exemestano) (categoria 2B)

Outros regimes recomendados

- Carboplatina/doxorrubicina lipossomal ± letrozol de manutenção (categoria 2B) ou outra terapia hormonal (categoria 2B)^h
- Docetaxel/carboplatina ± letrozol de manutenção (categoria 2B) ou outra terapia hormonal (categoria 2B)^h
- Terapia hormonal (acetato de leuprorelin, tamoxifeno, fulvestrant) (categoria 2B)

Útil em determinadas circunstâncias

- Docetaxel/oxaliplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção (categoria 2B)^j

^c Ver Discussão para referências.

^d Existem dados limitados sobre os regimes de terapia sistémica primária para estes LCOC.

^e A doença limítrofe com implantes invasivos pode ser tratada como doença serosa de baixo grau. Ver [LCOC-6](#) e [LCOC-8](#).

^f O paclitaxel ligado à albumina pode ser substituído nas pessoas que apresentem uma reação de hipersensibilidade ao paclitaxel. No entanto, o paclitaxel ligado à albumina não permite superar as reações à infusão em todas as doentes.

^g Os indivíduos com >70 anos de idade e os que têm comorbidades podem ser intolerantes aos regimes de quimioterapia combinada recomendados nestas NCCN Guidelines. Com base no parecer clínico e na tolerância esperada às terapias, a dosagem alternativa ([ver OV-C, 7 de 11](#)) pode ser apropriada para estes indivíduos com cancro epitelial do ovário (incluindo carcinossarcoma, células claras, mucinoso e seroso de baixo grau). Foram desenvolvidos algoritmos para prever a toxicidade da quimioterapia.

^h Outras opções de terapia hormonal incluem: inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano), acetato de leuprorelin ou tamoxifeno.

ⁱ Um medicamento biossimilar aprovado pela FDA é um substituto adequado do bevacizumab.

Estádio II-IV (Ver OV-C, 6 de 11)

Dosagem da terapia sistémica primária (Ver OV-C, 7 de 11)

[Continuação](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA

Regimes de terapia sistémica primária^c - Cancro epitelial do ovário/Cancro da trompa de Falópio/Cancro peritoneal primárioTerapia primária para doença de estádio II-IV ([Ver Princípios da terapia de manutenção com PARPi em OV-C, 3 de 11](#))

- Seroso de alto grau
- Endometrioide (grau 2/3)
- Carcinoma de células claras^d
- Carcinossarcoma^d

Regimes preferenciais

- Paclitaxel/carboplatina q3semanas^{f,g}
- Paclitaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção^{f,i} (ICON-7 e GOG-218)

Outros regimes recomendados

- Paclitaxel semanal/carboplatina semanal^{f,g,j}
- Docetaxel/carboplatina
- Carboplatina/doxorubicina lipossomal
- Paclitaxel semanal/carboplatina q3semanas^f
- Docetaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção^j (GOG-218)

Útil em determinadas circunstâncias

- Docetaxel/oxaliplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutençãoⁱ
- IP/IV paclitaxel/cisplatina (para doença de estádio II-III com citorredução ótima)
- Para carcinossarcoma:
 - Carboplatina/ifosfamida
 - Cisplatina/ifosfamida
 - Paclitaxel/ifosfamida (categoria 2B)^j

Carcinoma mucinoso^d**Regimes preferenciais**

- 5-FU/leucovorina/oxaliplatina ± bevacizumab^j (categoria 2B para bevacizumab)
- Capecitabina/oxaliplatina ± bevacizumab^j (categoria 2B para bevacizumab)
- Paclitaxel/carboplatina q3semanas^{f,g}
- Paclitaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção^{f,i} (ICON-7 e GOG-218)

Outros regimes recomendados

- Paclitaxel semanal/carboplatina semanal^{f,g,j}
- Docetaxel/carboplatina
- Carboplatina/doxorubicina lipossomal
- Paclitaxel semanal/carboplatina q3semanas^f
- Docetaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção^j (GOG-218)

Útil em determinadas circunstâncias

- Docetaxel/oxaliplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutençãoⁱ

Endometrioide seroso de baixo grau/Grau I^{d,e}**Regimes preferenciais**

- Paclitaxel/carboplatina q3semanas^{f,g} ± letrozol de manutenção (categoria 2B) ou outra terapia hormonal (categoria 2B)^h
- Paclitaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção^{f,i} (ICON-7 e GOG-218)
- Terapia hormonal (inibidores da aromatase: anastrozol, letrozol, exemestano) (categoria 2B)

Outros regimes recomendados

- Paclitaxel semanal/carboplatina semanal^{f,g,j}
- Docetaxel/carboplatina ± letrozol de manutenção (categoria 2B) ou outra terapia hormonal (categoria 2B)^h
- Carboplatina/doxorubicina lipossomal ± letrozol de manutenção (categoria 2B) ou outra terapia hormonal (categoria 2B)^h
- Paclitaxel semanal/carboplatina q3semanas^f
- Docetaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção^j (GOG-218)
- Terapia hormonal (acetato de leuproldida, tamoxifeno, fulvestrant) (categoria 2B)

Útil em determinadas circunstâncias

- Docetaxel/oxaliplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção (categoria 2B)^j

^c Ver [Discussão](#) para referências.^d Existem dados limitados sobre os regimes de terapia sistémica primária para estes LCOC.^e A doença limítrofe com implantes invasivos pode ser tratada como doença serosa de baixo grau. [Ver LCOC-6](#) e [LCOC-8](#).^f O paclitaxel ligado à albumina pode ser substituído nas pessoas que apresentem uma reação de hipersensibilidade ao paclitaxel. No entanto, o paclitaxel ligado à albumina não permite superar as reações à infusão em todas as doentes.^g Os indivíduos com >70 anos de idade e os que têm comorbidades podem ser intolerantes aos regimes de quimioterapia combinada recomendados nestas NCCN Guidelines. Com base no parecer clínico e na tolerância esperada às terapias, a dosagem alternativa ([ver OV-C, 7 de 11](#)) pode ser apropriada para estes indivíduos com cancro epitelial do ovário (incluindo carcinossarcoma, células claras, mucinoso e seroso de baixo grau). Foram desenvolvidos algoritmos para prever a toxicidade da quimioterapia. [Ver NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).^h Outras opções de terapia hormonal incluem: inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano), acetato de leuproldida ou tamoxifeno.ⁱ Um medicamento biossimilar aprovado pela FDA é um substituto adequado do bevacizumab.^j O regime pode ser considerado para quem apresenta um estado de desempenho desfavorável.[Dosagem da terapia sistémica primária \(Ver OV-C, 7 de 11\)](#)[Continuação](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA**Regimes de terapia sistémica primária^c - Cancro epitelial do ovário (incluindo LCOC)/Cancro da trompa de Falópio/Cancro peritoneal primário****Dosagem recomendada em terapia sistémica primária****Paclitaxel/carboplatina q3semanas^{f,i}**

- Paclitaxel 175 mg/m² IV seguido de AUC de carboplatina^m 5-6 IV Dia 1
- Repetir a cada 21 dias x 3-6 ciclos^j

IV/IP Paclitaxel/cisplatina

- Paclitaxel 135 mg/m² IV infusão contínua^k Dia 1; cisplatina 75-100 mg/m² IP Dia 2 após IV paclitaxel; paclitaxel 60 mg/m² IP Dia 8
- Repetir a cada 21 dias x 6 ciclos

Paclitaxel semanal/carboplatina q3semanas^f

- Paclitaxel em dose densa 80 mg/m² IV Dias 1, 8 e 15 seguido de AUC de carboplatina^k 5-6 IV Dia 1
- Repetir a cada 21 dias x 6 ciclos

Paclitaxel semanal/carboplatina semanal^f

- Paclitaxel 60 mg/m² IV seguido de AUC de carboplatina 2 IV
- Dias 1, 8 e 15; repetir a cada 21 dias x 6 ciclos (18 semanas)

Docetaxel/oxaliplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutençãoⁱ

- Docetaxel 75 mg/m² IV seguido de oxaliplatina 85 mg/m² IV e bevacizumab 15 mg/kg IV
- Repetir a cada 21 dias x 6 ciclos
- Continuar com bevacizumab 15 mg/kg IV a cada 21 dias para completar um ano de terapia

Docetaxel/carboplatinaⁱ

- Docetaxel 60-75 mg/m² IV seguido de AUC de carboplatina^m 5-6 IV Dia 1
- Repetir a cada 21 dias x 3-6 ciclos^j

Carboplatina/doxorrubicina lipossomalⁱ

- AUC de carboplatina 5 IV + doxorrubicina lipossomal peguilada 30 mg/m² IV
- Repetir a cada 28 dias durante 3-6 ciclos^j

Paclitaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção^{f,i} (ICON-7)

- Paclitaxel 175 mg/m² IV seguido de AUC de carboplatina^m 5-6 IV e bevacizumab 7,5 mg/kg IV Dia 1
- Repetir a cada 21 dias x 5-6 ciclos
- Continuar com bevacizumab até 12 ciclos adicionais

Paclitaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção^{f,i} (GOG-218)

- Paclitaxel 175 mg/m² IV seguido de AUC de carboplatina^m 6 IV Dia 1. Repetir a cada 21 dias x 6 ciclos
- A partir do Dia 1 do ciclo 2, administrar bevacizumab 15 mg/kg IV a cada 21 dias durante até 22 ciclos

Docetaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutençãoⁱ (GOG-218)

- Docetaxel 75 mg/m² IV seguido de AUC de carboplatina^m 6 IV Dia 1. Repetir a cada 21 dias x 6 ciclos
- A partir do Dia 1 do ciclo 2, administrar bevacizumab 15 mg/kg IV a cada 21 dias durante até 22 ciclos

Indivíduos com mais de 70 anos e/ou com comorbidades**Paclitaxel 135/carboplatina^{f,g}**

- Paclitaxel 135 mg/m² IV + AUC de carboplatina 5 IV administrados a cada 21 dias x 3-6 ciclos^j

Paclitaxel semanal/carboplatina semanal^f

- Paclitaxel 60 mg/m² IV durante 1 hora seguido de AUC de carboplatina 2 IV durante 30 minutos
- Dias 1, 8 e 15; repetir a cada 21 dias x 6 ciclos (18 semanas)

^cVer [Discussão](#) para referências.

^fO paclitaxel ligado à albumina pode ser substituído nas pessoas que apresentem uma reação de hipersensibilidade ao paclitaxel. No entanto, o paclitaxel ligado à albumina não permite superar as reações à infusão em todas as doentes.

^gUm medicamento biossimilar aprovado pela FDA é um substituto adequado do bevacizumab.

^jO regime pode ser considerado para quem apresenta um estado de desempenho desfavorável.

^kO regime do ensaio aleatório publicado utilizou paclitaxel em infusão contínua IV durante 24 horas.

ⁱPara doença de estádio I: são recomendados 6 ciclos para cancro seroso de alto grau; 3-6 ciclos para todos os outros tipos de cancro do ovário. Para doenças nos estádios II-IV: são recomendados 6 ciclos.

^mDevido a alterações na metodologia da creatinina, podem ser consideradas alterações relativamente à dosagem de carboplatina.

[Ver diretrizes de dosagem de carboplatina.](#)

[Continuação](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

**OV-C
7 DE 11**

Cancro do ovário/Cancro da trompa de Falópio/ Cancro peritoneal primário

[Índice das NCCN Guidelines](#)

[Índice](#)

[Discussão](#)

PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA

Terapias de recorrência aceitáveis para o cancro epitelial do ovário (incluindo LCOC)ⁿ/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário^o

Terapia de recorrência para doença sensível à platina^p (ordem alfabética)

Regimes preferenciais	Outros regimes recomendados ^s	Útil em determinadas circunstâncias
Carboplatina/gemcitabina ¹⁰ ± bevacizumab ^{i,q,11}	Carboplatina ^{t,10}	Para carcinoma mucinoso: • 5-FU/leucovorina/oxaliplatina ± bevacizumab (categoria 2B para bevacizumab) ^{i,q}
Carboplatina/doxorrubicina lipossomal ¹² ± bevacizumab ^{i,q,13}	Carboplatina/docetaxel ^{19, 20}	• Capecitabina/oxaliplatina ± bevacizumab (categoria 2B para bevacizumab) ^{i,q}
Carboplatina/paclitaxel ^{f,14} ± bevacizumab ^{i,q,r,15}	Carboplatina/paclitaxel (semanal) ^{f,21}	Carboplatina/paclitaxel (para >70 anos) ^{f,t}
Cisplatina/gemcitabina ¹⁶	Capecitabina	Carboplatina/paclitaxel, ligado à albumina (para hipersensibilidade confirmada ao taxano)
<u>Terapia dirigida (agentes únicos)</u>	Cisplatina ¹⁴	Irinotecano/cisplatina (para carcinoma de células claras) ²⁷
Bevacizumab ^{i,q,17,18}	Ciclofosfamida	<u>Terapia dirigida</u>
	Doxorrubicina	Dabrafenib + trametinib (para tumores <i>BRAF</i> V600E-positivos) ^{x,28}
		Entrectinib ou larotrectinib (para tumores positivos para a fusão dos genes de <i>NTRK</i>) ^x
		Selpercatinib (para tumores positivos para a fusão dos genes de <i>RET</i>) ^{x,29}
		Para carcinoma seroso de baixo grau:
		• Trametinib ³⁰
		• Binimetinib (categoria 2B) ^{31,32}
		<u>Terapia hormonal</u>
		Fulvestrant (para carcinoma seroso de baixo grau)
		<u>Imunoterapia</u>
		Dostarlimab-gxly (para tumores dMMR/MSI-H recorrentes ou avançados) ^{x,33}
		Pembrolizumab (para tumores sólidos MSI-H ou dMMR, ou doentes com tumores TMB-H ≥10 mutações/megabase) ^{x,34}

^fO paclitaxel ligado à albumina pode ser substituído nas pessoas que apresentem uma reação de hipersensibilidade ao paclitaxel. No entanto, o paclitaxel ligado à albumina não permite superar as reações à infusão em todas as doentes.

ⁱUm medicamento biossimilar aprovado pela FDA é um substituto adequado do bevacizumab.

ⁿA quimioterapia não demonstrou ser benéfica nos tumores epiteliais limítrofes do ovário (LMP).

^oAs doentes que progridem em dois regimes consecutivos sem evidência de benefícios clínicos têm uma probabilidade reduzida de beneficiar de uma terapia adicional (Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65). As decisões de oferecer ensaios clínicos, cuidados de apoio ou terapia adicional devem ser tomadas numa base altamente individual.

^pEm geral, o painel recomendaria regimes combinados à base de platina para doença recorrente sensível à platina com base em dados de ensaios aleatórios, especialmente nas primeiras recidivas.

^qContraindicado para doentes com risco acrescido de perfuração GI.

^rSe houver resposta após a quimioterapia, o bevacizumab pode ser continuado como terapia de manutenção até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Descontinuar o bevacizumab antes de iniciar a terapia de manutenção com um PARPi.

^sMuitas destas opções de terapia citotóxica de agente único não foram testadas em doentes que tenham sido tratadas com regimes de quimioterapia modernos.

^tPara a dosagem recomendada para indivíduos com mais de 70 anos, [ver OV-C, 7 de 11.](#)

^uPara doentes tratadas com três ou mais regimes de quimioterapia anteriores e cujo cancro está associado a HRD definida por: 1) uma mutação *BRCA* deletéria ou suspeita de ser deletéria; ou 2) instabilidade genómica e progressão >6 meses após a resposta à última quimioterapia à base de platina.

^vPara doentes com cancro do ovário avançado com mutação *BRCA* germinal deletéria (detetada através de um teste aprovado pela FDA ou outro teste validado realizado num estabelecimento aprovado pela CLIA), que tenham sido tratadas com duas ou mais linhas de quimioterapia.

^wPara doentes com cancro do ovário avançado com mutação *BRCA* germinal e/ou somática deletéria (detetada através de um teste aprovado pela FDA ou outro teste validado realizado num estabelecimento aprovado pela CLIA), que tenham sido tratadas com duas ou mais linhas de quimioterapia.

^xOs testes moleculares validados devem ser efetuados num estabelecimento aprovado pela CLIA, utilizando o tecido tumoral disponível mais recente. Recomenda-se que a análise molecular do tumor inclua, no mínimo, testes para identificar o benefício potencial de terapêuticas dirigidas que tenham um benefício específico para o tumor ou para o diagnóstico do tumor, incluindo, entre outros, *BRCA1/2*, estado de HRD, MSI, MMR, TMB, *BRAF*, FRα, *RET* e *NTRK*, se os testes anteriores não incluírem estes marcadores. A realização de testes mais exaustivos pode ser particularmente importante nos LCOC com opções terapêuticas aprovadas limitadas ([Ver OV-B](#)).

[Continuação](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

**OV-C
8 DE 11**

PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA

Terapias de recorrência aceitáveis para o cancro epitelial do ovário (incluindo LCOC)^o/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário^o

Terapia de recorrência para doença resistente à platina (ordem alfabética)

Regimes preferenciais	Outros regimes recomendados	Útil em determinadas circunstâncias	
Terapia citotóxica Ciclofosfamida (oral)/ bevacizumab ^{i,35} Docetaxel ^{j,36} Etopósido, oral ^{j,37} Gemcitabina ^{38,39} Doxorrubicina lipossomal ^{38,39} Doxorrubicina lipossomal/ bevacizumab ^{i,q,40} Paclitaxel (semanal) ^{f,41} Paclitaxel (semanal)/ bevacizumab ^{f,i,q,40} Topotecano ^{42,43} Topotecano/bevacizumab ^{i,q,40}	Terapia citotóxica ^s Capecitabina Carboplatina [*] Carboplatina/docetaxel [*] Carboplatina/paclitaxel (semanal) ^{j,*} Carboplatina/gemcitabina ¹⁰ ± bevacizumab ^{i,q,r,11,*} Carboplatina/doxorrubicina lipossomal ¹² ± bevacizumab ^{i,q,13,*} Carboplatina/paclitaxel ^{f,14} ± bevacizumab ^{i,q,r,15,*} Ciclofosfamida Doxorrubicina Gemcitabina/bevacizumab ^{j,46} Gemcitabina/cisplatina ¹⁶ Ifosfamida Irinotecano Ixabepilona/bevacizumab (categoria 2B) ^{i,y,47} Melfalano	Oxaliplatina Paclitaxel Paclitaxel, ligado à albumina Pemetrexedo Sorafenib/topotecano ⁴⁵ Vinorelbina	Carboplatina/paclitaxel (para >70 anos) ^{f,t,*} Carboplatina/paclitaxel, ligado à albumina (para hipersensibilidade confirmada ao taxano) [*] Imunoterapia Dostarlimab-gxly (para tumores dMMR/MSI-H recorrentes ou avançados) ^{x,32} Pembrolizumab (para doentes com tumores sólidos MSI-H ou dMMR, ou tumores TMB-H ≥10 mutações/megabase) ^{x,33}
Terapia dirigida (agentes únicos) Bevacizumab ^{i,q,17,18} Mirvetuximab soravtansine-gynx (para tumores com expressão de FRα) ^{x,44}	Terapia dirigida (agentes únicos) Niraparib (categoria 3) ^{u,23} Olaparib (categoria 3) ^{v,24} Pazopanib (categoria 2B) ²⁵ Rucaparib (categoria 3) ^{w,26}	Terapia hormonal Fulvestrant (para carcinoma seroso de baixo grau) Terapia dirigida Dabrafenib + trametinib (para tumores BRAF V600E-positivos) ^{x,28} Entrectinib ou larotrectinib (para tumores positivos para a fusão dos genes de NTRK) ^{x,29} Mirvetuximab soravtansine-gynx/bevacizumab (para tumores com expressão de FRα) (categoria 2B) ^{i,x,48,49} Selpercatinib (para tumores positivos para a fusão dos genes de RET) ^{x,29} Para carcinoma seroso de baixo grau: • Trametinib ³⁰ • Binimetinib (categoria 2B) ^{31,32}	
	Terapia hormonal Inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano, letrozol) Acetato de leuprorelin Acetato de megestrol Tamoxifeno		

* Não utilizar na doença refratária à platina.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

[Continuação](#)



PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA

Terapias de recorrência aceitáveis para o cancro epitelial do ovário (incluindo LCOC)^a/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário^b

^fO paclitaxel ligado à albumina pode ser substituído nas pessoas que apresentem uma reação de hipersensibilidade ao paclitaxel. No entanto, o paclitaxel ligado à albumina não permite superar as reações à infusão em todas as doentes.

ⁱUm medicamento biossimilar aprovado pela FDA é um substituto adequado do bevacizumab.

ⁿA quimioterapia não demonstrou ser benéfica nos tumores epiteliais limítrofes do ovário (LMP).

^oAs doentes que progridem em dois regimes consecutivos sem evidência de benefícios clínicos têm uma probabilidade reduzida de beneficiar de uma terapia adicional (Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65). As decisões de oferecer ensaios clínicos, cuidados de apoio ou terapia adicional devem ser tomadas numa base altamente individual.

^qContraindicado para doentes com risco acrescido de perfuração GI.

^rSe houver resposta após a quimioterapia, o bevacizumab pode ser continuado como terapia de manutenção até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Descontinuar o bevacizumab antes de iniciar a terapia de manutenção com um PARPi.

^sMuitas destas opções de terapia citotóxica de agente único não foram testadas em doentes que tenham sido tratadas com regimes de quimioterapia modernos.

^tPara a dosagem recomendada para indivíduos com mais de 70 anos, [ver OV-C, 7 de 11](#).

^uPara doentes tratadas com três ou mais regimes de quimioterapia anteriores e cujo cancro está associado a HRD definida por: 1) uma mutação *BRCA* deletéria ou suspeita de ser deletéria; ou 2) instabilidade genómica e progressão >6 meses após a resposta à última quimioterapia à base de platina.

^vPara doentes com cancro do ovário avançado com mutação *BRCA* germinal deletéria (detetada através de um teste aprovado pela FDA ou outro teste validado realizado num estabelecimento aprovado pela CLIA), que tenham sido tratadas com duas ou mais linhas de quimioterapia.

^wPara doentes com cancro do ovário avançado com mutação *BRCA* germinal e/ou somática deletéria (detetada através de um teste aprovado pela FDA ou outro teste validado realizado num estabelecimento aprovado pela CLIA), que tenham sido tratadas com duas ou mais linhas de quimioterapia.

^xOs testes moleculares validados devem ser efetuados num estabelecimento aprovado pela CLIA, utilizando o tecido tumoral disponível mais recente. Recomenda-se que a análise molecular do tumor inclua, no mínimo, testes para identificar o benefício potencial de terapêuticas dirigidas que tenham um benefício específico para o tumor ou para o diagnóstico do tumor, incluindo, entre outros, *BRCA1/2*, estado de HRD, MSI, MMR, TMB, *BRAF*, *FRα*, *RET* e *NTRK*, se os testes anteriores não incluírem estes marcadores. A realização de testes mais exaustivos pode ser particularmente importante nos LCOC com opções terapêuticas aprovadas limitadas ([Ver OV-B](#)).

^yPara doentes previamente tratadas com taxanos.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

Referências

OV-C

9A DE 11

Cancro do ovário/Cancro da trompa de Falópio/ Cancro peritoneal primário

[Índice das NCCN Guidelines](#)
[Índice](#)
[Discussão](#)

PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA REFERÊNCIAS

- ¹ Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-2428.
- ² Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391-2402.
- ³ Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164.
- ⁴ Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-2505.
- ⁵ Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-1284.
- ⁶ Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018;119:1075-1085.
- ⁷ Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949-1961.
- ⁸ Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:710-722.
- ⁹ von Gruenigen VE, Huang HQ, Beumer JH, et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2017;144:459-467.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045.
- ¹² 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.
- ¹³ Pfisterer J, Dean AP, Baumann K, et al. Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab (CD-BEV) vs. carboplatin/gemcitabine/bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer. A prospective randomized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup study (AGO Study Group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG). Presented at: 2018 ESMO Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 9330.
- ¹⁴ Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-2106.
- ¹⁵ Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:779-791.
- ¹⁶ Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:18-22.
- ¹⁷ Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5171.
- ¹⁸ Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-5186.
- ¹⁹ Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616.
- ²⁰ Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007;105:358-364.
- ²¹ 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.
- ²² Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1409-1419.
- ²³ Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:636-648.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A Phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:32-37.
- ²⁶ Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75-78.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

PRINCÍPIOS DA TERAPIA SISTÉMICA

REFERÊNCIAS

- ²⁷ Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, et al. Randomized phase III trial of irinotecan plus cisplatin compared with paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian clear cell carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2881-2887.
- ²⁸ Salama A, Li S, Macrae E, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-3904.
- ²⁹ Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour agnostic efficacy and safety of selretinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid: a global, phase 1/2, multicentre, open-label trial (LIBRETTO-001). *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.
- ³⁰ Gershenson DM, Miller A, Brady W, et al. A randomized phase II/III study to assess the efficacy of trametinib in patients with recurrent or progressive low-grade serous ovarian or peritoneal cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl_5):Abstract LBA61.
- ³¹ Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib versus physician's choice chemotherapy in recurrent or persistent low-grade serous carcinomas of the ovary, Fallopian tube, or primary peritoneum. *J Clin Oncol* 2020;38:3753-3762.
- ³² Grisham RN, Vergote I, Banerjee SN, et al. Molecular results and potential biomarkers identified from MILO/ENGOT-ov11 phase 3 study of binimetinib versus physician's choice of chemotherapy (PCC) in recurrent low-grade serous ovarian cancer (LGSOC). *Journal of Clinical Oncology*, 2021;39(15_suppl), 5519-5519.
- ³³ Berton D, Banerjee S, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient (dMMR) tumors: a combined analysis of 2 cohorts in the GARNET study. *J Clin Oncol*, 2021;39(15_suppl):2564-2564.
- ³⁴ Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- ³⁵ Barber EL, Zsiros E, Lurain JR, et al. The combination of intravenous bevacizumab and metronomic oral cyclophosphamide is an effective regimen for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24:258-264.
- ³⁶ Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135.
- ³⁷ Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410.
- ³⁸ Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818.
- ³⁹ Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440.
- ⁴² Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.
- ⁴³ Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248.
- ⁴⁴ Matulonis UA, Oaknin A, Pignata S, et al. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha (FR α) expression: Characterization of antitumor activity in the SORAYA study. *J Clin Oncol* 2022;40:5512.
- ⁴⁵ Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1247-1258.
- ⁴⁶ Nagao S, Kogiku A, Suzuki K, et al. A phase II study of the combination chemotherapy of bevacizumab and gemcitabine in women with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Ovarian Res* 2020;13:14.
- ⁴⁷ Roque DM, Siegel E, Buza N, et al. Randomised phase II trial of weekly ixabepilone \pm biweekly bevacizumab for platinum-resistant or refractory ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. *Br J Cancer* 2022;126:1695-1703.
- ⁴⁸ O'Malley D, Oaknin A, Matulonis U, et al. Mirvetuximab soravtansine and bevacizumab in folate receptor alpha-positive ovarian cancer: efficacy in patients with and without prior bevacizumab [abstract]. International Gynecologic Cancer Society Annual Meeting 2022; Abstract 496.
- ⁴⁹ O'Malley D, Matulonis UA, Birrer MJ, et al. Phase Ib study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2020;157:379-385.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

GESTÃO DE REAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vista geral

- Praticamente todos os medicamentos utilizados em oncologia têm o potencial de causar reações adversas durante a infusão, que podem ser classificadas como reações à infusão ou reações alérgicas.¹
- As reações à infusão são frequentemente caracterizadas por sintomas mais ligeiros (por exemplo, afrontamento, erupção cutânea).
- As reações de hipersensibilidade (alérgicas) são frequentemente caracterizadas por sintomas mais graves (por exemplo, falta de ar, urticária/coceira generalizada, alterações da tensão arterial).
- A maioria das reações adversas a medicamentos que ocorrem são reações ligeiras, mas podem ocorrer reações mais graves.^{2,3}
- A anafilaxia é um tipo raro de reação alérgica muito grave que pode ocorrer com os agentes de platina e taxano (e outros menos comuns), pode causar colapso cardiovascular e pode ser fatal.⁴⁻⁶
- As reações medicamentosas podem ocorrer durante a infusão ou após a conclusão da infusão (e podem mesmo ocorrer dias mais tarde).
- No tratamento oncológico ginecológico, os medicamentos que mais frequentemente causam reações adversas incluem a carboplatina, a cisplatina, o docetaxel, a doxorubicina lipossomal, a oxaliplatina e o paclitaxel.¹
- As reações adversas associadas aos medicamentos taxanos (ou seja, docetaxel, paclitaxel) e aos agentes bioterapêuticos tendem a ser relacionadas com a infusão frequentemente atribuídas ao cremeophor no paclitaxel e tendem a ocorrer durante os primeiros ciclos de tratamento (embora possam ser observadas durante qualquer infusão, independentemente do número de ciclos anteriores administrados).
- As reações adversas associadas aos medicamentos de platina (ou seja, carboplatina, cisplatina), uma verdadeira alergia, tendem a ocorrer após a reexposição ao medicamento incitante ou, menos frequentemente, no final da quimioterapia inicial (ou seja, ciclo 6 de um plano de 6 tratamentos).³

- Preparação para uma possível reação medicamentosa
 - As doentes e as suas famílias devem ser aconselhadas sobre a possibilidade de uma reação medicamentosa e sobre os sinais e sintomas de uma reação. As doentes devem ser informadas de que devem comunicar quaisquer sinais e sintomas de uma reação medicamentosa, especialmente depois de saírem da clínica (por exemplo, erupção cutânea tardia).
 - Os médicos e o pessoal de enfermagem devem estar preparados para a possibilidade de uma reação medicamentosa sempre que uma doente recebe um medicamento por infusão. Devem ser redigidas ordens permanentes para intervenção imediata em caso de reação medicamentosa grave e a área de tratamento deve dispor de equipamento médico adequado em caso de reação potencialmente fatal.⁵
 - A epinefrina (intramuscular 0,3 ml de solução/Epipen de 1 mg/ml) deve ser utilizada em qualquer doente que sofra de hipotensão (tensão arterial sistólica <90 mm Hg) com ou sem outros sintomas de uma reação alérgica/hipersensibilidade durante ou pouco depois de qualquer tratamento com medicamentos de quimioterapia. Em caso de paragem cardiorrespiratória aguda, devem ser seguidos os procedimentos normais de reanimação (suporte avançado de vida cardiovascular [ACLS]).
- A dessensibilização refere-se a um processo que torna a doente menos suscetível de reagir a um alergénio e pode ser considerada uma opção para as doentes que tenham tido reações medicamentosas.^{1,7-10}
- Se uma doente tiver tido anteriormente uma reação muito grave com risco de vida, o medicamento em causa não deve ser utilizado novamente, exceto sob a orientação de um alergologista ou especialista com experiência em dessensibilização.

[Continuação em OV-D, 2 de 7](#)[Referências em OV-D, 3 de 7](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

GESTÃO DE REAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Reações à infusão**

- Os sintomas incluem: afrontamento, erupção cutânea, febre, aperto no peito, alterações ligeiras da tensão arterial, dores nas costas e arrepios.
- Normalmente, os sintomas podem ser tratados diminuindo a velocidade da infusão e desaparecem rapidamente após a interrupção da infusão. No entanto, as doentes que tenham tido reações ligeiras à carboplatina, cisplatina ou oxaliplatina podem desenvolver reações mais graves, mesmo quando o medicamento de platina é infundido lentamente; por conseguinte, deve ser considerada a consulta de um alergologista.¹¹
- As reações à infusão são mais comuns com o paclitaxel (27% das doentes); no entanto, podem ocorrer reações ligeiras com a doxorrubicina lipossomal.¹¹
- Se tiver ocorrido anteriormente uma reação à infusão em resposta a um taxano:
 - No caso de reações ligeiras à infusão (por exemplo, afrontamento, erupção cutânea, arrepios), as doentes podem voltar a receber o taxano se:
 - 1) a doente, o médico e a equipa de enfermagem estiverem todos confortáveis com este plano;
 - 2) a doente tiver sido aconselhada de forma adequada; e
 - 3) existir equipamento de emergência disponível na área clínica.
 - Normalmente, a infusão de taxano pode ser reiniciada a uma velocidade muito mais lenta e a velocidade pode ser aumentada lentamente, conforme tolerado, de acordo com o parecer do médico assistente.^{7,12} Note-se que esta infusão lenta é diferente da dessensibilização.
 - Muitas instituições têm políticas de enfermagem que estipulam a forma de reinfundir o medicamento se a doente tiver tido uma reação de infusão anterior.

Reações alérgicas (ou seja, verdadeiras alergias a medicamentos)

- Os sintomas incluem: erupção cutânea, edema, falta de ar (broncoespasmo), síncope ou pré-síncope, dor no peito, taquicardia, urticária/coceira, alterações da tensão arterial, náuseas, vômitos, arrepios, alterações do funcionamento intestinal e, ocasionalmente, sensação de fatalidade iminente.
- Os sintomas podem continuar a persistir após a interrupção da infusão e/ou após as intervenções de tratamento.
- As reações alérgicas são mais comuns com os medicamentos de platina, como a carboplatina (16% das doentes), a cisplatina e a oxaliplatina.¹² Podem ocorrer reações ligeiras com os agentes de platina.¹²
- As doentes que correm maior risco de desenvolver uma reação de hipersensibilidade (alérgica) incluem as que se encontram nos seguintes contextos:
 - Reintrodução do medicamento após um período sem exposição e após múltiplos ciclos do medicamento durante a primeira exposição e exposições subsequentes
 - Administração IV do medicamento em vez de administração oral ou IP
 - Pessoas com alergias a outros medicamentos
 - Aquelas que tiveram uma reação anterior
- Se já tiver ocorrido uma reação alérgica:
 - Considerar a consulta de um alergologista (ou oncologista médico ou ginecológico qualificado) e a realização de testes cutâneos em doentes que tenham tido uma reação à platina (por exemplo, reação de hipersensibilidade à carboplatina).¹²⁻¹⁴
 - As doentes que tiveram reações ligeiras podem desenvolver reações mais graves, mesmo quando o medicamento de platina é administrado lentamente.¹²
 - No caso de reações mais graves ou potencialmente fatais, como as que envolvem alterações da tensão arterial, dispneia, taquicardia, urticária generalizada, anafilaxia ou hipoxia, o medicamento em causa não deve ser utilizado novamente, exceto sob a orientação de um especialista com experiência em dessensibilização.
 - Se for apropriado voltar a administrar o medicamento, as doentes devem ser dessensibilizadas antes de retomarem a quimioterapia, mesmo que os sintomas tenham desaparecido. As doentes devem ser dessensibilizadas com cada infusão se tiverem tido anteriormente uma reação ao medicamento.^{1,7-10}

[Referências em OV-D, 3 de 7](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

GESTÃO DE REAÇÕES MEDICAMENTOSAS

REFERÊNCIAS

- ¹ Castells MC, Tenant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-580.
- ² Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002;84:378-382.
- ³ Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141-1145.
- ⁴ Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. *Int J Emerg Med* 2009;2:3-5.
- ⁵ Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:177-191.
- ⁶ Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-380.
- ⁷ Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-397.
- ⁸ Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: A 6-hour 12 step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/ IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-376.
- ⁹ Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions. *J Cancer Research Clin Oncol* 2004;130:25-28.
- ¹⁰ Rose PG, Metz C, Link N. Desensitization with oxaliplatin in patients intolerant of carboplatin desensitization. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1603-1606.
- ¹¹ Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest* 2001;19:424-436.
- ¹² Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-609.
- ¹³ Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614.
- ¹⁴ Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: A skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:3126-3129.

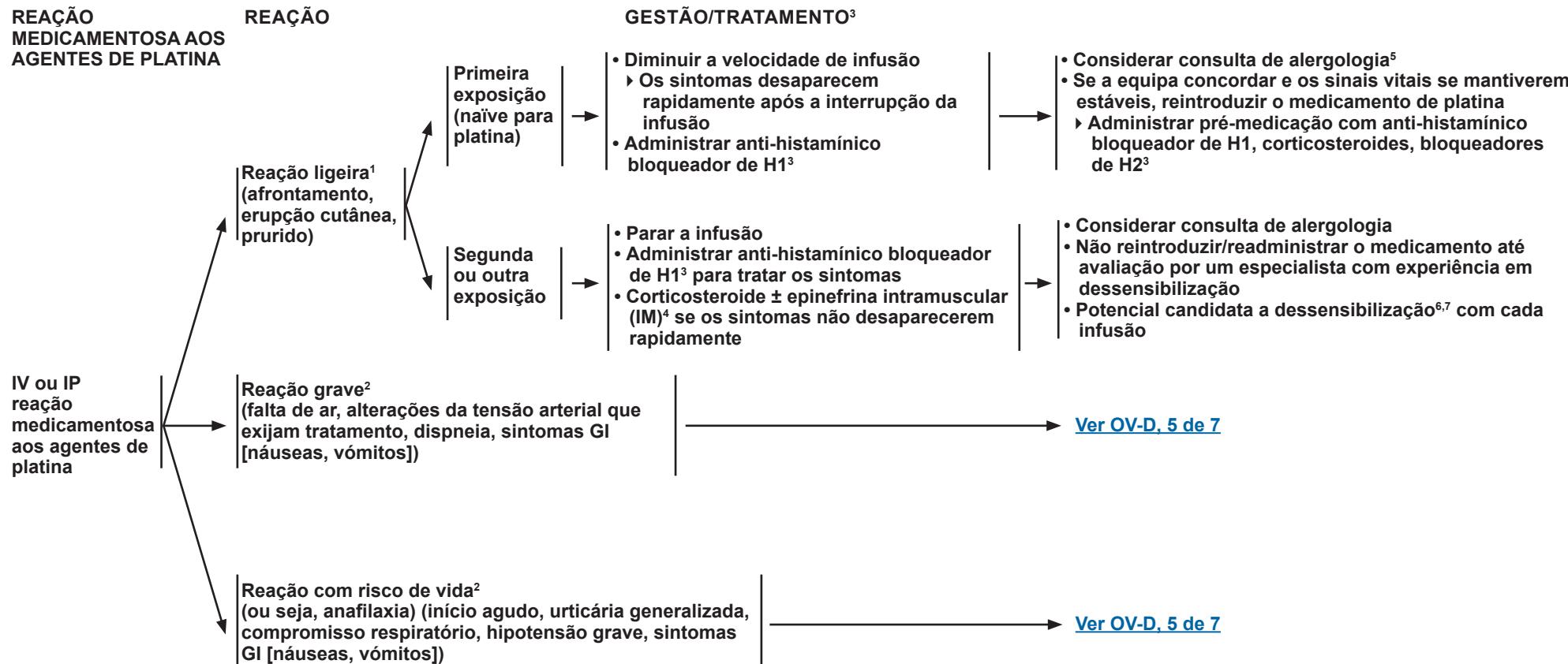
[Ver Reação medicamentosa aos agentes de platina em OV-D, 4 de 7](#)

[Ver Reação medicamentosa ao taxano, doxorrubícina lipossomal ou agentes bioterapêuticos em OV-D, 6 de 7](#)

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

GESTÃO DE REAÇÕES MEDICAMENTOSAS



¹A maioria das reações ligeiras são reações à infusão e são mais frequentemente causadas por taxanos (ou seja, docetaxel, paclitaxel), mas também podem ocorrer com agentes de platina (ou seja, carboplatina, cisplatina).

²As reações mais graves são reações alérgicas e são mais frequentemente causadas por agentes de platina.

³Anti-histamínicos bloqueadores de H1 (por exemplo, difenidramina, hidroxizina); bloqueadores de H2 (por exemplo, cimetidina, famotidina); corticosteroides (por exemplo, metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona).

⁴Em caso de paragem cardiorrespiratória aguda, devem ser seguidos os procedimentos normais de reanimação (ACLS).

[Ver Reação medicamentosa ao taxano, doxorrubicina lipossomal ou agentes bioterapêuticos em OV-D, 6 de 7](#)

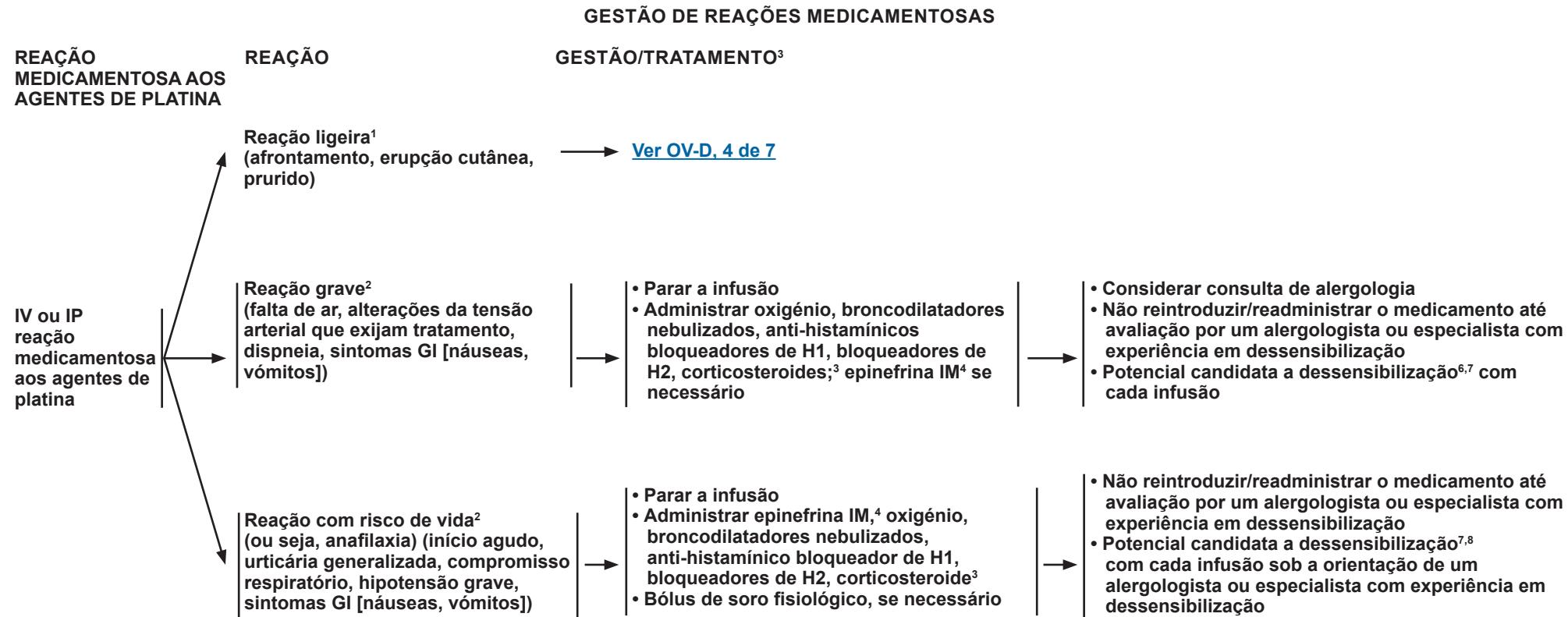
⁵As reações ligeiras podem evoluir para reações graves em caso de reexposição. Uma consulta de alergologia pode fornecer testes cutâneos e avaliar a sensibilização e o risco de desenvolver outras reações mais graves.

⁶É preferível o encaminhamento para um centro académico com experiência em dessensibilização.

⁷Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.



[Ver Reação medicamentosa ao taxano, doxorrubicina lipossomal ou agentes bioterapêuticos em OV-D, 6 de 7](#)

¹A maioria das reações ligeiras são reações à infusão e são mais frequentemente causadas por taxanos (ou seja, docetaxel, paclitaxel), mas também podem ocorrer com agentes de platina (ou seja, carboplatina, cisplatina).

²As reações mais graves são reações alérgicas e são mais frequentemente causadas por agentes de platina.

³Anti-histamínicos bloqueadores de H1 (por exemplo, difenidramina, hidroxizina); bloqueadores de H2 (por exemplo, cimetidina, famotidina); corticosteroides (por exemplo, metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona).

⁴Em caso de paragem cardiorrespiratória aguda, devem ser seguidos os procedimentos normais de reanimação (ACLS).

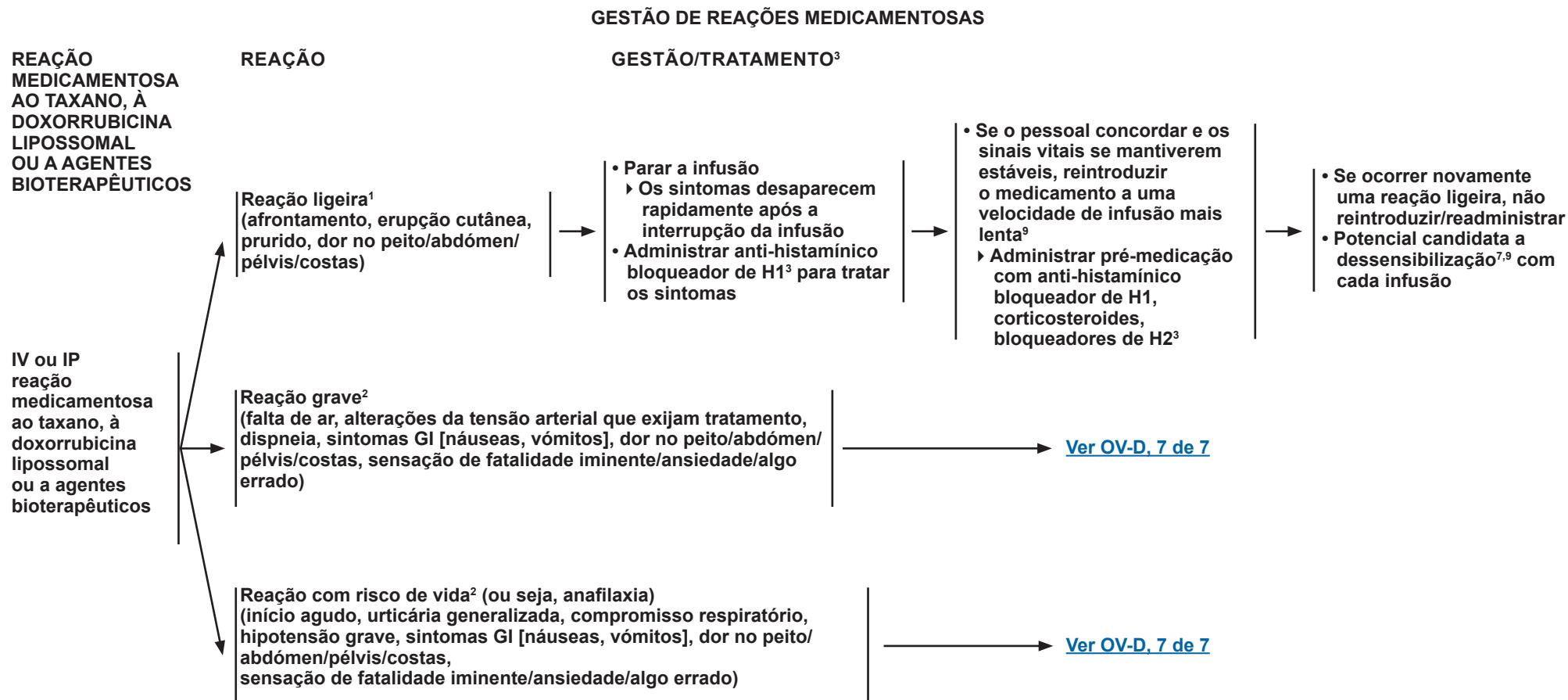
⁶É preferível o encaminhamento para um centro académico com experiência em dessensibilização.

⁷Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

⁸Tanto para os taxanos como para os análogos da platina, é preferível que qualquer pessoa com uma reação potencialmente fatal seja avaliada e encaminhada para um centro académico se o medicamento ainda for considerado de primeira linha.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.



[Ver Reação medicamentosa aos agentes de platina em OV-D, 4 de 7](#)

¹A maioria das reações ligeiras são reações à infusão e são mais frequentemente causadas por taxanos (ou seja, docetaxel, paclitaxel), mas também podem ocorrer com agentes de platina (ou seja, carboplatina, cisplatina).

²As reações mais graves são reações alérgicas e são mais frequentemente causadas por agentes de platina.

³Anti-histamínicos bloqueadores de H1 (por exemplo, difenidramina, hidroxizina); bloqueadores de H2 (por exemplo, cimetidina, famotidina); corticosteroides (por exemplo, metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona).

⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

⁹ Considerar a mudança para paclitaxel (ligado à albumina) devido a necessidade médica (ou seja, reação de hipersensibilidade) ou considerar a mudança para docetaxel; no entanto, não existem dados que suportem a mudança de taxanos. Ocorreram reações cruzadas que colocaram a vida em risco. Podem ocorrer algumas reações ao paclitaxel devido ao diluente.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

GESTÃO DE REAÇÕES MEDICAMENTOSAS

REAÇÃO
MEDICAMENTOSA
AO TAXANO, À
DOXORRUBICINA
LIPOSSOMAL
OU A AGENTES
BIOTERAPÉUTICOS

REAÇÃO

GESTÃO/TRATAMENTO³

Reação ligeira¹
(afrontamento, erupção cutânea,
prurido, dor no peito/abdômen/
pérvis/costas)

[Ver OV-D, 6 de 7](#)

IV ou IP
reação
medicamentosa
ao taxano, à
doxorrubicina
lipossomal
ou a agentes
bioterapêuticos

Reação grave²
(falta de ar, alterações da tensão arterial
que exijam tratamento, dispneia,
sintomas GI [náuseas, vômitos], dor no
peito/abdômen/pélvis/costas, sensação
de fatalidade iminente/ansiedade/algo
errado)

- Parar a infusão
- Administrar oxigénio,
broncodilatador nebulizado,
anti-histamínicos bloqueadores
de H1, bloqueadores de H2,
corticosteroides;³ epinefrina IM se
necessário⁴

- Não reintroduzir/readministrar o medicamento
até avaliação por um alergologista
ou especialista com experiência em
dessensibilização
- Potencial candidata a dessensibilização^{6,7} com
cada infusão

Reação com risco de vida²
(ou seja, anafilaxia) (início agudo, urticária
generalizada, compromisso respiratório,
hipotensão grave, sintomas GI [náuseas,
vômitos], dor no peito/abdômen/pélvis/
costas, sensação de fatalidade iminente/
ansiedade/algo errado)

- Parar a infusão
- Administrar epinefrina IM,⁴ oxigénio,
broncodilatador nebulizado,
anti-histamínico bloqueador
de H1, bloqueadores de H2,
corticosteroide³

- Não reintroduzir/readministrar o medicamento
até avaliação por um alergologista
ou especialista com experiência em
dessensibilização
- Uma vez que as reações podem ocorrer
subitamente e ser potencialmente fatais,^{7,8}
a dessensibilização deve ser feita com cada
infusão sob a orientação de um alergologista
ou especialista com experiência em
dessensibilização

[Ver Reação medicamentosa aos agentes de platina em OV-D, 4 de 7](#)

¹ A maioria das reações ligeiras são reações à infusão e são mais frequentemente causadas por taxanos (ou seja, docetaxel, paclitaxel), mas também podem ocorrer com agentes de platina (ou seja, carboplatina, cisplatina).

² As reações mais graves são reações alérgicas e são mais frequentemente causadas por agentes de platina.

³ Anti-histamínicos bloqueadores de H1 (por exemplo, difenidramina, hidroxizina); bloqueadores de H2 (por exemplo, cimetidina, famotidina); corticosteroides (por exemplo, metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona).

⁴ Em caso de paragem cardiorrespiratória aguda, devem ser seguidos os procedimentos normais de reanimação (ACLS).

⁶ É preferível o encaminhamento para um centro académico com experiência em dessensibilização.

⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

⁸ Tanto para os taxanos como para os análogos da platina, é preferível que qualquer pessoa com uma reação potencialmente fatal seja avaliada e encaminhada para um centro académico se o medicamento ainda for considerado de primeira linha.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

Cancro do ovário/Cancro da trompa de Falópio/ Cancro peritoneal primário

[Índice das NCCN Guidelines](#)

[Índice](#)

[Discussão](#)

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA OMS^{1,2}

Tumores serosos <ul style="list-style-type: none"> Cistadenoma seroso Adenofibroma seroso Papiloma seroso de superfície Tumor seroso limítrofe/tumor seroso proliferativo atípico Tumor seroso limítrofe - variante micropapilar/carcinoma seroso de baixo grau não invasivo Seroso de baixo grau Seroso de alto grau 	Benigno Benigno Benigno Limítrofe Carcinoma in-situ/ neoplasia intraepitelial de grau III Maligno Maligno
Tumores mucinosos <ul style="list-style-type: none"> Cistadenoma mucinoso Adenofibroma mucinoso Tumor mucinoso limítrofe/tumor mucinoso proliferativo atípico Carcinoma mucinoso 	Benigno Benigno Limítrofe Maligno
Tumores endometrioides <ul style="list-style-type: none"> Quisto endometriótico Cistadenoma endometriótico Adenofibroma endometriótico Tumor endometriode limítrofe/tumor endometriode proliferativo atípico Carcinoma endometriode 	Benigno Benigno Benigno Limítrofe Maligno
Tumores de células claras <ul style="list-style-type: none"> Cistadenoma de células claras Adenofibroma de células claras Tumor limítrofe de células claras/tumor proliferativo atípico de células claras Carcinoma de células claras 	Benigno Benigno Limítrofe Maligno

Tumores de Brenner <ul style="list-style-type: none"> Tumor de Brenner Tumor de Brenner limítrofe/tumor de Brenner proliferativo atípico Tumor maligno de Brenner 	Benigno Limítrofe Maligno
Tumores seromucinosos <ul style="list-style-type: none"> Cistadenoma seromucinoso Adenofibroma seromucinoso Tumor seromucinoso limítrofe/tumor seromucinoso proliferativo atípico Carcinoma seromucinoso 	Benigno Benigno Limítrofe Maligno
Carcinoma indiferenciado	Maligno
Tumores mesenquimais <ul style="list-style-type: none"> Sarcoma estromal endometrioide de baixo grau Sarcoma estromal endometrioide de alto grau 	Maligno Maligno
Tumores epiteliais e mesenquimais mistos <ul style="list-style-type: none"> Adenosarcoma Carcinossarcoma 	Maligno Maligno

¹ Reproduzido com permissão de Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. IARC, Lyon, 2014.

² Limítrofe = Comportamento não especificado, limítrofe ou incerto.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

[Continuação](#)

OV-E
1 DE 2

Cancro do ovário/Cancro da trompa de Falópio/ Cancro peritoneal primário

[Índice das NCCN Guidelines](#)

[Índice](#)

[Discussão](#)

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA OMS^{1,2}

Tumores estromais do cordão sexual:

Tumores estromais puros

- Fibroma
- Fibroma celular
- Tecoma
- Tecoma luteinizado associado a peritonite esclerosante
- Fibrossarcoma
- Tumor estromal esclerosante
- Tumor estromal em anel de sinete
- Tumor estromal microcístico
- Tumor de células de Leydig
- Tumor de células esteroides
- Tumor de células esteroides, maligno

Tumores estromais do cordão sexual:

Tumores do cordão sexual puros

- Tumor das células da granulosa do adulto
- Tumor das células da granulosa do jovem
- Tumor das células de Sertoli
- Tumor do cordão sexual com túbulos anulares

Tumores estromais do cordão sexual mistos

- Tumores das células de Sertoli-Leydig
 - Bem diferenciado
 - Moderadamente diferenciado
 - ◊ Com elementos heterólogos
 - Pouco diferenciado
 - ◊ Com elementos heterólogos
 - Retiforme
 - ◊ Com elementos heterólogos
- Tumores estromais do cordão sexual, NOS

Benigno
Limítrofe
Benigno
Benigno

Maligno
Benigno
Benigno
Benigno
Benigno
Benigno
Maligno

Maligno
Limítrofe
Limítrofe
Limítrofe

Benigno
Limítrofe
Limítrofe
Maligno
Maligno
Limítrofe
Limítrofe

Tumores de células germinativas

- Disgerminoma
- Tumor do saco vitelino
- Carcinoma embrionário
- Coriocarcinoma não gestacional
- Teratoma maduro
- Teratoma imaturo
- Tumor misto de células germinativas

Maligno
Maligno
Maligno
Maligno
Benigno
Maligno
Maligno

Teratoma monodérmico e tumores de tipo somático de quisto dermoide

- Struma ovarii, benigno
- Struma ovarii, maligno
- Carcinoide
 - Carcinoide estromal
 - Carcinoide mucinoso
- Tumores do tipo neuroectodérmico
- Tumores sebáceos
 - Adenoma sebáceo
 - Carcinoma sebáceo
- Outros teratomas monodérmicos raros
- Carcinomas
 - Carcinoma de células escamosas
 - Outros

Benigno
Maligno
Maligno
Limítrofe
Maligno

Benigno
Maligno

Limítrofe
Limítrofe

Tumores de células germinativas - tumores estromais do cordão sexual

- Gonadoblastoma, incluindo gonadoblastoma com tumor maligno de células germinativas
- Tumor de células germinativas - tumor estromal do cordão sexual, não classificado

Tumores diversos

- Adenoma de rete ovarii
- Adenocarcinoma de rete ovarii
- Tumor wolffiano
- Carcinoma de pequenas células, tipo hipercalcémico
- Carcinoma de pequenas células, tipo pulmonar
- Tumor de Wilms
- Paraganglioma
- Neoplasia pseudopapilar sólida

Benigno
Maligno
Limítrofe
Maligno
Maligno
Limítrofe
Limítrofe

Tumores mesoteliais

- Tumor adenomatoide
- Mesotelioma

Benigno
Maligno

Tumores dos tecidos moles

- Mixoma
- Outros

Benigno

Lesões de tipo tumoral

- Quisto folicular
- Quisto do corpo lúteo
- Quisto folicular luteinizado solitário de grandes dimensões
- Hyperreactio luteinalis
- Luteoma na gravidez
- Hiperasplasia estromal
- Hiperecosse estromal
- Fibromatose
- Edema massivo
- Hiperasplasia de células de Leydig
- Outros

Tumores linfoides e mieloides

- Linfomas
- Plasmocitoma
- Neoplasias mieloides

Maligno

¹ Reproduzido com permissão de Kurman RJ, Carcangi ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. IARC, Lyon, 2014.

² Limítrofe = Comportamento não especificado, limítrofe ou incerto.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

Estadiamento

Tabela 1
American Joint Committee on Cancer (AJCC)
Sistema de estadiamento TNM e FIGO para cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio e cancro peritoneal primário (8.ª ed., 2017)

Tumor primário (T)

TNM	FIGO	
TX		Não é possível avaliar o tumor primário
T0		Sem evidência de tumor primário
T1	I	Tumor limitado aos ovários (um ou ambos) ou à(s) trompa(s) de Falópio
T1a	IA	Tumor limitado a um ovário (cápsula intacta) ou trompa de Falópio, ausência de tumor na superfície do ovário ou da trompa de Falópio; ausência de células malignas na ascite ou nas lavagens peritoneais
T1b	IB	Tumor limitado a ambos os ovários; (cápsulas intactas) ou trompas de Falópio; ausência de tumor na superfície dos ovários ou das trompas de Falópio; ausência de células malignas na ascite ou nas lavagens peritoneais
T1c	IC	Tumor limitado a um ou ambos os ovários ou trompas de Falópio, com uma das seguintes características:
T1c1	IC1	Derrame cirúrgico
T1c2	IC2	Rutura da cápsula antes da cirurgia ou tumor na superfície do ovário ou da trompa de Falópio
T1c3	IC3	Células malignas na ascite ou lavagens peritoneais

TNM	FIGO	
T2	II	O tumor envolve um ou ambos os ovários ou trompas de Falópio com extensão pélvica abaixo da borda pélvica ou cancro peritoneal primário
T2a	IIA	Extensão e/ou implantes no útero e/ou na(s) trompa(s) de Falópio e/ou nos ovários
T2b	IIB	Extensão e/ou implantes noutros tecidos pélvicos
T3	III	O tumor envolve um ou ambos os ovários ou trompas de Falópio, ou cancro peritoneal primário, com metástases peritoneais confirmadas microscopicamente fora da pélvis e/ou metástases nos gânglios linfáticos retroperitoneais (pélvicos e/ou para-aórticos)
T3a	IIIA2	Envolvimento peritoneal extrapélvico microscópico (acima da borda pélvica) com ou sem gânglios linfáticos retroperitoneais positivos
T3b	IIIB	Metástases peritoneais macroscópicas para além da pélvis com 2 cm ou menos na maior dimensão, com ou sem metástases nos gânglios linfáticos retroperitoneais
T3c	IIIC	Metástases peritoneais macroscópicas para além da pélvis com mais de 2 cm de maior dimensão, com ou sem metástases para os gânglios linfáticos retroperitoneais (inclui a extensão do tumor à cápsula do fígado e do baço sem envolvimento parenquimatoso de qualquer um dos órgãos)

Utilizada com a autorização do American College of Surgeons, Chicago, Illinois. A fonte original destas informações é o AJCC Cancer Staging Manual, oitava edição (2017), publicado pela Springer International Publishing.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

[Continuação](#)

Estadiamento

Tabela 1 (Continuação)

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Sistema de estadiamento TNM e FIGO para cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio e cancro peritoneal primário (8.ª ed., 2017)

Gânglios linfáticos regionais (N)

TNM	FIGO	
NX		Não é possível avaliar os gânglios linfáticos regionais
N0		Sem metástase nos gânglios linfáticos regionais
N0(i+)		Células tumorais isoladas no(s) gânglio(s) linfático(s) regional(ais) não superiores a 0,2 mm
N1	IIIA1	Apenas gânglios linfáticos retroperitoneais positivos (confirmados histologicamente)
N1a	IIIAi	Metástases até 10 mm, inclusive, na maior dimensão
N1b	IIIAii	Metástases com mais de 10 mm na maior dimensão

Metástase distante (M)

TNM	FIGO	
M0		Sem metástase distante
M1	IV	Metástase distante, incluindo derrame pleural com citologia positiva; metástases parenquimatosas hepáticas ou esplénicas; metástases em órgãos extra-abdominais (incluindo gânglios linfáticos inguinais e gânglios linfáticos fora da cavidade abdominal); e envolvimento transmural do intestino
M1a	IVA	Derrame pleural com citologia positiva
M1b	IVB	Metástases parenquimatosas hepáticas ou esplénicas; metástases em órgãos extra-abdominais (incluindo gânglios linfáticos inguinais e gânglios linfáticos fora da cavidade abdominal); envolvimento transmural do intestino

Utilizada com a autorização do American College of Surgeons, Chicago, Illinois. A fonte original destas informações é o AJCC Cancer Staging Manual, oitava edição (2017), publicado pela Springer International Publishing.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

[Continuação](#)



Estadiamento

Tabela 2. Grupos prognósticos do AJCC

Sistema de estadiamento TNM e FIGO para cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio e cancro peritoneal primário (8.ª ed., 2017)

	T	N	M
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IA	T1a	N0	M0
Estádio IB	T1b	N0	M0
Estádio IC	T1c	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio IIA	T2a	N0	M0
Estádio IIB	T2b	N0	M0
Estádio IIIA1	T1/T2	N1	M0
Estádio IIIA2	T3a	NX/N0/N1	M0
Estádio IIIB	T3b	NX/N0/N1	M0
Estádio IIIC	T3c	NX/N0/N1	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Estádio IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Utilizada com a autorização do American College of Surgeons, Chicago, Illinois. A fonte original destas informações é o AJCC Cancer Staging Manual, oitava edição (2017), publicado pela Springer International Publishing.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.



ABREVIATURAS

ACLS	suporte avançado de vida cardiovascular	MSI	instabilidade de microssatélite
AUC	área sob a curva	MSI-H	instabilidade de microssatélite alta
BSO	salpingo-ooforectomia bilateral	PARPi	inibidor de PARP
CBC	hemograma completo	PET	tomografia por emissão de positrões
CEA	antigénio carcinoembrionário	PR	resposta parcial
CR	resposta completa	REI	endocrinologia reprodutiva e infertilidade
dMMR	mismatch repair deficiente	RRSO	salpingo-ooforectomia de redução de risco
FNA	aspiração por agulha fina	RT	radioterapia
GI	gastrointestinal	SEE-FIM	seccionamento e exames exaustivos da extremidade fimbriada
HCT	transplante de células hematopoiéticas	STIC	carcinoma intraepitelial tubário seroso
HIPEC	quimioterapia intraperitoneal hipertérmica	TMB	carga mutacional tumoral
HR	recombinação homóloga	TMB-H	carga mutacional tumoral elevada
HRD	deficiência de recombinação homóloga	USO	salpingo-ooforectomia unilateral
IDS	cirurgia de citorredução intervalada		
IM	intramuscular		
IP	intraperitoneal		
LCOC	cancros do ovário menos comuns		
LDH	lactato desidrogenase		
LFT	teste de função hepática		
LMP	baixo potencial maligno		
MMMT	tumor mülleriano misto maligno		
MMR	mismatch repair		

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

Categorias de evidência e consenso da NCCN

Categoria 1	Com base em evidência de nível elevado, existe consenso geral na NCCN de que o tratamento/procedimento é adequado.
Categoria 2A	Com base em evidência de nível inferior, existe consenso geral na NCCN de que o tratamento/procedimento é adequado.
Categoria 2B	Com base em evidência de nível inferior, existe consenso na NCCN de que o tratamento/procedimento é adequado.
Categoria 3	Com base em qualquer nível evidência, existe uma grande discordância na NCCN de que o tratamento/procedimento seja adequado.

Todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Categorias de preferência da NCCN

Intervenção preferida	Intervenções com base numa eficácia, segurança e evidências superiores; e, sempre que adequado, acessibilidade.
Outra intervenção recomendada	Outras intervenções que possam ser ligeiramente menos eficazes, mais tóxicas ou baseadas em dados menos maduros; ou significativamente menos acessíveis para obter resultados semelhantes.
Úteis em determinadas circunstâncias	Outras intervenções que podem ser utilizadas para populações de doentes selecionadas (definidas com recomendação).

Todas as recomendações são consideradas adequadas.

Nota: todas as recomendações são da categoria 2A, exceto indicação em contrário.

Ensaios clínicos: a NCCN considera que o melhor tratamento dos doentes com cancro é efetuado no âmbito de ensaios clínicos. A participação em ensaios clínicos é particularmente encorajada.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Discussão Índice

Esta discussão diz respeito às NCCN Guidelines for Ovarian Cancer. As páginas seguintes foram atualizadas a 25 de julho de 2022: MS-2, MS-17, MS-35, MS-36, MS-92, MS-93, MS-94. Outras secções até MS-82 foram atualizadas pela última vez a 12 de janeiro de 2021. O restante texto (<i>Recomendações de acompanhamento e secções subsequentes</i>) foi atualizado pela última vez a 11 de novembro de 2017. A dosagem de topotecano na MS-28 foi alterada a 17 de agosto de 2021.			
Vista geral	MS-2	Cirurgia de citorredução intervalada após quimioterapia neoadjuvante do cancro epitelial do ovário invasivo	MS-60
Critérios de pesquisa bibliográfica e metodologia de atualização das diretrizes.....	MS-3	Monitorização da resposta à terapia sistémica adjuvante	MS-65
Fatores de risco de cancro do ovário	MS-3	Opções após quimioterapia de primeira linha.....	MS-65
Fatores de risco de reprodução.....	MS-3	Reações medicamentosas	MS-82
Fatores de risco associados a obesidade, tabagismo, estilo de vida e ambiente.....	MS-3	Radioterapia.....	MS-82
Historial familiar e fatores de risco genéticos	MS-4	Recomendações de acompanhamento	MS-82
Cirurgia de redução de risco para doentes de alto risco	MS-4	Gestão de um aumento do nível de CA-125	MS-83
Carcinoma intraepitelial tubário seroso (STIC)	MS-4	Doença recorrente	MS-83
Rastreio	MS-4	Modalidades de recorrência aceitáveis.....	MS-85
Sintomas do cancro do ovário	MS-4	Cancros do ovário menos comuns	MS-89
Rastreio com ecografia e/ou CA-125 sérico	MS-5	Exames complementares de diagnóstico recomendados	MS-90
Rastreio com outros testes de biomarcadores.....	MS-6	Cirurgia	MS-90
Protocolo da salpingo-ooftorectomia de redução de risco (RRSO)	MS-6	Carcinoma de células claras	MS-91
Exames complementares de diagnóstico recomendados	MS-8	Carcinomas mucinosos	MS-91
Doentes que apresentam sintomas/sinais clínicos	MS-8	Carcinoma seroso de baixo grau	MS-93
Exames complementares de diagnóstico para doentes encaminhadas com diagnóstico por meio de cirurgia anterior	MS-13	Carcinoma epitelial endometrial	MS-95
Diagnóstico, patologia e estadiamento	MS-14	Tumores malignos de células germinativas	MS-96
Subtipos histológicos.....	MS-15	Tumores estromais do cordão sexual malignos	MS-98
Estadiamento	MS-16	Carcinossarcomas (tumores müllerianos mistos malignos)	MS-99
Testes moleculares	MS-18	Tumores epiteliais limítrofes (baixo potencial maligno).....	MS-99
Tratamento primário	MS-19	Resumo	MS-101
Cirurgia primária.....	MS-19	Leituras recomendadas	MS-104
Tratamento primário para doentes encaminhadas com diagnósticos por meio de cirurgia anterior	MS-25	Referências	MS-106
Tratamento após cirurgia primária.....	MS-25		
Quimioterapia neoadjuvante.....	MS-48		



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Vista geral

As neoplasias do ovário são constituídas por várias entidades histopatológicas, sendo o cancro epitelial do ovário responsável pela maioria das neoplasias malignas do ovário (cerca de 90%).¹⁻⁴ O cancro epitelial do ovário é a principal causa de morte por cancro ginecológico nos Estados Unidos e é a quinta causa mais comum de mortalidade por cancro nas mulheres.⁵ Em 2022, estima-se que ocorram nos Estados Unidos 19.880 novos diagnósticos e 12.810 mortes por esta doença maligna.⁵ A sobrevida aos cinco anos é de aproximadamente 49%, embora a sobrevida seja mais longa em doentes selecionadas com doença em estádio inicial e em determinados subtipos histológicos.⁵⁻⁸ Cerca de metade das doentes apresentam doença distante; no entanto, certos subtipos pouco comuns, como o cancro de células claras e o cancro endometrioidé, têm maior probabilidade de serem diagnosticados em estádios precoces.^{5-7,9}

Estas NCCN Guidelines for Ovarian Cancer abordam os cancros com origem no ovário, na trompa de Falópio ou no peritoneu e incluem recomendações para subtipos epiteliais, incluindo tumores serosos, tumores endometrioides, carcinossarcomas (tumores müllerianos mistos malignos [MMMT] do ovário), tumores de células claras, tumores mucinosos e tumores epiteliais limítrofes (também conhecidos como tumores de baixo potencial maligno [LMP]). As recomendações baseiam-se principalmente em dados de doentes com os subtipos mais comuns – carcinoma seroso de alto grau e carcinoma endometrioidé de grau 2 e 3. As diretrizes incluem também recomendações para os cancros do ovário menos comuns (LCOC), especificamente o carcinossarcoma, o carcinoma de células claras, o carcinoma mucinoso, o carcinoma seroso de baixo grau, o carcinoma endometrioidé de grau 1, os tumores epiteliais limítrofes e os subtipos não epiteliais, incluindo os tumores malignos do cordão sexual-estroma e os tumores de células germinativas.

Naturalmente, as NCCN Guidelines não podem incorporar todas as variações clínicas possíveis e não pretendem substituir o parecer clínico nem a individualização dos tratamentos. As exceções a esta regra foram discutidas entre os membros do painel durante o processo de desenvolvimento destas diretrizes. Foi utilizada uma regra de 5% (omissão de cenários clínicos que abrangem menos de 5% de todos os casos) para eliminar ocorrências ou condições clínicas pouco comuns destas diretrizes.

Discussion
update in
progress



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Critérios de pesquisa bibliográfica e metodologia de atualização das diretrizes

Antes da atualização desta versão das NCCN Guidelines for Ovarian Cancer, foi realizada uma pesquisa eletrónica na base de dados PubMed para obter bibliografia importante da área do cancro do ovário publicada desde a atualização das diretrizes, recorrendo aos seguintes termos de pesquisa: ((ovário OU Falópio OU (primário e peritoneal) OU ovário OU (cordão sexual e estroma) ou mülleriano) E (carcinoma OU cancro OU malignidade OU malignidades OU lesão OU tumor). Foi escolhida a base de dados PubMed, porque continua a ser o recurso mais utilizado para bibliografia médica e porque apresenta um índice de bibliografia biomédica revista pelos pares.¹⁰ Os resultados da pesquisa foram limitados através da seleção de estudos em humanos publicados em inglês. Também foram excluídos artigos se: 1) envolvessem agentes de investigação que ainda não tinham recebido aprovação da FDA; 2) não dissessem respeito ao local da doença; 3) fossem protocolos de ensaios clínicos; ou 4) fossem revisões que não fossem revisões sistemáticas. Os resultados da pesquisa foram ainda mais restringidos através da seleção de publicações que relatam dados clínicos, meta-análises e revisões sistemáticas de estudos clínicos e diretrizes de tratamento desenvolvidas por outras organizações.

A potencial relevância dos resultados da pesquisa na PubMed foi analisada pelo cientista oncológico e pelos presidentes do painel, tendo sido enviada ao painel uma lista de artigos selecionados para análise e discussão na reunião do painel. O painel também analisou e discutiu materiais publicados referenciados nos Comentários de revisão institucional ou fornecidos com Pedidos de apresentação. Os dados dos artigos da PubMed e os artigos de outras fontes considerados relevantes para estas diretrizes e que foram discutidos pelo painel foram incluídos nesta versão da secção de Discussão (por exemplo, publicações eletrónicas antes da versão impressa, resumos das reuniões).

As recomendações para as quais não existe um elevado nível de provas baseiam-se na revisão por parte do painel de provas de um nível inferior e na opinião de especialistas. As informações completas sobre o desenvolvimento e a atualização das NCCN Guidelines estão disponíveis em www.NCCN.org.

Fatores de risco de cancro do ovário

Fatores de risco de reprodução

Estudos epidemiológicos identificaram fatores de risco na etiologia do cancro do ovário.^{4,11,12} Uma redução de 30% a 60% do risco de cancro está associada a uma ou mais gravidezes/nascimentos, à utilização de contraceptivos orais e/ou à amamentação.^{11,13-26} Por outro lado, a nuliparidade confere um risco acrescido de cancro do ovário. Os dados sugerem que a terapia hormonal na pós-menopausa e a doença inflamatória pélvica podem aumentar o risco de cancro do ovário,^{11,27-37} embora os resultados variem de estudo para estudo.³⁸⁻⁴¹ O risco de tumores epiteliais limítrofes do ovário (também conhecidos como tumores LMP) pode aumentar após a estimulação ovárica para a fertilização in vitro.^{32,42-46}

Fatores de risco associados a obesidade, tabagismo, estilo de vida e ambiente

Os estudos que avaliaram a obesidade como fator de risco para o cancro do ovário produziram resultados inconsistentes,⁴⁷ que podem dever-se a associações entre a obesidade e outros fatores de risco do cancro do ovário (por exemplo, paridade, utilização de contraceptivos orais, estado da menopausa).^{23,48,49} O risco associado à obesidade pode variar consoante os subtipos de cancro do ovário e depende do momento e do motivo do aumento de peso.^{39,48-50} O tabagismo está associado a um aumento do risco de carcinomas mucinosos, mas a uma diminuição do risco de carcinomas de células claras.^{11,51-55} Foram investigados fatores



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

ambientais, como o talco,⁵⁶⁻⁶⁶ mas até agora não foram associados de forma conclusiva ao desenvolvimento desta neoplasia.

Histórial familiar e fatores de risco genéticos

O histórial familiar (principalmente doentes com dois ou mais familiares de primeiro grau com cancro do ovário) – incluindo a ligação aos genótipos *BRCA1* e *BRCA2* (síndrome do cancro hereditário da mama e do ovário [HBOC]) ou as famílias afetadas pela síndrome de Lynch (síndrome do cancro colorretal não poliposo hereditário [HNPCC]) – está associado a um risco acrescido de cancro do ovário, particularmente de início precoce.^{11,67-88} Além das mutações no *BRCA1/2* e nos genes associados à síndrome de Lynch (por exemplo, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*),^{74,86,87,89-92} as mutações germinais numa variedade de outros genes têm sido associadas a um risco acrescido de cancro do ovário (por exemplo, *ATM*, *BRIP1*, *NBN*, *PALB2*, *STK11*, *RAD51C*, *RAD51D*).^{73,74,89,92-105} As doentes com mutações no *BRCA1/2* representam apenas aproximadamente 15% (intervalo, 7%-21%) das doentes com cancro do ovário.^{73,89,95,106-114} Estudos que testaram grandes painéis de genes descobriram que 3% a 8% das doentes com cancro do ovário são portadoras de mutações noutros genes que não os *BRCA1* e *BRCA2*, conhecidos por estarem associados à suscetibilidade ao cancro do ovário.^{73,74,95,108,112,113}

Cirurgia de redução de risco para doentes de alto risco

Em doentes de alto risco (com mutações *BRCA1* ou *BRCA2*), a salpingo-ooforectomia bilateral (BSO) de redução de risco está associada a um risco reduzido de cancros da mama, do ovário, da trompa de Falópio e peritoneais primários.¹¹⁵⁻¹¹⁹ Estudos prospectivos demonstraram que, entre as doentes de alto risco devido a mutações *BRCA1* ou *BRCA2*, o cancro oculto do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário é detetado em até 5% das doentes submetidas a salpingo-ooforectomia de redução de risco (RRSO),^{118,120-125} permitindo-lhes ser diagnosticadas num estádio mais precoce e possivelmente mais tratável. No entanto, existe

um risco residual de cancro peritoneal primário após a BSO de redução de risco em indivíduos com elevado risco de cancro do ovário.^{118,121,123,126,127,}

¹²⁸ Considerações adicionais e procedimentos recomendados para a cirurgia de redução de risco são descritos na secção *Protocolo da salpingo-ooforectomia de redução de risco (RRSO)* abaixo.

Carcinoma intraepitelial tubário seroso (STIC)

Atualmente, é geralmente aceite que a trompa de Falópio seja a origem de muitos cancros do ovário serosos e cancros peritoneais primários e que o carcinoma intraepitelial seroso da trompa de Falópio (também conhecido como carcinoma intraepitelial tubário seroso [STIC]) seja um precursor da maioria dos cancros do ovário ou do peritoneu serosos de alto grau.^{1,127,129-139} Recomenda-se o encaminhamento para um oncologista ginecológico/centro oncológico para o tratamento do STIC oculto. Atualmente, as opções de gestão consistem em: 1) observação isolada com ou sem teste CA-125 quando não existe evidência de cancro invasivo; e 2) estadiamento cirúrgico com observação ou quimioterapia com base nas NCCN Guidelines em caso de cancro invasivo. Para doentes sem aconselhamento e/ou testes genéticos prévios, a descoberta de um STIC deve levar a uma avaliação genética. No entanto, não é claro se o estadiamento cirúrgico e/ou a quimioterapia adjuvante são benéficos para as doentes com STIC. Um ensaio clínico em curso (NCT04251052) patrocinado pelo National Cancer Institute (NCI) irá acompanhar prospetivamente a incidência das lesões do STIC, bem como os resultados nas doentes com variantes patogénicas de *BRCA1* que optaram por se submeter a RRSO ou salpingectomia de redução de risco com possível ooforectomia tardia.¹⁴⁰

Rastreio

Sintomas do cancro do ovário

Devido à localização dos ovários e à biologia da maioria dos cancros epiteliais, tem sido difícil diagnosticar o cancro do ovário numa fase mais



precoce e mais curável. As avaliações de doentes com cancro do ovário recentemente diagnosticado resultaram em diretrizes consensuais relativamente aos sintomas de cancro do ovário,^{139,141-143} que podem permitir a identificação precoce de doentes que possam estar em risco acrescido de desenvolver cancro do ovário em estádio inicial.^{144,145} Os sintomas sugestivos de cancro do ovário incluem: inchaço, dor pélvica ou abdominal, dificuldade em comer ou sensação de saciedade rápida e sintomas urinários (urgência ou frequência), especialmente se estes sintomas forem novos e frequentes (>12 d/mês),¹⁴⁴ e não puderem ser atribuídos a qualquer malignidade ou causa conhecida (previamente identificada). Os médicos que avaliam as doentes com este conjunto de sintomas devem estar cientes da possibilidade de a patologia ovárica poder estar a causar estes sintomas.^{146,147} Estudos que testaram os índices de sintomas propostos concluíram que estes não são tão sensíveis ou específicos quanto necessário, especialmente em quem sofre de doença em estádio inicial.^{145,148-154}

Rastreio com ecografia e/ou CA-125 sérico

A bibliografia não apoia o rastreio de rotina do cancro do ovário na população geral (assintomática)^{155,156} e o rastreio de rotina não é atualmente recomendado por nenhuma sociedade profissional.^{146,147,155,157-164} Vários ensaios aleatórios prospetivos em grande escala avaliaram o rastreio do cancro do ovário com CA-125 sérico e/ou ecografia (US) em comparação com os "cuidados habituais" ou nenhum rastreio na população geral de indivíduos na pós-menopausa com ovários intactos (Tabela 1). Os resultados da análise primária e as meta-análises dos dados destes estudos aleatórios sugerem que o rastreio pode aumentar a probabilidade de diagnóstico num estádio inicial da doença¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ e pode aumentar ligeiramente a sobrevida das doentes diagnosticadas com cancro do ovário.^{156,166,168} No entanto, o rastreio não melhorou, de um

modo global, a mortalidade relacionada com o cancro do ovário.^{156,165,167,168} A avaliação destes ensaios aleatórios pela U.S. Preventative Services Task Force concluiu que, em indivíduos de risco médio com 45 anos ou mais, a mortalidade relacionada com o cancro do ovário não melhorou com o rastreio anual apenas com US transvaginal (TVUS), apenas com CA-125 ou com ambos.¹⁵⁹ Os resultados destes ensaios prospetivos aleatórios e de ensaios prospetivos com um único braço sugerem que o valor preditivo positivo foi baixo (<50%) para os métodos de rastreio testados (CA-125 sérico e/ou US).¹⁶⁹⁻¹⁷² Os perigos do rastreio incluíram falsos positivos em até 44% das doentes (ao longo de várias rondas de rastreio), o que pode ter causado stress desnecessário e resultado em cirurgias desnecessárias em até 3,2%, com complicações em até 15% das cirurgias com falsos positivos.^{155,159,165,173-175} Várias análises tiveram como objetivo determinar métodos para melhorar a utilidade do rastreio baseado em US e CA-125 em indivíduos na pós-menopausa de risco médio.^{166,172,176-188} Muitas concluíram que, comparativamente a um único limiar de concentração sérica de CA-125 para a realização de novos testes/cirurgias, a utilização do algoritmo de risco de cancro do ovário (ROCA) para determinar os limiares baseados no CA-125 pode permitir a deteção precoce do cancro do ovário e melhorar a sensibilidade do rastreio baseado no CA-125.^{166,176,178} No ensaio UKCTOCS, o ROCA foi utilizado prospetivamente no braço de rastreio multimodal como critério para a realização de novos testes (CA-125 aos 3 meses e/ou TVUS), mas, não obstante, a mortalidade relacionada com o cancro do ovário não foi significativamente diferente da população não rastreada.¹⁶⁵ Dados de estudos demográficos em grande escala demonstraram que uma variedade de outras condições não relacionadas com o cancro podem ter impacto nos níveis de CA-125,¹⁸⁹ o que pode explicar o fraco valor preditivo positivo do rastreio do CA-125 observado em ensaios prospetivos.

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 1. Ensaios aleatórios prospetivos que testam a eficácia do rastreio do cancro do ovário

Ensaios, relatório principal	Doentes	Braços	Acompanhamento, média
Ensaios colaborativos para rastreio do cancro do ovário do Reino Unido (UKCTOCS) NCT00058032 Jacobs et al, 2016 ¹⁶⁵	<ul style="list-style-type: none"> Idade: 50-74 anos Nenhuma ooforectomia bilateral prévia Histórico pessoal de cancro: sem histórico de cancro do ovário, sem malignidade não ovárica ativa Historial familiar de cancro da mama ou do ovário: 6,4% mama, 1,6%; excluído em caso de risco elevado de cancro da mama ou do ovário na família 	<ul style="list-style-type: none"> Rastreio anual com CA-125, com TVUS como teste de segunda linha (n=50.640) Rastreio anual com TVUS (n=50.359) Nenhum rastreio (n=101.359) 	11,1 anos
Ensaios de rastreio do cancro da próstata, do pulmão, colorretal e do ovário (PLCO) NCT00002540 Pinsky et al, 2016 ¹⁵⁶	<ul style="list-style-type: none"> Idade: 55-74 anos Nenhuma ooforectomia bilateral prévia Histórico pessoal de cancro: sem histórico de cancro do pulmão, colorretal ou do ovário; 3,6% tiveram cancro da mama; nenhum tratamento atual para outro cancro (exceto cancro de pele não-melanoma) Historial familiar de cancro da mama ou do ovário: ~17% 	<ul style="list-style-type: none"> Rastreio: TVUS anual e CA-125; palpação bimanual oferecida (n=39.105) Cuidados habituais (n=39.111) 	14,7 anos
Jacobs et al, 1999 ¹⁶⁸	<ul style="list-style-type: none"> Idade: ≥45 anos Nenhuma ooforectomia bilateral prévia Histórico pessoal de cancro: sem histórico de cancro do ovário, sem malignidade ativa Historial familiar de cancro: NR 	<ul style="list-style-type: none"> Rastreio: oferecidos 3 testes anuais de CA-125, com US pélvica como teste de segunda linha (n=10.977) Nenhum rastreio (n=10.958) 	6,8 anos

CA-125,抗原 do cancro 125; NR, não reportado; TVUS, ecografia transvaginal; US, ecografia.

Para as pessoas com fatores de risco elevado (por exemplo, mutações no *BRCA*, historial familiar de cancro da mama ou do ovário), dá-se geralmente preferência à RRSO face ao rastreio, uma vez que reduz a probabilidade de cancros da mama, do ovário, da trompa de Falópio e peritoneais primários.¹¹⁵⁻¹¹⁹ Para as mulheres que optam por adiar ou recusar a RRSO, alguns médicos utilizam a monitorização do CA-125 e a US endovaginal.^{120,157,158,162} No entanto, não existem evidências sólidas que apoiem esta abordagem, uma vez que vários estudos prospetivos em grande escala em doentes de alto risco demonstraram que estes métodos têm um valor preditivo positivo baixo e não melhoram a mortalidade

relacionada com o cancro do ovário.¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ No entanto, estudos prospetivos em doentes de alto risco também demonstraram que o rastreio com CA-125 e TVUS pode aumentar a probabilidade de diagnóstico numa fase mais precoce^{190,191,193} e pode melhorar a sobrevida das doentes que desenvolvem cancro do ovário.¹⁹² Tal como acontece em doentes de risco médio, a análise dos dados de doentes de alto risco sugere que a interpretação do CA-125 utilizando o ROCA em vez de um único limiar de concentração melhora a sensibilidade do rastreio e a probabilidade de deteção do cancro do ovário numa fase mais precoce.¹⁹⁰ Em doentes de alto risco, o ponto de corte do CA-125 adequado pode



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

depender do estado da menopausa.¹⁹⁵ As recomendações para o rastreio do cancro do ovário em doentes com fatores de risco genéticos podem ser consultadas nas NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (disponíveis em www.NCCN.org).

Rastreio com outros testes de biomarcadores

Além do CA-125, existem diversos biomarcadores que têm sido explorados como possíveis ferramentas de rastreio para a deteção precoce do cancro do ovário.^{181,196-209} Os dados relativos à maioria destes biomarcadores propostos estão limitados a análises retrospectivas que comparam os níveis de biomarcadores em doentes com cancro do ovário conhecido com controlos saudáveis. Muito poucos biomarcadores foram testados prospectivamente para determinar se podem detetar o cancro do ovário ou prever o desenvolvimento do cancro do ovário em pessoas que não têm outros sinais ou sintomas de cancro. Dados demonstram que vários marcadores (incluindo CA-125, HE4, mesotelina, B7-H4, recetor chamariz 3 [DcR3] e espondina-2) não aumentam suficientemente cedo para serem úteis na deteção de cancro do ovário em estádio inicial.^{182,210,211}

Existem vários testes de biomarcadores e algoritmos de previsão (baseados numa variedade de fatores, tais como sintomas, resultados de imangiologia, biomarcadores e características da doente) que foram desenvolvidos para avaliar a probabilidade de malignidade entre as doentes que têm uma massa anexial (e que ainda não foram submetidas a cirurgia). É importante notar que estes testes se destinam apenas à avaliação pré-operatória e que nenhum é adequado para o rastreio do cancro do ovário antes da deteção de uma massa anexial; também não devem ser utilizados como testes de diagnóstico independentes. Por exemplo, o teste OVA1 é um ensaio de índice multivariado (MIA) que utiliza cinco marcadores (incluindo transtirretina, apolipoproteína A1,

transferrina, beta-2 microglobulina e CA-125) no soro pré-operatório para avaliar a probabilidade de malignidade em doentes com uma massa anexial para a qual está planeada uma cirurgia, com o objetivo de ajudar os médicos comunitários a determinar quais as doentes que devem ser encaminhadas para um oncologista ginecológico para efeitos de avaliação e cirurgia.²¹²⁻²¹⁶ A Society of Gynecologic Oncology (SGO) e a FDA declararam que o teste OVA1 não deve ser utilizado como ferramenta de rastreio para detetar cancro do ovário em doentes sem quaisquer outros sinais de cancro, nem como ferramenta de diagnóstico independente.^{146,161,217} Além disso, com base em dados que documentam um aumento da sobrevida, o painel das NCCN Guidelines recomenda que todas as doentes com suspeita de doença maligna do ovário (especialmente aquelas com uma massa anexial) sejam submetidas a uma avaliação por um oncologista ginecológico experiente antes da cirurgia.^{147,218-221} Para consultar a discussão sobre os testes pré-operatórios recomendados pela NCCN para doentes com uma massa anexial não diagnosticada, ver a secção abaixo intitulada *Exames complementares de diagnóstico recomendados, Doentes que apresentam sintomas/sinais clínicos*.

Protocolo da salpingo-ooforectomia de redução de risco (RRSO)

O protocolo da RRSO é recomendado para doentes com risco de HBOC e é descrito em pormenor no algoritmo (ver os *Princípios da cirurgia* no algoritmo). A seleção de doentes adequadas para este procedimento está descrita nas NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (disponíveis em www.NCCN.org). Além de reduzir o risco de cancros da mama, do ovário, da trompa de Falópio e peritoneais primários em doentes de alto risco,¹¹⁵⁻¹¹⁹ a RRSO pode também resultar no diagnóstico precoce do cancro ginecológico. O cancro oculto do ovário, da trompa de Falópio e peritoneal primário é por vezes detetado por RRSO (em 3,5%-4,6% das doentes



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

com mutações no *BRCA1/2*^{118,120-125} e, em alguns casos, apenas é detetado por exame patológico de amostras.^{120,222-227} Acentua-se aqui a necessidade de protocolos bem testados que incluam uma análise patológica cuidadosa dos ovários e das trompas.^{123,128}

Este protocolo recomenda a cirurgia laparoscópica minimamente invasiva. Este procedimento deve incluir um exame do abdómen superior, das superfícies intestinais, do omento, do apêndice (se presente) e dos órgãos pélvicos. Quaisquer descobertas peritoneais anormais devem ser biopsiadas. Deve ser efetuada uma lavagem pélvica para citologia, utilizando aproximadamente 55 cc de solução salina normal instilada e aspirada imediatamente. O procedimento deve incluir a BSO total, removendo 2 cm da vasculatura proximal do ovário ou do ligamento IP, toda a trompa de Falópio até ao corno e todo o peritoneu que envolve os ovários e as trompas de Falópio, especialmente o peritoneu subjacente às áreas de aderência entre a trompa de Falópio e/ou o ovário e a parede lateral pélvica.¹²³ Recomenda-se o manuseamento mínimo dos instrumentos das trompas e dos ovários para evitar a esfoliação traumática das células.¹²³ Os ovários e as trompas devem ser colocados num endobag para serem retirados da pélvis. É importante realizar uma avaliação completa das trompas de Falópio, uma vez que estudos prospectivos revelaram que cerca de metade dos casos de doença oculta identificados por RRSO em portadoras de mutações no *BRCA1/2* eram neoplasias tubárias.^{118,120,122-124} Para a avaliação patológica, as trompas de Falópio devem ser processadas ao seccionar e examinar exaustivamente a extremidade fimbriada (SEE-Fim) das trompas e, em seguida, devem ser avaliadas para determinar se existe qualquer indício de cancro.^{128,228,229} Os ovários também devem ser cuidadosamente seccionados, processados e avaliados.¹²⁸ O protocolo do CAP descreve o processo de seccionamento das trompas de Falópio e dos ovários.²³⁰⁻²³² Se for identificada malignidade oculta ou STIC, a doente deve ser encaminhada para um oncologista ginecológico.

Note-se que a questão de realizar também uma histerectomia em doentes submetidas a RRSO gera controvérsia. Algumas doentes com risco elevado de cancro do ovário devido a fatores de risco genéticos ou ao historial familiar podem também correr um risco elevado de cancro do endométrio.²³³⁻²³⁷ A relação entre as mutações no *BRCA* e o cancro do útero foi avaliada em vários estudos, tendo alguns estudos demonstrado que as portadoras de mutações no *BRCA* correm um risco mais elevado de cancro do útero/endométrio em comparação com a população em geral ou com as pessoas sem mutações no *BRCA*,²³⁸⁻²⁴² outros estudos não demonstraram qualquer ligação^{243,244} ou revelaram um menor risco de cancro do útero entre as portadoras de mutações no *BRCA*,²⁴⁵ e alguns estudos sugerem que o aumento do risco se deve, em grande medida, à exposição ao tamoxifeno.^{240,246} Em alguns estudos sobre portadoras de mutações no *BRCA* submetidas a RRSO sem histerectomia e sem evidência de doença na altura da cirurgia, a incidência de cancro do útero após a cirurgia foi mais elevada em comparação com a população em geral,²⁴⁷⁻²⁴⁹ mas outros estudos não foi elevada.²⁵⁰ Vários estudos concluíram que as mutações no *BRCA1* estavam associadas ao cancro do endométrio ou do útero, mas as mutações no *BRCA2* não estavam associadas a um risco acrescido ou não foram analisadas.^{240-242,247-249} No entanto, existem também estudos que não revelam uma associação significativa entre o cancro do útero e as mutações no *BRCA1*,^{243,245} pelo que é necessária mais investigação neste tema.

Determinadas variantes patogénicas associadas à síndrome de Lynch têm sido associadas a um risco acrescido de cancro do endométrio e do ovário, bem como a casos em que ambos os tipos de cancro se desenvolvem numa doente ou família.^{83,86-88,90,251-255} Sabe-se que determinados fatores reprodutivos, como a infertilidade, a paridade e a exposição a contraceptivos, medicamentos para a fertilidade e terapia hormonal na pós-menopausa, aumentam ou diminuem o risco de cancro do ovário e do endométrio.^{15,16,19,30,45,256-258} Entre as doentes submetidas a



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

RRSO devido a mutação *BRCA*, diagnóstico de cancro da mama ou historial familiar de cancro da mama/ovário que decidiram fazer histerectomia na altura da RRSO, vários estudos referiram ter encontrado doença oculta do útero, embora a frequência tenha variado.^{120,259-262} No entanto, com base em estudos que se centram especificamente em doentes com mutações associadas à síndrome de Lynch, a descoberta de cancro oculto do endométrio pode ser tão frequente como as lesões ocultas do ovário/trompa de Falópio e a incidência de cancro do endométrio pode ser significativamente reduzida através da histerectomia profilática.^{263,264} Um estudo demográfico em grande escala de indivíduos com cancro da mama primário na pré-menopausa revelou que a BSO profilática em conjunto com a histerectomia reduziram o risco de novo cancro da mama primário e melhoraram a mortalidade associada ao cancro da mama; nenhum dos procedimentos por si só modificou significativamente estes riscos e o efeito não foi observado nas pessoas com cancro da mama na pós-menopausa.²⁶⁵ Consulte as NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (disponíveis em www.NCCN.org) para uma discussão mais aprofundada sobre a seleção de doentes que podem beneficiar de histerectomia na altura da RRSO.

Ainda não estão comprovados os benefícios preventivos da salpingectomia isolada.²⁶⁶⁻²⁷⁶ Se for considerada apenas a salpingectomia, a trompa de Falópio deve ser removida desde a fímbria até à sua inserção no útero; as trompas de Falópio também devem ser cuidadosamente processadas e avaliadas conforme descrito acima para a BSO.^{123,128} Receia-se que os indivíduos continuem em risco de desenvolver cancro do ovário se apenas realizarem a salpingectomia de redução de risco. Além disso, em indivíduos na pré-menopausa, a oofoorectomia reduz o risco de desenvolver cancro da mama, mas a magnitude é incerta.²⁷⁷ Para uma análise mais aprofundada dos riscos residuais de cancro, consulte as

NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (disponíveis em www.NCCN.org).

Os riscos da cirurgia incluem lesões no intestino, bexiga, uréter e vasos.^{122,261,278-280} Tanto para as doentes que estão na pré-menopausa como para as que estão na pós-menopausa no momento da RRSO, os sintomas da menopausa podem surgir, reaparecer ou piorar.²⁸¹⁻²⁸⁷ A RRSO também pode ter impactos a longo prazo no funcionamento sexual e na qualidade de vida (QdV).^{281,282,285,286,288-297} Embora os dados limitados existentes sugiram que a gestão com terapia hormonal de substituição (THS) provavelmente não aumenta o risco de cancro da mama em portadoras de mutações *BRCA* submetidas a RRSO,^{288,298-303} é debatida a eficácia da THS para a gestão dos sintomas nesta população.^{281-285,293,294,296,300-302} A RRSO em indivíduos na pré-menopausa aumenta o risco de determinadas doenças cardiovasculares (por exemplo, doença coronária, arritmias cardíacas, hiperlipidemia), doença pulmonar obstrutiva crónica, artrite, asma, osteoporose e problemas de saúde mental (disfunção cognitiva, depressão, ansiedade).^{284,304-310}

Exames complementares de diagnóstico recomendados

As doentes com cancro do ovário podem apresentar-se de várias formas diferentes. Algumas apresentam sinais e/ou sintomas clínicos, que, após imagiologia, revelam uma massa pélvica e potencialmente evidência de metástases. Outras doentes, o cancro do ovário é uma descoberta incidental durante uma cirurgia ou outro procedimento. Os exames complementares de diagnóstico recomendados para cada uma destas apresentações são descritos abaixo.

Doentes que apresentam sintomas/sinais clínicos

Os sintomas clínicos que justificam exames complementares de diagnóstico para detetar um possível cancro do ovário incluem uma massa pélvica suspeita/palpável detetada num exame abdominal/pélvico,



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

ascite, distensão abdominal e/ou sintomas (isto é, inchaço, dor pélvica/abdominal, dificuldade em comer ou sensação de saciedade rápida e sintomas urinários, como aumento da urgência ou frequência).¹⁴⁴ Os sinais clínicos podem incluir distensão abdominal/ascite e uma massa observada no exame abdominal/pélvico. Os exames complementares de diagnóstico destas doentes devem incluir exames imagiológicos, estudos laboratoriais, avaliação do estado nutricional, avaliação GI, se indicada, e historial familiar. Cada um destes elementos dos exames complementares de diagnóstico é descrito em pormenor mais adiante.

Imagiologia

Os principais exames complementares de diagnóstico para as doentes com sinais ou sintomas clínicos de cancro do ovário devem incluir uma US abdominal/pélvica e/ou uma CT/MRI abdominal/pélvica. A US é tipicamente utilizada para a avaliação inicial, uma vez que demonstrou ser eficaz na triagem da maioria das massas anexiais em categorias benignas ou malignas.³¹¹⁻³¹³ Outras modalidades imagiológicas podem ser úteis quando os resultados da US são indeterminados (ou seja, o órgão de origem ou o potencial maligno não é claro) e podem melhorar a avaliação das metástases, o estadiamento e o planeamento pré-operatório.^{311,313,314} A MRI abdominal/pélvica pode ser útil para determinar o potencial maligno das massas anexiais se a US não for fiável ou os resultados forem indeterminados.^{311-313,315-319} A PET/CT com FDG pode também ser útil para lesões indeterminadas.³²⁰⁻³²² O painel da NCCN recomenda a PET/CT ou a MRI para lesões indeterminadas em caso de alteração da gestão.

Foram propostos vários algoritmos e métodos de imagiologia de avaliação dos resultados imagiológicos para distinguir, no pré-operatório, massas anexiais benignas de malignas, com o objetivo de determinar quais as doentes que devem ser operadas e/ou encaminhadas para um oncologista ginecológico para efeitos de nova avaliação e cirurgia. Foram

desenvolvidos e testados vários algoritmos de imagiologia baseados na US para prever a malignidade em estudos prospectivos que compararam os resultados da US pré-operatória com o diagnóstico final após a cirurgia.³²³⁻³²⁷ Os mais exaustivamente testados são o algoritmo das Regras Simples da International Ovarian Tumor Analysis (IOTA), baseado em cinco características da US;^{188,328-337} e o modelo de regressão logística da IOTA (LR2), que combina cinco variáveis da US com a idade.^{186,338-341} Foi explorada uma variedade de abordagens baseadas na MRI para distinguir massas benignas de malignas em ensaios prospectivos que compararam os resultados da MRI pré-operatória com o diagnóstico pós-operatório final, embora estas abordagens tenham sido menos testadas do que as técnicas de US. Exemplos incluem a espectroscopia de ressonância magnética de protões,³⁴² imagens ponderadas por difusão (DWI),³⁴³⁻³⁴⁵ mapas do coeficiente de difusão aparente (ADC),³⁴⁶ MRI 3.0 Tesla (3T)³⁴⁷ e MRI com contraste dinâmico (DCE).³⁴⁸ Embora tanto a US como a MRI sejam opções recomendadas para a imagiologia pré-operatória, as NCCN Guidelines são omissas relativamente às técnicas exatas utilizadas para cada uma delas e não aprovam qualquer modelo específico para a triagem pré-operatória.

Para a avaliação de metástases abdominopélvicas para estadiamento pré-operatório, estimativa da ressecabilidade e planeamento cirúrgico, a CT ou MRI abdominal/pélvica são geralmente mais úteis do que a US.^{314,315,318,349-351} Embora se dê preferência à CT em alguns círculos, a MRI demonstrou ter uma precisão equivalente para o estadiamento e uma precisão comparável para a previsão do volume do tumor peritoneal, podendo ser útil se os resultados da CT forem inconclusivos.³¹⁴ Para avaliar a doença avançada, a PET/CT com FDG pode também ser útil se os resultados da CT forem indeterminados, tendo demonstrado uma maior precisão do que a CT na deteção de metástases.^{314,321,352-355}



Embora não existam evidências diretas de que a radiografia ou a CT torácica sejam necessárias, os membros do painel consideraram que devem fazer parte da avaliação global de uma doente antes do estadiamento cirúrgico, se clinicamente indicado. A CT ao tórax pode detetar metástases pleurais ou pulmonares, bem como derrame pleural, o que pode ajudar no planeamento do tratamento.³¹⁴ Todas as imagens de CT/MRI devem ser realizadas com contraste, salvo se contraindicado.

Estudos laboratoriais e testes de biomarcadores

Os estudos laboratoriais adequados para doentes que apresentam sintomas/sinais clínicos de cancro do ovário incluem CBC e perfil químico com teste de função hepática.

Foram propostos diversos biomarcadores e algoritmos específicos que utilizam vários resultados de testes de biomarcadores para distinguir, no pré-operatório, tumores benignos de tumores malignos em doentes com uma massa anexial/pélvica não diagnosticada. Os testes de biomarcadores desenvolvidos e avaliados em ensaios prospectivos que comparam os níveis séricos no pré-operatório com o diagnóstico final no pós-operatório incluem o HE4 e o CA-125 sérico, isoladamente ou combinados utilizando o algoritmo do risco de malignidade do ovário [ROMA];^{185,187,356-371} o MIA (nome comercial OVA1) baseado nos níveis séricos de cinco marcadores: transtirretina, apolipoproteína A1, transferrina, beta-2 microglobulina e CA-125^{154,212-216,372}; e o MIA de segunda geração (MIA2G, nome comercial OVERA) baseado no CA-125, transferrina, apolipoproteína A1, hormona folículo-estimulante [FSH] e HE4.^{184,373} A FDA aprovou a utilização do ROMA, OVA1 ou OVERA para estimar o risco de cancro do ovário em pessoas com uma massa anexial para a qual está planeada uma cirurgia e que ainda não foram encaminhadas para um oncologista.^{217,374,375} Embora o American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tenha sugerido que o ROMA e o OVA1 podem ser úteis para decidir quais as doentes a

encaminhar para um oncologista ginecológico,³⁷⁶ outras organizações profissionais não têm assumido qualquer compromisso.^{161,312,377} Nem todos os estudos concluíram que os ensaios com vários biomarcadores melhoraram todas as métricas (ou seja, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo) para a previsão de malignidade em comparação com outros métodos (por exemplo, imagiologia, testes com um único biomarcador, índice de sintomas/avaliação clínica).^{185,215,357,378-380} Atualmente, o painel da NCCN não recomenda a utilização destes testes de biomarcadores para determinar o estado de uma massa anexial/pélvica não diagnosticada.

No entanto, as NCCN Guidelines incluem o teste CA-125 como um elemento possível dos exames complementares de diagnóstico no pré-operatório, se clinicamente indicado. Esta recomendação baseia-se em dados que demonstram que os níveis séricos de CA-125 estão correlacionados com a extensão da doença e podem ter valor prognóstico, pelo que podem ajudar no planeamento do tratamento.³⁸¹⁻³⁸⁵ Os níveis séricos de CA-125 tendem a correlacionar-se com a evolução clínica da doença, especialmente nas pessoas com níveis elevados antes do tratamento, pelo que podem ser úteis para monitorizar a resposta à terapêutica e vigiar eventuais recorrências.^{4,382,384-396}

Algumas evidências sugerem que o HE4 pode ser um marcador de prognóstico útil em doentes com cancro do ovário, diminui durante a resposta ao tratamento e pode melhorar a deteção precoce de recorrência em relação ao CA-125 isolado.³⁹⁷⁻⁴²⁴ Por vezes, os membros do painel da NCCN testam o HE4 em doentes que não têm CA-125 elevado, uma vez que o HE4 pode ser útil para monitorização futura nesses doentes. No entanto, como os resultados variam de estudo para estudo,⁴²⁵⁻⁴²⁷ as NCCN Guidelines não recomendam atualmente o HE4 de rotina como parte dos exames complementares de diagnóstico no pré-operatório.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Além do CA-125, as NCCN Guidelines mencionam que podem ser utilizados outros marcadores tumorais como parte dos exames complementares de diagnóstico no pré-operatório, se clinicamente indicado: inibina, alfa-fetoproteína [AFP], beta da gonadotrofina coriónica humana [beta-hCG], lactato desidrogenase [LDH], antigénio carcinoembrionario [CEA] e CA19-9. Os níveis séricos destes marcadores podem estar elevados em doentes com determinados LCOC e correlacionam-se com a evolução da doença em alguns destes doentes. A medição destes marcadores antes da cirurgia pode ajudar a avaliar o LCOC (ver *Cancros do ovário menos comuns*) e facilitar a monitorização futura durante a vigilância após o tratamento, especialmente em doentes que não têm um CA-125 sérico elevado no início e/ou têm tipos de tumores em que o nível de CA-125 tem menos probabilidades de ser informativo.³⁹⁵

Por exemplo, a AFP, a beta-hCG e a LDH são marcadores de tumores malignos de células germinativas que podem ser úteis no diagnóstico intraoperatório, no planeamento pré-operatório e na monitorização pós-tratamento da recorrência.^{376,395,428-436} A AFP pode ser produzida por tumores do seio endodérmico (saco vitelino), carcinomas embrionários, poliembriomas e teratomas imaturos; a beta-hCG pode ser produzida por coriocarcinomas, carcinomas embrionários, poliembriomas e, em níveis baixos, em alguns disgerminomas; e a LDH pode ser um marcador de disgerminoma.^{428,429} Alguns estudos em doentes jovens que apresentavam uma massa ovárica revelaram que níveis elevados de AFP e de beta-hCG estavam correlacionados com uma maior probabilidade de malignidade^{436,437} ou associados a subtipos específicos,^{431,438,439} sugerindo que estes marcadores podem ajudar no diagnóstico intraoperatório para determinar se a cirurgia de preservação da fertilidade é uma opção. Os níveis elevados de AFP sérica e a fraca diminuição dos níveis de AFP sérica após o tratamento parecem estar associados a piores resultados em doentes com tumores de células germinativas.^{432,438-443} A beta-hCG sérica elevada pode também estar correlacionada com um prognóstico

menos favorável.^{432,444} Níveis elevados de LDH sérica têm sido correlacionados com uma doença mais extensa e com resultados desfavoráveis em algumas doentes com tumores de células germinativas do ovário.^{443,445-447} Se uma doente com tumor de células germinativas ou tumor do estroma do cordão sexual tiver níveis elevados de um ou mais destes marcadores no início do tratamento e os níveis diminuírem após o tratamento, é mais provável que os marcadores sejam úteis para o acompanhamento da recorrência.⁴⁴⁸ A AFP e a hCG são normalmente utilizadas para monitorizar a recorrência em doentes com tumores de células germinativas (TCG) e incluíram ensaios clínicos para a deteção de recorrência.⁴⁴⁸⁻⁴⁵¹

Os tumores estromais do cordão sexual do ovário, particularmente os tumores das células da granulosa, podem produzir inibina e o nível de expressão da inibina no tecido tumoral e no soro tem sido proposto como marcador de diagnóstico.^{395,452-461} Alguns estudos demonstraram que os níveis séricos de inibina A e B, particularmente a inibina B, estão correlacionados com a extensão da doença em doentes com tumores das células da granulosa, diminuindo durante o tratamento e aumentando novamente antes da recidiva, o que levou à proposta de que a monitorização da inibina sérica pode ser útil para o acompanhamento a longo prazo.⁴⁶²⁻⁴⁶⁷ No entanto, em alguns casos de tumor estromal do ovário, os níveis de inibina não estão elevados, pelo que este marcador não é útil para monitorizar a resposta ao tratamento.⁴⁶⁸

O CEA sérico elevado é um marcador associado a cancros primários gastrointestinais (GI), mas também pode ocorrer em doentes com tumores malignos do ovário, particularmente tumores mucinosos.^{4,469-477} Devido à sua associação com cancros GI, há quem defende a realização de outros exames imagiológicos gastrointestinais em doentes com CEA sérico elevado.^{142,469} Foi proposto um rácio entre o CA-125 sérico e o CEA >25 para diferenciar entre o cancro do ovário e o cancro colorretal,^{478,479}



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

particularmente para confirmar o diagnóstico de cancro do ovário em doentes que estão a considerar a terapia neoadjuvante (e os resultados da biópsia não estão disponíveis).^{469,480} O rácio CA-125:CEA foi incorporado nos critérios de entrada em ensaios que testam terapias neoadjuvantes.⁴⁸¹⁻⁴⁸³ Em doentes com cancro do ovário mucinoso, propôs-se que o CEA pode ser útil para monitorizar a doença recorrente.^{146,476,484} O CA19-9 é outro marcador que é elevado mais frequentemente nos tumores mucinosos em comparação com outros tipos de cancro do ovário.^{477,485-492} Os resultados de alguns estudos sugerem que o CA19-9 sérico pode ser útil para monitorizar a recorrência, especialmente em doentes com cancros dos ovários mucinosos e naquelas com níveis elevados de CA19-9 antes do tratamento.^{395,488,493,494}

Avaliação do estado nutricional e avaliação gastrointestinal (GI)

Os exames complementares de diagnóstico devem também incluir a avaliação do estado nutricional e a avaliação GI da doente, se clinicamente indicado. As doentes com cancro do ovário apresentam frequentemente sintomas como inchaço, dor pélvica ou abdominal, dificuldade em comer ou sensação de saciedade rápida,¹⁴⁴ o que pode levar a alterações dos hábitos alimentares que resultam num estado nutricional inadequado. O estado nutricional inadequado tem sido associado a um maior risco de cirurgia desfavorável, complicações cirúrgicas e sobrevida reduzida, especialmente em doentes de mais idade.⁴⁹⁵⁻⁵⁰¹ Existem várias formas de avaliar o estado nutricional, que incluem o peso corporal, o índice de massa corporal, a antropometria, a proteína sérica, a albumina sérica, a transferrina, a contagem de linfócitos, a análise de impedância bioelétrica e as medidas de composição corporal (tecidos adiposos e magros, índice de músculo esquelético).^{495-498,500,502-516} Duas métricas habitualmente utilizadas são o índice prognóstico nutricional (IPN) e a avaliação global subjetiva (AGS).^{496,504,517-523} A avaliação do estado nutricional é recomendada como parte dos exames complementares de diagnóstico iniciais, uma vez que é importante para determinar se uma doente é uma boa candidata a cirurgia

e para o planeamento pré-operatório.^{480,524} Para as doentes que não sejam boas candidatas a cirurgia, a NACT pode ser uma opção melhor do que a cirurgia de citorredução inicial. No entanto, o estado nutricional inadequado no contexto de uma massa GI pode ser um indicador de dar prioridade à cirurgia para remover ou reduzir a massa GI,^{525,526} especialmente se a doente for uma candidata relativamente apta a cirurgia.

Dado que tanto os cancros GI como o carcinoma mucinoso primário do ovário podem causar uma elevação do CEA sérico^{4,469-477} e podem apresentar massas anexiais, a avaliação do trato GI é especialmente importante nestas doentes para determinar se têm metástases no ovário ou carcinoma mucinoso primário do ovário (ver *Carcinomas mucinosos*).⁵²⁷ A presença de uma massa pancreática ou de doença abdominal generalizada deve também aumentar a suspeita de cancro GI primário.

Historial familiar e testes genéticos

A recolha de um historial familiar e o encaminhamento para um conselheiro genético é uma parte importante dos exames de diagnóstico, uma vez que algumas doentes podem ter traços hereditários que podem esclarecer o tratamento futuro e determinar se os familiares devem fazer um rastreio. No entanto, o tratamento primário (cirurgia e quimioterapia) não deve ser adiado devido a uma indicação de aconselhamento genético, uma vez que os resultados dos testes genéticos não são necessários para a seleção da cirurgia primária e/ou da quimioterapia e o atraso no tratamento está associado a piores resultados.^{528,529} As recomendações relativas aos testes genéticos podem ser consultadas nas NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic e nas NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (disponíveis em www.NCCN.org).

Embora o estado germinal e/ou somático de *BRCA1* e *BRCA2* possa esclarecer futuras opções para a terapia de manutenção, o teste *BRCA*



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

com o objetivo de esclarecer o tratamento não é necessário até haver confirmação histológica de cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário (por exemplo, após cirurgia primária ou confirmação por biópsia). Consulte a secção *Testes moleculares* abaixo.

Previsão de malignidade, encaminhamento para um oncologista ginecológico

Existem vários algoritmos de previsão que combinam múltiplos fatores, tais como sintomas, resultados imágicos, biomarcadores e características da doente, para prever a probabilidade de malignidade entre as doentes que têm uma massa anexial não diagnosticada (ou seja, uma massa detetada por exame clínico ou imágico que ainda não foi ressecada e diagnosticada definitivamente por patologia).^{316,338,351,371,530} Estes algoritmos foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir o número e/ou a extensão de cirurgias desnecessárias, utilizando a probabilidade de malignidade para determinar quais as doentes com maior probabilidade de beneficiar de cirurgia e/ou identificar os casos que devem ser encaminhados para um oncologista ginecológico para realizar outros testes e cirurgia. Muitos destes algoritmos foram testados em ensaios prospectivos que compararam a previsão pré-operatória com o diagnóstico pós-operatório confirmado histologicamente, incluindo o Assessment of Different NEoplasias in the adnexa (ADNEX) da IOTA, que utiliza a idade da doente, o tipo de centro (encaminhamento para oncologia vs. outro), o CA-125 sérico e seis variáveis de US,^{316,330,531,532} os índices de risco de malignidade (RMI-1 a 4), que utilizam características da US, estado menopásico da doente e CA-125 sérico,^{339,358,359,533-539} a combinação do índice de sintomas (SI) com os resultados do CA-125 e do HE4;¹⁵³ e as (primeiras) diretrizes de encaminhamento da ACOG/SGO baseadas na idade da doente, nível de CA-125, resultados físicos, resultados imágicos e historial familiar.^{351,371,540} Vários estudos prospectivos compararam vários algoritmos ou algoritmos com outras

métricas para determinar qual deles prevê a malignidade com maior precisão.^{212,214,215,338,357-359,378,379}

Atualmente, as NCCN Guidelines não aprovam nenhum destes métodos. Uma vez que a avaliação primária e a citorredução por um oncologista ginecológico estão associadas a um aumento da sobrevida, todas as doentes com lesões suspeitas de serem tumores malignos do ovário (com base em evidências clínicas) devem ser encaminhadas para um oncologista ginecológico experiente para efeitos de avaliação – tanto para avaliar a adequação às diferentes opções cirúrgicas primárias como para selecionar o melhor método para obter o material necessário para o diagnóstico definitivo.^{147,218-221} Deve ser envolvido um oncologista ginecológico para avaliar se uma doente é uma candidata adequada a cirurgia e/ou uma candidata adequada a terapia neoadjuvante e considerar a avaliação laparoscópica para determinar a exequibilidade da cirurgia de citorredução. Deve também ser consultado um oncologista ginecológico para o tratamento de STIC ocultos.

Exames complementares de diagnóstico para doentes encaminhadas com diagnóstico por meio de cirurgia anterior

Por vezes, as doentes são encaminhadas para instituições associadas da NCCN após um diagnóstico prévio de cancro do ovário por cirurgia ou biópsia do tecido (citopatologia). Por vezes, as doentes com cancro do ovário recentemente diagnosticado foram submetidas a cirurgia citorreductora e a procedimentos de estadiamento exaustivos (ou seja, cumpriram as normas de estadiamento cirúrgico do Gynecologic Oncology Group [GOG]).⁵⁴¹ Em alguns casos, o encaminhamento ocorre após uma cirurgia e/ou estadiamento incompletos (por exemplo, útero e/ou adnexas intactos, omento não removido, dissecação incompleta dos gânglios linfáticos, doença residual potencialmente ressecável, estádio cirúrgico não completamente documentado, carcinoma invasivo oculto encontrado na altura da cirurgia de redução de risco). Os componentes do



estadiamento cirúrgico são enumerados no algoritmo (ver *Princípios da cirurgia* no algoritmo).

Os procedimentos dos exames de diagnóstico são muito semelhantes para as doentes com massas pélvicas não diagnosticadas ou diagnosticadas no momento do encaminhamento. Nestes casos, é importante a avaliação por um oncologista ginecológico para determinar se a cirurgia anterior foi adequada ou se é necessária uma outra cirurgia. Os estudos imagiológicos anteriores e as notas operatórias devem ser revistos para determinar quais são os exames complementares de diagnóstico necessários e para esclarecer a abordagem do tratamento. Poderão ser necessários exames imagiológicos adicionais para despistar uma doença distante e avaliar a presença de doença residual não removida durante a cirurgia anterior. As opções imagiológicas incluem CT ou MRI torácica/abdominal/pélvica, PET/CT e/ou US. Todas as imagens devem ser realizadas com contraste, salvo se contraindicado. A análise patológica do tecido da cirurgia anterior é importante para confirmar o diagnóstico e o tipo de cancro. O CBC e o perfil químico com LFT devem ser obtidos e o CA-125 ou outros marcadores tumorais devem ser medidos, se indicado, para corroborar o diagnóstico provável e servir de base para o acompanhamento futuro. Consulte a secção acima *Estudos laboratoriais e testes de biomarcadores*. Os exames complementares de diagnóstico devem incluir a obtenção do historial familiar, a avaliação do risco genético, assim como testes germinativos e somáticos, se não tiverem sido realizados anteriormente. As recomendações relativas aos testes genéticos podem ser consultadas nas NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic e nas NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (disponíveis em www.NCCN.org). Tal como descrito na secção *Testes moleculares* abaixo, os testes germinativos e/ou somáticos *BRCA1/2* esclarecem a seleção da terapia de manutenção (após quimioterapia à base de platina de primeira linha). Pode justificar-se a

análise molecular do tecido tumoral da cirurgia anterior. Na ausência de uma mutação *BRCA1/2*, o estado de deficiência de recombinação homóloga pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia de manutenção com inibidores de PARP (categoria 2B).

Diagnóstico, patologia e estadiamento

A maioria dos cancros do ovário, incluindo os LCOC, é diagnosticada após análise patológica de uma biópsia ou peça cirúrgica, que pode ocorrer no pré-operatório, no intraoperatório ou no pós-operatório. Se possível, a aspiração por agulha fina (FNA) deve ser evitada para o diagnóstico do cancro do ovário em doentes com presumível doença em estádio inicial, para evitar a rutura do quisto e o derrame de células malignas na cavidade peritoneal; no entanto, a FNA pode ser necessária em doentes que não são candidatas a citorredução primária, como as que têm doença volumosa, as doentes de mais idade ou as doentes com saúde debilitada.^{542,543} Tanto o cancro peritoneal primário como o cancro da trompa de Falópio são normalmente diagnosticados no pós-operatório (se não houver um envolvimento importante do ovário) ou no pré-operatório (se for feita uma biópsia e a doente já tiver sido submetida a uma ooforectomia bilateral). As doentes com resultados patológicos equívocos ou que sejam encaminhadas para instituições associadas da NCCN após um diagnóstico prévio de cancro do ovário devem ter a sua patologia revista por patologistas das instituições associadas da NCCN.

O cancro peritoneal primário e o cancro da trompa de Falópio são tratados da mesma forma que o cancro epitelial do ovário, pelo que distinguir estes três possíveis locais primários é menos crucial do que excluir outros cancros que envolvem habitualmente os adnexos, como os cancros uterinos, cervicais, gastrointestinais (intestinos delgado e grosso, pâncreas) ou linfomas;^{544,545} também é necessário excluir doenças ováricas e não ováricas benignas (por exemplo, cistadenoma seroso).⁵⁴⁶

Além disso, tem de ser excluída a presença de metástases nos ovários (ver *Carcinomas mucinosos*).

O protocolo do CAP é uma ferramenta útil para os relatórios de patologia e foi atualizado para assegurar a coerência com o AJCC Cancer Staging Manual, 8.ª edição.^{230,547} Com base no protocolo do CAP (Versão 1.1.1.0; fevereiro de 2020)²³⁰ e no consenso do painel, as NCCN Guidelines recomendam que a avaliação patológica inclua os seguintes elementos: todos os locais do tumor (por exemplo, ovário, trompa de Falópio, peritoneu pélvico/abdominal, útero, colo do útero, omento); todos os tamanhos do tumor; para tumores do ovário/trompa de Falópio, envolvimento da superfície (presente/ausente/não é possível determinar), integridade da amostra (cápsula/serosa intacta/fraturada/fragmentada); tipo histológico e grau; extensão e/ou implantes (se amostrados/identificados); resultados citológicos do líquido peritoneal/ascítico/lavagens e do líquido pleural; número e localização dos gânglios linfáticos examinados e dimensão dos maiores depósitos metastáticos nos gânglios linfáticos; e indícios de STIC, endometriose [especialmente se em continuidade com carcinoma endometrioide ou de células claras] e endosalpingiose.

A classificação histológica completa da OMS está incluída nas NCCN Guidelines.¹ O manual de patologia da OMS é também um recurso útil.^{1,548}

Subtipos histológicos

O cancro epitelial do ovário tem quatro subtipos principais, incluindo seroso, endometrioide, mucinoso e de células claras; a maioria das doentes (cerca de 70%) tem cancros serosos.^{3,549-552} A caracterização molecular dos tumores serosos de células claras, mucinosos ou de baixo grau (grau 1) sugere que as mutações nestes tipos de cancro são diferentes das dos tumores de grau superior.⁵⁵³⁻⁵⁵⁵ O cancro do ovário

pode ser dividido nos tipos 1 e 2 com base nestas alterações moleculares. Dados sugerem que os tumores serosos podem ser classificados como sendo de baixo grau (grau 1) ou de alto grau (grau 2 ou 3).^{549,556-561}

Os tumores epiteliais limítrofes do ovário, também designados por tumores LMP ou tumores proliferativos atípicos, são outro tipo de lesões epiteliais primárias. Os termos relativamente aos tumores epiteliais limítrofes mudaram ao longo dos anos e os últimos protocolos do CAP não utilizam "LMP".^{230,562} Os tumores limítrofes têm características citológicas que sugerem malignidade e podem assemelhar-se grosseiramente a um cancro invasivo, mas a avaliação microscópica não mostra evidências de invasão franca pelos nódulos tumorais, embora raramente os implantes invasivos (que continuam a ser consistentes com o diagnóstico de lesões epiteliais limítrofes) possam ser identificados microscopicamente pelo patologista. A marca patológica característica do cancro epitelial do ovário típico é a identificação de implantes peritoneais, que invadem o peritoneu de forma microscópica e/ou macroscópica. Os tumores epiteliais limítrofes são tipicamente serosos ou mucinosos, mas também podem ocorrer outros subtipos histológicos (ver *Classificação histológica da OMS* no algoritmo).^{1,230}

Os carcinossarcomas que surgem no ovário, nas trompas de Falópio ou no peritoneu, também designados por carcinomas de origem mülleriana ou MMT, são bifásicos, com elementos epiteliais malignos e sarcomatosos. Estudos de clonalidade sugerem que se trata de um carcinoma metaplásico, com ambos os componentes a surgirem de um precursor epitelial e o componente sarcomatoso a resultar de transdiferenciação (transição epitelial-mesenquimal).⁵⁶³⁻⁵⁷⁰

Os tumores de células germinativas são um subtipo não epitelial e incluem disgerminomas, teratomas imaturos, tumores embrionários e tumores do seio endodérmico (saco vitelino).¹ Os tumores estromais do cordão sexual malignos, outro subtipo não epitelial, são raros e incluem



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

tumores das células da granulosa (mais comuns) e tumores de células de Sertoli-Leydig.¹

Em alguns casos, pode ser difícil estabelecer uma distinção entre os subtipos de cancro. Por exemplo, os tumores endometrioides de alto grau podem ser difíceis de distinguir dos tumores serosos de alto grau.⁵⁴⁹ Alguns tumores endometrioides assemelham-se a tumores de células claras, enquanto outros podem assemelhar-se a tumores estromais do cordão sexual.⁵⁴⁹ A imunohistoquímica (IHC) com determinados marcadores pode ajudar no diagnóstico diferencial. Enquanto a maioria (80%-90%) dos carcinomas serosos são positivos para WT1, os carcinomas endometrioides e de células claras são normalmente negativos.^{562,571,572} Os adenocarcinomas endometrioides são normalmente positivos para citoqueratina 7 (CK7), PAX8, CA-125 e receptores de estrogénio. A presença de endometriose pode, por vezes, ajudar a distinguir os subtipos, uma vez que os carcinomas de células claras e os tumores endometrioides podem estar associados à endometriose, enquanto essa associação noutras subtipos é menos provável.⁵⁶² Os carcinomas endometrioides também são muito semelhantes em termos de aparência aos tumores estromais do cordão sexual.⁵⁶² A maioria dos carcinomas de células claras expressam Napsin A, um marcador que é específico deste subtipo.⁵⁷³ É difícil estabelecer a distinção, com base na histologia, entre carcinomas mucinosos primários do ovário e metástases GI.⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁶ A imunocoloração para PAX8 é típica de tumores primários,⁵⁷² embora a ausência de PAX8 não exclua o ovário como local primário. O SATB2 é consistente com a origem colónica.⁵⁷⁷ Os adenocarcinomas colorretais metastáticos também são normalmente positivos para CK20 e CEA.

O estádio no momento do diagnóstico, o prognóstico, a evolução típica da doença e a capacidade de resposta a terapias específicas variam consoante os subtipos de cancro.^{6,549,551,552,578,579} Nas NCCN Guidelines, a maioria das recomendações baseia-se em dados de doentes com os

subtipos mais comuns – seroso de alto grau e endometrioide de grau 2/3. As NCCN Guidelines também incluem recomendações especificamente para doentes com cancros do ovário menos comuns (LCOC), que, nas NCCN Guidelines, incluem os seguintes: carcinossarcomas, carcinomas de células claras, carcinomas mucinosos, tumores serosos de baixo grau, tumores endometrioides de grau 1, tumores epiteliais limítrofes, tumores estromais do cordão sexual malignos e tumores de células germinativas malignos.

Estadiamento

As NCCN Guidelines for Ovarian Cancer refletem a importância do estádio e do grau da doença no prognóstico e nas recomendações de tratamento. O cancro do ovário é classificado principalmente como estádios I a IV utilizando o sistema de estadiamento FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), que foi aprovado pela AJCC e incorporado no AJCC Cancer Staging Manual 8.^a edição, que foi publicado no final de 2016 e entrou em vigor para todos os casos de cancro registados a partir de 1 de janeiro de 2018 (ver secção *Estadiamento* do algoritmo).^{547,557} Mais de metade das doentes apresentam doença distante, embora certos LCOC tenham maior probabilidade de serem diagnosticados em estádios mais precoces.^{7,9,580} O cancro do ovário seroso é agora frequentemente designado de baixo grau (a maioria dos tumores serosos de grau 1) ou de alto grau (a maioria dos tumores serosos de grau 2 ou 3).^{230,549,556,557,559,560} Os patologistas podem utilizar os graus histológicos 1, 2 ou 3 para carcinomas endometrioides, carcinomas mucinosos e tumores de estádio IV.²³⁰ O adenocarcinoma peritoneal primário, o carcinoma da trompa de Falópio e os LCOC também são estadiados através do sistema de estadiamento do cancro do ovário FIGO/AJCC (8.^a edição).^{547,556,557} Excepto em indivíduos selecionados com tumores de grau 1 em estádio I (nos quais a sobrevida é superior a 95% após uma laparotomia completa), é provável que as doentes em todos os outros estádios do cancro do ovário necessitem de tratamento após o estadiamento cirúrgico. Todas as doentes



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

com cancro do ovário, especialmente as que necessitam de tratamento adicional, devem ser incentivadas a participar num ensaio clínico relevante.

O College of American Pathologists (CAP) disponibiliza um protocolo de patologia e estadiamento do cancro para o exame de amostras de doentes com tumores primários do ovário, trompa de Falópio ou peritoneu, incluindo os requisitos pTNM do AJCC Staging Manual 8.^a edição e FIGO Staging.²³⁰

Discussion
update in
progress



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Testes moleculares

Após confirmação patológica de cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, as doentes devem ser encaminhadas para uma avaliação de risco genético e para a realização de testes germinativos e somáticos (se não tiverem sido realizados anteriormente). Esta recomendação de testes germinativos e somáticos é intencionalmente ampla, para que o conselheiro genético e o oncologista responsável pelo tratamento tenham a liberdade de pedir os testes moleculares que considerem necessários, com base na avaliação da doente individual e do seu historial familiar de cancro. Uma vez que os testes germinativos e/ou somáticos *BRCA1/2* esclarecem a seleção da terapia de manutenção para quem sofre de doença em estádio II-IV que esteja em resposta completa (CR) ou resposta parcial (PR) após quimioterapia à base de platina de primeira linha, os membros do painel da NCCN concordam que é importante estabelecer o estado da mutação *BRCA1/2* para as doentes que possam ser elegíveis para a terapia de manutenção após a conclusão da quimioterapia à base de platina de primeira linha. O estado de recombinação homóloga (por exemplo, recombinação homóloga deficiente [HRD] vs. recombinação homóloga proficiente [HRP]) pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia de manutenção com inibidores de PARP para quem não tem uma mutação *BRCA1/2*. Para obter recomendações adicionais relativamente aos exames complementares de diagnóstico, ao estadiamento e ao tratamento primário do cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio e cancro peritoneal primário, consulte OV-1 nas diretrizes em <http://www.NCCN.org>.

Com a disponibilidade da tecnologia de sequenciação de nova geração, o painel discutiu se a análise molecular abrangente do tumor deve ser recomendada a todas as doentes. Alguns membros do painel afirmaram que a realização de testes tumorais exaustivos pode não ser necessária para determinadas doentes numa fase inicial, especificamente as que têm uma mutação germinal em *BRCA1/2* ou outros genes da via de

recombinação homóloga/reparação do ADN. No entanto, algumas doentes (como as que não têm uma mutação *BRCA1/2* ou que apresentam recorrência da doença) podem beneficiar de uma análise molecular mais completa do tumor para esclarecer opções adicionais de terapia dirigida. O painel concordou que a realização de testes tumorais pode ser benéfica em vários pontos ao longo da evolução da doença.

Por conseguinte, as diretrizes atuais recomendam a análise molecular do tumor tanto na fase inicial como na recorrência (OV-B 1 de 3). O objetivo dos testes tumorais numa fase inicial é otimizar a identificação de alterações moleculares que possam esclarecer a utilização de intervenções com benefício demonstrado nesta fase, como os inibidores de PARP. As alterações moleculares que devem ser investigadas nesta fase incluem o estado *BRCA1/2*, a perda de heterozigosidade ou o estado de recombinação homóloga, na ausência de uma mutação *BRCA* germinal.

Outros marcadores moleculares do tecido tumoral podem esclarecer a seleção do tratamento para a doença persistente ou recorrente, mas os respetivos testes não são necessários até que a doença se revele refratária ou no momento da recidiva. O painel recomenda que a análise molecular do tumor no contexto de recorrência inclua, no mínimo, testes para identificar o benefício potencial de terapêuticas dirigidas que tenham um benefício específico para o tumor ou para o diagnóstico do tumor. Estes incluem (mas não só): *BRCA1/2*, estado de HR, instabilidade de microssatélite (MSI), "mismatch repair" (MMR), carga mutacional tumoral (TMB), *BRAF* e *NTRK*, se os testes anteriores não incluírem estes marcadores. O painel salienta que uma análise do tumor mais abrangente pode ser particularmente importante para histologias menos comuns com opções de tratamento aprovadas limitadas. Antes da seleção da terapia sistémica para a doença refratária ou recorrente, devem ser realizados testes moleculares tumorais validados num estabelecimento aprovado pela Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), utilizando o tecido tumoral disponível mais recente.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tratamento primário

O tratamento primário para o presumível cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário consiste normalmente num estadiamento cirúrgico adequado e numa cirurgia de citorredução, seguida, na maioria das doentes (mas não em todas), de quimioterapia sistémica.^{13,142,218,581,582} No entanto, para algumas doentes com doença em estádio inicial, a cirurgia isolada (seguida de observação) pode ser suficiente como tratamento primário. Além disso, para determinados subtipos histológicos, a terapia adjuvante com agentes hormonais é uma opção que pode ser considerada. A NACT com cirurgia de citorredução intervalada (IDS) deve ser considerada em doentes com cancro do ovário em estádio avançado que não sejam boas candidatas a cirurgia de citorredução primária inicial (PDS) devido a idade avançada, fragilidade, estado de desempenho desfavorável, comorbidades ou que tenham uma doença que provavelmente não será citorreduzida de forma ótima.^{480,583} Dados emergentes apoiam um papel crescente dos inibidores de PARP na gestão do cancro do ovário.⁵⁸⁴ No âmbito do tratamento primário, os inibidores de PARP foram incorporados como opções terapêuticas de manutenção recomendadas pela NCCN para doentes selecionadas após a quimioterapia de primeira linha. Cada uma destas opções de tratamento primário, incluindo as opções de terapia de manutenção após a quimioterapia de primeira linha, é descrita com maior detalhe abaixo. Tal como descrito anteriormente, em todas as doentes com suspeita ou confirmação de cancro do ovário, deve ser envolvido um oncologista ginecológico para avaliar se uma doente é uma candidata adequada a cirurgia e/ou uma candidata adequada a terapia neoadjuvante e considerar a avaliação laparoscópica para determinar a exequibilidade da cirurgia de citorredução. As NCCN Guidelines recomendam a gestão dos sintomas e os melhores cuidados de apoio para todas as doentes; os indivíduos devem ser encaminhados para uma avaliação de cuidados paliativos, se for caso disso (ver as NCCN Guidelines for Palliative Care, disponíveis em www.NCCN.org).^{161,585,586}

Cirurgia primária

Com base nos melhores resultados publicados, recomenda-se que um oncologista ginecológico seja o profissional a determinar a melhor abordagem cirúrgica e a efetuar a cirurgia primária adequada.²¹⁹⁻²²¹ Recomenda-se uma laparotomia aberta para a maioria das doentes, mas as técnicas minimamente invasivas podem ser adequadas em determinadas circunstâncias (ver *Laparotomia aberta versus técnicas minimamente invasivas*). Antes da cirurgia, as doentes com doença avançada devem ser aconselhadas sobre a inserção de porta, caso esteja a ser considerada a quimioterapia intraperitoneal (IP). A avaliação patológica intraoperatória com secções congeladas pode ajudar na gestão, confirmando o diagnóstico e o tipo de cancro e fornecendo informações sobre a extensão da doença. Em todos os procedimentos, o cirurgião deve descrever o seguinte no relatório operatório: 1) a extensão da doença inicial na pélvis, no abdómen médio e no abdómen superior antes da citorredução; 2) se foi conseguida uma ressecção completa ou incompleta; e 3) se a ressecção foi incompleta, a quantidade e a dimensão da doença residual nas áreas anteriormente mencionadas após a citorredução.⁵⁸⁷

Para a maioria das doentes com suspeita de neoplasia maligna do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primária, a cirurgia inicial deve incluir uma histerectomia (se o útero estiver presente) e uma BSO com um estadiamento exaustivo e uma citorredução, conforme indicado.^{13,588,589} Esta é a abordagem recomendada para os estádios IA-IV se a citorredução ótima parecer viável, se a doente for uma candidata a cirurgia e se a fertilidade não for uma preocupação. Encontra uma descrição mais detalhada abaixo na secção intitulada *Cirurgia de citorredução para doença recentemente diagnosticada*.

Para as doentes com doença em estádio inicial que desejam preservar a fertilidade, uma cirurgia menos extensa pode ser uma opção, conforme



descrito na secção intitulada *Opções de preservação da fertilidade para doença de estádio I*.

A NACT com IDS deve ser considerada em doentes com cancro do ovário em estádio avançado que não sejam boas candidatas a PDS devido a idade avançada, fragilidade, estado de desempenho desfavorável, comorbidades ou que tenham uma doença que provavelmente não será citorreduzida de forma ótima.^{480,583} O benefício previsto da terapia com NACT é permitir a melhoria médica da doente e/ou a resposta clínica que aumentaria a probabilidade de uma citorredução ótima na IDS. As doentes tratadas com NACT e IDS devem também receber quimioterapia adjuvante pós-operatória. Consulte as secções intituladas *Quimioterapia neoadjuvante* e *Cirurgia de citorredução intervalada*. Tal como descrito na secção intitulada *Avaliação laparoscópica antes da ressecção*, para determinadas doentes com doença volumosa, um procedimento minimamente invasivo pode ser adequado para obter material de biópsia para confirmar o diagnóstico e/ou para efetuar testes moleculares, assim como para determinar se é possível uma citorredução ótima.

Laparotomia aberta versus técnicas minimamente invasivas

Na maioria dos casos em que a cirurgia é recomendada como parte do tratamento primário em caso de suspeita de neoplasia maligna do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primária, a mesma deve ser realizada por laparotomia aberta, incluindo uma incisão abdominal vertical na linha média. As diretrizes cirúrgicas sublinham que deve ser utilizada uma laparotomia aberta para a maioria das doentes submetidas a estadiamento cirúrgico, citorredução primária, citorredução intervalada ou citorredução secundária.

A melhoria dos métodos minimamente invasivos e a seleção de doentes adequadas são temas de muito estudo e debate.⁵⁹⁰⁻⁶²⁰ As técnicas minimamente invasivas são normalmente utilizadas para a doença em estádio inicial (ou presumível doença em estádio inicial) e alguns estudos

não demonstraram qualquer diferença nos resultados cirúrgicos, nas taxas de recorrência ou na sobrevivência de quem recebeu um estadiamento cirúrgico minimamente invasivo em comparação com um estadiamento cirúrgico aberto.^{591,593-595,598-600,604,611-614,621-625} Se forem encontrados sinais de metástases nos gânglios linfáticos ou de carcinomatose localizada, uma linfadenectomia e peritonectomia pélvica completa podem ser realizadas utilizando técnicas minimamente invasivas.⁶⁰⁸ As NCCN Guidelines indicam que, na doença em estádio inicial, podem ser consideradas técnicas minimamente invasivas para atingir os objetivos cirúrgicos em doentes selecionadas, se realizadas por um oncologista ginecológico experiente.^{315,588,601,626,627}

Estudos realizados em doentes submetidas a PDS devido a doença avançada demonstraram que a citorredução e o estadiamento cirúrgico são tecnicamente viáveis utilizando técnicas minimamente invasivas e que a histerectomia e a salpingo-ooftorectomia unilateral (USO) ou a BSO podem ser realizadas utilizando uma abordagem minimamente invasiva.^{597,602} Vários estudos relataram resultados em doentes que receberam IDS através de técnicas minimamente invasivas, após a NACT.^{603,606,607,609,619} Estes estudos demonstraram que, para as doentes submetidas a IDS, as abordagens minimamente invasivas são seguras, tecnicamente viáveis e podem alcançar uma citorredução ótima; a sobrevida específica de cancro pode ser pior (do que com a laparotomia) se as doentes não forem cuidadosamente selecionadas; e as doentes com doença extensa terão provavelmente de ser submetidas a uma laparotomia aberta.^{603,606,607,609,619} As NCCN Guidelines recomendam que, em doentes selecionadas (que tenham sido submetidas a NACT), possam ser utilizados procedimentos minimamente invasivos na IDS, desde que seja possível atingir uma citorredução ótima. Se não for possível uma citorredução ótima para a doente utilizando técnicas minimamente invasivas, seja no âmbito de PDS ou IDS, é necessário mudar para um procedimento aberto.



Avaliação laparoscópica antes da ressecção

Em doentes selecionadas com doença em estádio avançado, podem ser utilizados procedimentos minimamente invasivos (laparoscopia de avaliação) para avaliar a probabilidade de alcançar a citorredução ótima através da PDS, de forma a determinar se a NACT pode ser uma melhor opção de tratamento inicial.⁶²⁸⁻⁶³⁹ Um ensaio aleatório avaliou se a laparoscopia seria útil para prever a capacidade de alcançar uma citorredução ótima (doença residual <1 cm). A citorredução ótima foi alcançada em 90% (92/102) das doentes aleatorizadas para o braço de laparoscopia de avaliação em comparação com 61% (60/99) das doentes que foram aleatorizadas para o braço de laparotomia sem laparoscopia de avaliação (risco relativo [RR], 0,25; IC de 95%, 0,13-0,47; $P < 0,001$).⁶³⁴ A laparoscopia de avaliação para avaliar a extensão da doença e a viabilidade da ressecção foi utilizada frequentemente nos ensaios prospetivos em grande escala que validaram a NACT e a IDS e foi exigida num desses ensaios (SCORPION).^{481-483,639,640}

Opções de preservação da fertilidade para doença de estádio I

A preservação da fertilidade é um campo em evolução e uma área de investigação ativa, com muitas abordagens a serem exploradas e muitos fatores específicos de doentes e casos a considerar, especialmente para quem sofre de doença maligna.⁶⁴¹⁻⁶⁴³ As doentes que pretendam manter as opções de fertilidade devem ser encaminhadas para um endocrinologista reprodutivo para efeitos de avaliação e consulta pré-operatórias. Estudos retrospectivos em grande escala e meta-análises concluíram que, para o cancro epitelial do ovário de estádio I, a cirurgia de preservação da fertilidade não parece comprometer a sobrevida livre de doença (DFS) ou a sobrevida geral (OS) em comparação com a cirurgia radical.⁶⁴⁴⁻⁶⁵³ Embora a histologia de células claras esteja associada a um risco acrescido de resultados desfavoráveis,⁶⁵¹ alguns estudos demonstraram que, mesmo entre as doentes com células claras em estádio I, a cirurgia de preservação da fertilidade não aumenta o risco

de recidiva nem diminui a sobrevida em comparação com a cirurgia radical.^{645,646,649,650,653} Estudos retrospetivos em grande escala em doentes com tumores do ovário limítrofes em estádio I concluíram que a taxa de recorrência e a sobrevida são semelhantes para as doentes tratadas com cirurgia de preservação da fertilidade em comparação com cirurgia radical.⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁷ Em estudos retrospetivos, incluindo análises multivariadas, a cirurgia de preservação da fertilidade não parece estar associada a piores resultados (DFS, sobrevida livre de progressão [PFS], OS) em comparação com uma cirurgia mais extensa em doentes com tumores de células germinativas em estádio I e tumores estromais do cordão sexual.⁶⁵⁸⁻⁶⁷³ A cirurgia de preservação da fertilidade pode ser considerada para doentes que pretendam preservar a fertilidade e que tenham doença aparente em estádio inicial e/ou tumores de baixo risco, tais como tumores epiteliais invasivos em estádio inicial, lesões LMP, tumores de células germinativas malignos ou tumores estromais do cordão sexual malignos. Mesmo que o ovário contralateral não possa ser preservado, a preservação do útero pode ser considerada, uma vez que permite potenciais abordagens de reprodução assistida no futuro. Uma USO (preservação do útero e do ovário/trompa de Falópio contralateral) e um estadiamento cirúrgico exaustivo podem ser adequados para doentes selecionadas que pretendam preservar a fertilidade e que apresentem ter tumores unilaterais de estádio IA.⁶⁷⁴⁻⁶⁷⁹ Para as pessoas com tumores bilaterais em estádio IB que pretendam manter a fertilidade, podem ser considerados uma BSO (preservação do útero) e um estadiamento cirúrgico exaustivo. Nas doentes submetidas a USO ou BSO, deve ainda ser efetuado um estadiamento cirúrgico exaustivo na maioria das doentes para excluir doença oculta em estádio superior, uma vez que dados mostram que aproximadamente 30% das doentes (com presumível doença em estádio inicial) passam para o estádio superior após uma cirurgia de estadiamento completo.^{595,599,600,680-684} O estadiamento cirúrgico exaustivo pode ser omitido em doentes pediátricas/adolescentes com tumores malignos de células germinativas em estádio inicial clinicamente



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

aparentes, com base na bibliografia cirúrgica pediátrica que sugere que o estadiamento incompleto não resulta em piores resultados (OS).⁶⁸⁵ Para adultas com tumores malignos de células germinativas do ovário em estádio I aparentes, recomenda-se um estadiamento exaustivo com base nos resultados de estudos retrospetivos que sugerem que o estadiamento cirúrgico incompleto pode estar associado a um risco acrescido de recorrência,^{686,687} embora outros estudos não tenham encontrado qualquer relação entre o estadiamento incompleto e a DFS.⁶⁸⁸

Cirurgia de citorredução para doença recentemente diagnosticada

A cirurgia de citorredução é amplamente aceite como um componente importante do tratamento inicial para doentes com doença em estádio clínico II, III ou IV e vários estudos retrospetivos contribuíram para compreender a extensão da citorredução necessária para alcançar uma citorredução máxima.^{142,218,221,676,680,689-691} A citorredução ótima é definida como uma doença residual com menos de 1 cm de diâmetro ou espessura máxima;^{589,676,692-694} contudo, devem envidar-se todos os esforços para remover a doença macroscópica, uma vez que a ressecção até R0 oferece resultados de sobrevida superiores.^{689,695} Embora a cirurgia de citorredução seja o padrão de cuidados, esta recomendação é baseada em dados retrospetivos (e, portanto, não é uma recomendação de categoria 1).⁶⁹⁴ De um modo geral, os procedimentos descritos nesta secção devem fazer parte do tratamento cirúrgico de doentes com cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, num esforço para estadiar completamente as doentes e para conseguir uma citorredução máxima, preferível à ressecção de toda a doença visível em circunstâncias adequadas e, pelo menos, a menos de 1-cm de doença residual, se a citorredução completa não for viável.⁶⁹⁶⁻⁶⁹⁸ Estes procedimentos aplicam-se igualmente a muitos dos LCOC.

Em doentes com cancro epitelial do ovário recentemente diagnosticado, aparentemente confinado a um ovário ou à pélvis, o objetivo da cirurgia é

conseguir uma citorredução completa de toda a doença pélvica e avaliar a existência de doença oculta no abdómen superior ou no retroperitoneu. No caso de doentes com cancro epitelial do ovário invasivo recentemente diagnosticado que envolva a pélvis e o abdómen superior, o objetivo é conseguir uma citorredução ótima de toda a doença abdominal, pélvica e retroperitoneal.

Ao entrar no abdómen, deve ser efetuada a aspiração da ascite ou a lavagem peritoneal para exames citológicos peritoneais. No caso de doença óvia para além dos ovários, a avaliação citológica das amostras de ascite e/ou de lavagem não altera o estádio nem a gestão. Em doentes com doença aparentemente confinada a um ovário ou à pélvis, todas as superfícies peritoneais devem ser visualizadas e qualquer superfície peritoneal ou aderência suspeita de albergar metástases deve ser seletivamente excisada ou biopsiada. Na ausência de quaisquer áreas suspeitas, devem ser efetuadas biópsias peritoneais aleatórias da pélvis, dos canais paracôlicos e das superfícies inferiores do diafragma.

Devem ser efetuadas uma histerectomia e uma BSO. Embora a histerectomia seja recomendada para a maioria das doentes, a USO ou BSO com preservação uterina pode ser considerada para doentes selecionadas com doença aparente em estádio IA/IB que retendam preservar a fertilidade (ver *Opções de preservação da fertilidade para doença de estádio I*). Devem ser envidados todos os esforços para manter uma massa ovárica encapsulada intacta durante a remoção.^{543,598} Para as doentes jovens que entrarão abruptamente na menopausa após a cirurgia, podem ser utilizadas várias medidas de cuidados de apoio para ajudar a diminuir os afrontamentos e outros sintomas e potencialmente reduzir o risco de outras comorbidades sistémicas que são mais prováveis com a menopausa cirúrgica.⁶⁹⁹⁻⁷⁰² A THS não demonstrou piorar a sobrevida em doentes na pré-menopausa com cancros ginecológicos, mas existem dados de perspetiva limitados.^{703,704}



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Nas doentes com doença aparentemente confinada a um ovário ou à pélvis (presumível estádio I/II), deve ser efetuada uma omentectomia para excluir doença em estádio superior. Nas doentes com doença que envolve a pélvis e o abdómen superior (estádio III/IV), todo o omento envolvido deve ser removido.

A utilização de linfadenectomia sistemática é uma área de controvérsia. Para as doentes em estádio presumivelmente inicial, um ensaio aleatório demonstrou que a linfadenectomia sistemática aórtica e pélvica melhorou a deteção de nódulos metastáticos em comparação com a amostragem de nódulos (nódulos positivos encontrados em 9 vs. 22%; $P = 0,007$), mas não foi associada a uma melhor PFS ou OS.⁷⁰⁵ O tempo operatório e a proporção de doentes que necessitaram de transfusões de sangue foram significativamente mais elevados nas doentes que foram submetidas a linfadenectomia sistemática.⁷⁰⁵ No entanto, as meta-análises que incluíram estudos retrospectivos ou observacionais referiram que a linfadenectomia sistemática melhora a OS em doentes com doença em estádio inicial, embora não melhore a PFS.^{706,707} À semelhança deste ensaio aleatório controlado, outros estudos prospektivos que utilizaram a linfadenectomia sistemática revelaram que 3% a 14% das doentes tinham gânglios linfáticos positivos.⁷⁰⁸⁻⁷¹²

No caso de doentes com cancro do ovário avançado, alguns estudos prospektivos iniciais sugeriram que a linfadenectomia sistemática melhorava a sobrevida.^{713,714} Um ensaio aleatório internacional inicial em doentes com cancro epitelial do ovário em estádio IIIB-IV (citorreduzido de forma ótima) concluiu que a linfadenectomia sistemática melhorou a PFS em comparação com a ressecção apenas de nódulos volumosos, embora a OS não tenha melhorado, os tempos operatórios tenham sido mais longos e mais doentes tenham necessitado de transfusões de sangue.⁷¹⁵ Um estudo aleatório de doentes com doença em estádio IA-IV submetidas a cirurgia de segunda observação concluiu que, embora a linfadenectomia

sistemática tenha aumentado a deteção de metástases nodais em comparação com a ressecção apenas de nódulos volumosos (nódulos positivos encontrados em 24% vs. 13%; $P = 0,02$), tal não se traduziu numa melhoria da PFS ou OS em toda a população ou em subpopulações com base no estádio ou na extensão da ressecção.⁷¹⁶ Tal como outros estudos, a linfadenectomia sistemática foi associada a tempos operatórios mais longos, a mais perdas de sangue e transfusões e a períodos de internamento hospitalar mais longos.⁷¹⁶ Mais recentemente, um ensaio aleatório em grande escala (LION, NCT00712218) concluiu que, em doentes com cancro do ovário nos estádios IIIB-IV que tinham uma ressecção macroscopicamente completa e nódulos normais antes e durante a cirurgia, a linfadenectomia não melhorava a PFS ou a OS e estava associada a um aumento das taxas de complicações pós-operatórias graves e de mortalidade dentro de 60 dias após a cirurgia.⁷¹⁷ No entanto, as meta-análises que incluíram dados de estudos retrospectivos e observacionais concluíram que a linfadenectomia sistemática melhora a OS em doentes com doença avançada, apesar de não melhorar a PFS.^{706,707,718-720}

Recomenda-se a dissecção dos gânglios linfáticos pélvicos e para-aórticos para as doentes com doença confinada aos ovários afetados ou à pélvis e para as doentes com doença mais extensa que tenham nódulos tumorais fora da pélvis com 2 cm ou menos (presumível estádio IIIB). A dissecção dos gânglios linfáticos para-aórticos deve ser efetuada através da remoção do tecido nodal da veia cava e da aorta bilateralmente, pelo menos até ao nível da artéria mesentérica inferior e, de preferência, até ao nível dos vasos renais. O método preferido para dissecar os gânglios linfáticos pélvicos é a remoção dos gânglios linfáticos suprajacentes e ântero-laterais ao vaso ilíaco comum, suprajacentes e mediais ao vaso ilíaco externo, suprajacentes e mediais aos vasos hipogástricos e da fossa obturadora, pelo menos anteriormente ao nervo obturador.⁵⁴¹



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Para quem sofre de doença mais extensa fora da pélvis (nódulos >2 cm), os nódulos suspeitos e/ou aumentados devem ser ressecados, se possível.^{715,721} A dissecção sistemática de gânglios linfáticos e a ressecção de gânglios clinicamente negativos não são necessárias para estas doentes, porque os resultados não alteram o estadiamento e o procedimento não parece ter impacto na OS, com base nos resultados de ensaios aleatórios (descritos acima).⁷¹⁵⁻⁷¹⁷

Alguns cirurgiões classificam a citorredução com base no número de procedimentos. Os procedimentos que podem ser considerados para uma citorredução cirúrgica ótima (em todos os estádios) incluem: ressecção intestinal e/ou apendicectomia, remoção do diafragma ou de outras superfícies peritoneais, esplenectomia, cistectomia parcial e/ou ureteroneocistostomia, hepatectomia parcial, gastrectomia parcial, colecistectomia e/ou pancreatectomia distal.^{690,695,722}

Recomenda-se a ressecção extensa das metástases abdominais superiores como parte da citorredução para as doentes que podem tolerar esta cirurgia, uma vez que está associada a uma melhor PFS e OS.^{690,695}

As doentes selecionadas com doença residual de baixo volume após citorredução cirúrgica para cancro epitelial invasivo do ovário ou peritoneal em estádio II ou III são potenciais candidatas à terapia IP.^{723,724} Nestas doentes, deve ser considerada a inserção de um cateter IP com a cirurgia inicial.⁵⁸⁸

Considerações cirúrgicas sobre tumores mucinosos

Uma vez que os tumores mucinosos invasivos primários do ovário são pouco frequentes, é importante estabelecer o local primário em doentes com estes tumores. Assim, o trato GI superior e inferior deve ser cuidadosamente avaliado para excluir um cancro primário GI oculto com metástases ováricas e só é necessário realizar uma apendicectomia em doentes com uma neoplasia mucinosa do ovário suspeita ou confirmada

se esta parecer anormal.⁷²⁵⁻⁷²⁷ Um apêndice normal não requer ressecção cirúrgica neste contexto.

Considerações cirúrgicas sobre os tumores epiteliais limítrofes (LMP) do ovário

Embora alguns dados demonstrem um aumento do estádio com a linfadenectomia, outros dados demonstram que a linfadenectomia não afeta a OS.⁷²⁸⁻⁷³⁵ No entanto, a omentectomia e as biópsias múltiplas do peritoneu (os locais mais comuns de implantes peritoneais) podem levar as doentes a um estádio mais avançado e afetar o prognóstico,^{734,736-741} embora alguns estudos retrospectivos não tenham encontrado associação ao prognóstico.^{729,742-744}

Procedimentos cirúrgicos paliativos auxiliares

As doentes que apresentam sintomas podem beneficiar de procedimentos paliativos auxiliares realizados durante a cirurgia citorredutora primária ou secundária. As decisões sobre a utilização de procedimentos auxiliares devem ser tomadas em conjunto com um cirurgião oncológico ginecológico ou um profissional familiarizado com os padrões de recorrência do cancro do ovário. Os procedimentos cirúrgicos paliativos que podem ser apropriados em doentes selecionadas incluem a paracentese ou a inserção de um cateter peritoneal permanente, a toracocentese, a pleurodese, a toracoscopia videoassistida ou a inserção de um cateter pleural, a nefrostomia ou a utilização de stents uretrais, a sonda de gastrostomia, os stents intestinais ou o alívio cirúrgico da obstrução intestinal.

Análise de peças cirúrgicas

Tal como descrito na secção intitulada *Diagnóstico, patologia e estadiamento*, as peças cirúrgicas devem ser submetidas a uma avaliação patológica para determinar/confirmar o diagnóstico, determinar o subtipo histológico e determinar o estádio. Os testes moleculares também são

adequados para a maioria das doentes; consulte a secção *Testes moleculares* acima para recomendações pormenorizadas.

Tratamento primário para doentes encaminhadas com diagnósticos por meio de cirurgia anterior

Para as doentes encaminhadas com cancro do ovário recentemente diagnosticado após uma intervenção cirúrgica recente, o tratamento primário depende dos resultados observados durante os exames complementares de diagnóstico e a avaliação efetuados por um oncologista ginecológico, incluindo o tipo de cancro, o estádio aparente e a extensão da doença residual. Para as pessoas com cancro epitelial e sem evidência de doença residual nos exames, não é necessário um estadiamento cirúrgico adicional se for planeada quimioterapia adjuvante.

Para subtipos selecionados, a observação é uma alternativa à quimioterapia adjuvante em doentes com estádio IA/IB (Tabela 2). Para as doentes com estes subtipos e presumível estádio IA/IB (e sem evidência de doença residual), o estadiamento cirúrgico pode ser considerado se a doente for candidata a observação ou a um número reduzido de ciclos de quimioterapia adjuvante. Nestes casos, a observação após o estadiamento cirúrgico completo é uma opção, desde que os resultados confirmem a doença em estádio IA/IB. No entanto, se o estadiamento cirúrgico indicar uma doença em estádio mais avançado, é normalmente recomendada quimioterapia adjuvante, dependendo do tipo específico de cancro. Em alguns casos com presumível estádio IA-IC e sem sinais de doença residual detetados pelos exames complementares de diagnóstico, as doentes podem optar por um estadiamento cirúrgico para confirmar se são elegíveis para uma terapia de manutenção após quimioterapia adjuvante. Conforme discutido abaixo, as opções de manutenção com bevacizumab e inibidores de PARP só são recomendadas para doentes com doença nos estádios II-IV, pelo que as doentes com doença presumivelmente nos estádios IA-IC podem estar particularmente interessadas no estadiamento cirúrgico para determinar

se devem ser estadiadas e, por conseguinte, elegíveis e/ou necessitar de terapia de manutenção.

Para as doentes com cancro epitelial e evidência de doença residual nos exames complementares de diagnóstico, recomenda-se a cirurgia citorreductora do tumor se a doença residual parecer ressecável. Após a cirurgia citorreductora, as recomendações de tratamento adjuvante dependem do tipo e do estádio do cancro. Se a doença residual parecer irressecável, as doentes devem ser tratadas com NACT e IDS, podendo ser considerada a quimioterapia adjuvante pós-operatória (ver as secções *Quimioterapia neoadjuvante* e *Cirurgia de citorredução intervalada*).

Tratamento após cirurgia primária

Nas NCCN Guidelines for Ovarian Cancer, a terapia adjuvante é definida como medicamentos ou outras formas de tratamento suplementar após a cirurgia de cancro, com o objetivo de diminuir o risco de recorrência da doença ou de tratar primariamente a doença residual, quer macroscópica quer microscópica, após a citorredução cirúrgica. A maioria das doentes com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário deve receber quimioterapia sistémica adjuvante após a cirurgia primária. A observação pós-operatória é uma opção para doentes selecionadas com doença em estádio I, dependendo do tipo histológico do cancro e do subestádio, conforme apresentado na Tabela 2. A observação é considerada uma opção nestes grupos selecionados de doentes em estádio I, quer porque a sobrevida é superior a 90% com o tratamento cirúrgico isolado, quer porque, no caso de doença de baixo risco em determinados tipos de cancro, não foi demonstrado que a quimioterapia adjuvante proporcione um benefício clínico claro em comparação com a observação isolada para as doentes que tiveram um estadiamento cirúrgico completo.⁷⁴⁵⁻⁷⁵¹ Além disso, a observação pós-operatória só deve ser geralmente considerada para as doentes que tenham sido submetidas a ressecção de toda a doença e a um



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

estadiamento cirúrgico completo, para excluir a possibilidade de doença clinicamente oculta que resultaria num estadiamento superior. Para alguns dos tipos de cancro epitelial menos comuns (por exemplo, mucinoso, endometrioide de grau 1, seroso de baixo grau), o benefício da terapia sistémica adjuvante não foi demonstrado e a observação é uma opção (Tabela 2). Se a análise de uma biópsia ou de uma peça cirúrgica revelar um tipo de cancro não epitelial, como tumores estromais do cordão sexual ou de células germinativas, a doente deve ser tratada de acordo com vias separadas específicas para os cancros não epiteliais (ver *Cancros do ovário menos comuns: tumores estromais do cordão sexual malignos e tumores de células germinativas malignos* no algoritmo). Consulte as secções abaixo sobre estes tipos de cancro menos comuns.

Foi testada uma grande variedade de regimes e abordagens em ensaios aleatórios prospetivos como terapia pós-operatória para doentes com cancro do ovário recentemente diagnosticado. A maioria destes regimes incluiu quimioterapia intravenosa (IV), mas também foi testada a administração IP de quimioterapia, assim como os agentes-alvo e os medicamentos de outras classes. Ensaios recentes demonstraram que a terapia de manutenção após a quimioterapia à base de platina pós-operatória pode ter um impacto positivo na PFS em doentes com doença avançada, pelo que a integração da terapia de manutenção como parte do tratamento pós-operatório está a aumentar em termos de prevalência e importância.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ A seleção do tratamento pós-operatório

imediatamente deve ser esclarecida pelos critérios de elegibilidade para a terapia de manutenção. Este assunto é abordado com mais pormenor na secção intitulada *Opções após a quimioterapia de primeira linha*.

Com base nos resultados de ensaios aleatórios de fase III, as NCCN Guidelines incluem várias opções para o tratamento pós-operatório (no prazo de 6 semanas) em doentes com cancros epiteliais avançados: quimioterapia IV à base de platina, quimioterapia IV/IP à base de platina e quimioterapia IP à base de platina mais bevacizumab, conforme descrito na Tabela 3. As opções específicas e os dados de apoio para cada uma destas categorias de tratamento são descritos com mais pormenor nas secções seguintes. Para a doença de estádio I, os dados são mais limitados e, embora as NCCN Guidelines incluam algumas opções de quimioterapia IV à base de platina, a quimioterapia IP/IV e a utilização de bevacizumab não são abordagens recomendadas para a doença de estádio I (Tabela 2). As opções específicas para a doença de estádio I são também discutidas numa secção subsequente. Para determinados tipos de cancro mais raros, existem outras opções de tratamento adjuvante recomendadas, incluindo opções de quimioterapia adicionais, regimes de quimioterapia/bevacizumab (apenas nos estádios II-IV) e terapias hormonais (Tabela 2 e Tabela 3). Mais informações sobre estas opções podem ser obtidas em secções subsequentes para LCOC específicos.

Tabela 2: Opções de gestão recomendadas pela NCCN após cirurgia primária prévia para doença de estádio I, tipos de cancro epitelial

Tipo de cancro	Estadiamento patológico ^a	Opções recomendadas (categoria 2A, exceto indicação em contrário)		
		Observação	Quimioterapia à base de platina IV padrão ^b	Outra terapia sistémica adjuvante
Carcinoma seroso de alto grau	Estádio IA/B/C	--	Sim	--
Endometrioide de grau 2	Estádio IA/IB	Sim	Sim	--
Endometrioide de grau 3	Estádio IA/B/C	--	Sim	--
Carcinossarcoma	Estádio IA/B/C	--	Sim	Carboplatina/ifosfamida Cisplatina/ifosfamida

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

				Paclitaxel/ifosfamida (categoria 2B)
Carcinoma de células claras	Estádio IA	Sim	Sim	--
Carcinoma de células claras	Estádio IB/IC	--	Sim	--
Carcinoma mucinoso	Estádio IA/IB	Sim	--	--
Carcinoma mucinoso	Estádio IC	Sim	Sim	5-FU/leucovorina/oxaliplatina Capecitabina/oxaliplatina
Endometriode de grau 1	Estádio IA/IB	Sim	--	--
Endometriode de grau 1	Estádio IC	Sim (categoria 2B)	Sim	Terapia hormonal (categoria 2B) ^c
Carcinoma seroso de baixo grau	Estádio IA/IB	Sim	--	--
Carcinoma seroso de baixo grau	Estádio IC	Sim (categoria 2B)	Sim	Terapia hormonal (categoria 2B) ^c

--, não recomendado; FU, fluorouracilo; IV, intravenoso

^a Estágio confirmado por um procedimento de estadiamento cirúrgico completo e análise patológica.

^b As opções de regimes para todos os tipos de cancro incluem Paclitaxel 175/carboplatina, Docetaxel/carboplatina, Carboplatina/doxorrubicina lipossomal, conforme apresentado na Tabela 8. Não incluindo opções para pessoas com mais de 70 anos de idade, com uma pontuação de desempenho fraca ou com comorbidades.

^c As opções de terapia hormonal incluem inibidores da aromatase [anastrozol, letrozol, exemestano], acetato de leuprorelin ou tamoxifeno.

Tabela 3. Opções de gestão recomendadas pela NCCN após cirurgia primária prévia para os estádios II-IV^a

Tipo de cancro	Opções recomendadas (categoria 2A, exceto indicação em contrário)	
	Quimioterapia à base de platina IV padrão ± bevacizumab ^b	Outros
Seroso de alto grau	Sim	IP/IV paclitaxel/cisplatina (otimamente citorreduzido apenas no estádio III)
Endometriode de grau 2/3	Sim	IP/IV paclitaxel/cisplatina (otimamente citorreduzido apenas no estádio III)
Carcinossarcoma	Sim	IP/IV paclitaxel/cisplatina (otimamente citorreduzido apenas no estádio III) Carboplatina/ifosfamida Cisplatina/ifosfamida Paclitaxel/ifosfamida (categoria 2B)
Carcinoma de células claras	Sim	IP/IV paclitaxel/cisplatina (otimamente citorreduzido apenas no estádio III)
Carcinoma mucinoso	Sim	5-FU/leucovorina/oxaliplatina ± bevacizumab (categoria 2B para bevacizumab) Capecitabina/oxaliplatina ± bevacizumab (categoria 2B para bevacizumab)
Seroso de baixo grau	Sim	Terapia hormonal (inibidores da aromatase [anastrozol, letrozol, exemestano], acetato de leuprorelin, tamoxifeno) (categoria 2B)
Endometriode de grau 1	Sim	Terapia hormonal (inibidores da aromatase [anastrozol, letrozol, exemestano], acetato de leuprorelin, tamoxifeno) (categoria 2B)

FU, fluorouracilo; IP, intraperitoneal; IV, intravenoso.

^a Não incluindo opções para pessoas com mais de 70 anos de idade, com uma pontuação de desempenho fraca ou com comorbidades.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

^b Paclitaxel 175/carboplatina, Paclitaxel semanal/carboplatina semanal, Docetaxel/carboplatina, Carboplatina/doxorrubicina lipossomal, Paclitaxel semanal/carboplatina a cada 3 semanas (q3semanas), Paclitaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção (ICON-7 e GOG-218), conforme apresentado na Tabela 4 e na Tabela 11.

Para todas as doentes, os objetivos da terapia pós-operatória e as considerações sobre a seleção e gestão durante a terapia devem ser discutidos antes do início da terapia. Tal como para todos os aspectos do seu diagnóstico e tratamento do cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal, as doentes devem ser incentivadas a participar em ensaios clínicos. Foram propostos ensaios de quimiosensibilidade/resistência e/ou outros biomarcadores para informar decisões relacionadas com a futura quimioterapia em situações em que existem múltiplas opções de quimioterapia equivalentes disponíveis, mas o atual nível de evidência não é suficiente para suplantar a quimioterapia padrão (categoria 3). Antes de se recomendar a quimioterapia, devem ser cumpridos os requisitos relativos à função orgânica adequada e ao estado de desempenho.

Durante a terapia medicamentosa, as doentes devem ser observadas de perto e tratadas para detetar eventuais complicações. Devem ser monitorizadas análises químicas do sangue adequadas. Devem ser efetuadas reduções de dose e modificações da quimioterapia adequadas, dependendo das toxicidades verificadas e dos objetivos da terapia. Deve ser considerado o arrefecimento do couro cabeludo para reduzir a incidência de alopecia nas doentes que recebem quimioterapia com elevadas taxas de alopecia.⁷⁵⁶

Opções para quimioterapia IV

A comparação de regimes de quimioterapia IV para o tratamento pós-operatório de cancro do ovário recentemente diagnosticado tem sido objeto de muitos ensaios aleatórios prospectivos. A maioria destes ensaios não conseguiu demonstrar diferenças significativas entre os regimes nos resultados de eficácia (por exemplo, PFS, OS), mas muitos demonstraram diferenças no perfil de toxicidade, na capacidade de completar a terapia planeada e na QdV. Por este motivo, as NCCN Guidelines incluem uma série de opções recomendadas para a quimioterapia IV pós-operatória em doentes com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recentemente diagnosticado. As opções recomendadas pela NCCN para a quimioterapia IV à base de platina para tratar a doença epitelial em estádio II-IV estão resumidas na Tabela 4, juntamente com a lista de ensaios que testaram estes regimes (última coluna). A Tabela 5, a Tabela 6 e a Tabela 7 resumem os resultados de ensaios aleatórios que testaram estes regimes recomendados. O regime mais frequentemente utilizado, paclitaxel 175/carboplatina, foi considerado a quimioterapia pós-operatória padrão para o cancro do ovário durante muitos anos, pelo que existem muitos estudos em que o mesmo foi testado (Tabela 5, Tabela 6 e Tabela 7). A história que sustenta estas opções é resumida a seguir.

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 4. Quimioterapia IV: Opções recomendadas pela NCCN para o estádio II-IV, todos os tipos de cancro epitelial^{a,b}

Nome abreviado do regime	Dosagem detalhada por ciclo ^c	Duração do ciclo, semanas	N.º de ciclos	Categoria ^d	Categoria de preferência	Ensaios aleatórios
Paclitaxel 175/ carboplatina	Paclitaxel 175 mg/m ² IV durante 3 horas seguido de AUC de carboplatina 5–6 ^e IV durante 30-60 minutos no Dia 1	3	6	2A	Preferencial	Ver Tabelas 5 e 6
Paclitaxel semanal/ carboplatina semanal	Paclitaxel 60 mg/m ² IV durante 1 hora seguido de AUC de carboplatina 2 IV durante 30 minutos, semanalmente	3	6 (18 semanas)	2A	Outra recomendada	MITO-7 ⁷⁵⁷ ICON8 ^{758,759}
Paclitaxel semanal/ carboplatina q3semanas	Paclitaxel em dose densa, 80 mg/m ² IV durante 1 hora nos dias 1, 8 e 15, seguido de AUC de carboplatina 5–6 ^e IV durante 30-60 minutos no Dia 1	3	6	2A	Outra recomendada	ICON8 ^{758,759} JGOG-3016 ⁷⁶⁰⁻⁷⁶² GOG-0262 ⁷⁶³
Carboplatina/ doxorrubicina lipossomal	AUC de carboplatina 5 IV durante 30-60 minutos + doxorrubicina lipossomal peguilada 30 mg/m ² IV durante 1 hora ^f	4	6	2A	Outra recomendada	MITO-2 ⁷⁶⁴
Docetaxel/ carboplatina	Docetaxel 60-75 mg/m ² IV durante 1 hora seguido de AUC de carboplatina 5-6 IV durante 30-60 minutos no Dia 1	3	6	2A	Outra recomendada	SCOTROC1 ⁷⁶⁵

AUC, área sob a curva; IV, intravenoso; q3semanas, a cada 3 semanas.

^a Inclui carcinoma seroso de alto grau, endometrioide de grau 2/3, de células claras; estádio IC apenas para mucinoso, seroso de baixo grau e endometrioide de grau 1.

^b Estas opções destinam-se principalmente a doentes com ≤70 anos, com bom estado de desempenho e sem comorbidades. Para as doentes com mais de 70 anos, com uma pontuação de desempenho fraca ou com comorbidades, consulte as opções de tratamento alternativas discutidas na secção intitulada *Opções para doentes com mais de 70 anos, com comorbidades ou com uma pontuação de desempenho fraca*.

^c Os tempos de infusão podem ter de ser ajustados para doentes com reações de hipersensibilidade anteriores. Consulte *Gestão de reações a medicamentos* no algoritmo.

^d Categoria de evidência e consenso da NCCN.

^e Note-se que a dosagem de carboplatina pode ser revista com base em alterações na metodologia da creatinina sérica (ver declaração da FDA sobre a dosagem de carboplatina). A AUC de 5 a 6 para a carboplatina reflete o tratamento contemporâneo.

^f Para o primeiro ciclo de doxorrubicina lipossomal peguilada, infundir a 1 mg/min e certificar-se de que a doente não apresenta qualquer reação.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 5. Quimioterapia IV: Ensaios aleatórios que comparam paclitaxel 175/carboplatina^a com outras combinações de dupletos^b

Ensaios	Estádios	N ^c	Terapia sistémica de primeira linha ^d			Eficácia ^e	Segurança/QdV ^f
			Dosagem por ciclo	Duração do ciclo, semanas	N.º de ciclos		
RCT holandês/dinamarquês ^{766,767}	IIB-IV	208	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + cisplatina 75 mg/m ² D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mais náuseas, vômitos, neurotoxicidade periférica Menos granulocitopenia e trombocitopenia
GOG-158 ^{f, 768}	III	792	Paclitaxel 135 mg/m ² D1 + cisplatina 75 mg/m ² D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mais toxicidade GI, renal e metabólica; Menos trombocitopenia
AGO-OVAR-3 ⁷⁶⁹⁻⁷⁷¹	IIB-IV	798	Paclitaxel 185 mg/m ² D1 ^g + cisplatina 75 mg/m ² D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mais náuseas/vômitos, perda de apetite, fadiga e neurotoxicidade Menos toxicidade hematológica Agravamento da QdV global, funcionamento físico, funcionamento do papel, funcionamento cognitivo
ChiCTR-TRC-11001333 ⁷⁷²	II-IV	182	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + nedaplatina 80 mg/m ² D1	3	6	ITT: NS Estádio III-IV: melhor PFS ($P = 0,02$); NS OS	<ul style="list-style-type: none"> Menos leucopenia de grau 3-4

D, dia (do ciclo); GI, gastrointestinal; ITT, população com intenção de tratar; NS, sem diferença significativa entre os braços; QdV, qualidade de vida; RCT, ensaio controlado aleatório.

^a Cada um dos ensaios utilizou o seguinte regime como comparador: Paclitaxel 175 mg/m² + AUC de carboplatina 5-6, ambos D1, a cada 3 semanas (q3semanas) x 6 ciclos.

^b Dupletos não recomendados nas NCCN Guidelines.

^c N indica o número total de doentes aleatorizados, incluindo as do braço de controlo Paclitaxel 175/carboplatina.

^d Regime de ensaio comparado com Paclitaxel 175/carboplatina.

^e Resultados de eficácia comparados com Paclitaxel 175/carboplatina; NS indica que não há diferença significativa entre os regimes quanto a PFS e/ou OS.

^f Toxicidade ou QdV comparada com Paclitaxel 175/carboplatina.

Tabela 6. Quimioterapia IV: Ensaios aleatórios que comparam paclitaxel 175/carboplatina^a com combinações de tripletos/quartetos

Ensaios	Estádios	N ^b	Terapia sistémica de primeira linha ^c			Eficácia ^d	Segurança/QdV ^e	
			Dosagem por ciclo		Duração do ciclo, semanas			
ICON3 ⁷⁷³	IC-IV	653	Ciclofosfamida 500 mg/m ² D1 + doxorrubicina 50 mg/m ² D1 + cisplatina 50 mg/m ² D1		3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mais náuseas/vômitos, febre Menos neuropatia sensorial

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Ensaio	Estádio	N ^b	Terapia sistémica de primeira linha ^c			Eficácia ^d	Segurança/QdV ^e
			Dosagem por ciclo	Duração do ciclo, semanas	N.º de ciclos		
HeCOG RCT ⁷⁷⁴	IIC-IV	247	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + AUC de carboplatina 7 D1 ciclos 1, 3, 5 ^h + cisplatina a 75 mg/m ² D1 ciclos 2, 4, 6	3	6	NS	• Náuseas/vómitos mais graves
AGO-OCSG RCT ⁷⁷⁵	IIB-IV	1282	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + AUC de carboplatina 5 D1 + epirrubicina 60 mg/m ² D1	3	6	NS	• Mais náuseas/vómitos, mucosite, infecções e toxicidades hematológicas de grau 3-4 • Pior QdV
NCT00102375 ⁷⁷⁶	IIB-IV	1308	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 ciclos 1-6 + AUC de carboplatina 5 D1 ciclos 1-6 + topotecano 1,25 mg/m ² D1-5 ciclos 7-10	3	≤10	NS	• Mais toxicidades hematológicas de grau 3-4 e infecções de grau 3-4
GOG-0182-ICON5 ^{777,778}	III-IV	4312	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + AUC de carboplatina 5 D1 + gemcitabina 800 mg/m ² D1	3	8 ⁱ	NS	• Mais neutropenia, trombocitopenia, anemia, febre/infeção, toxicidade hepática, neuropatia periférica, toxicidade GI
			Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + AUC de carboplatina 5 D1 + doxorrubicina lipossomal peguilada 30 mg/m ² D1 ciclos 1, 3, 5, 7	3	8 ⁱ	NS	• Mais neutropenia, trombocitopenia, anemia, febre/infeção, toxicidade GI
			Paclitaxel 175 mg/m ² D1 ciclos 5-8 + AUC de carboplatina 5 D3 ciclos 1-4, AUC 6 D1 ciclos 5-8 + topotecano 1,25 mg/m ² /d D1-3 ciclos 1-4	3	8 ⁱ	NS	• Mais anemia, toxicidade hepática • Menos neuropatia periférica
			Paclitaxel 175 mg/m ² D1 ciclos 5-8 + AUC de carboplatina 6 D8 ciclos 1-4, D1 ciclos 5-8 + gemcitabina 1000 mg/m ² /d D1,8 ciclos 1-4	3	8 ⁱ	NS	• Mais trombocitopenia, anemia, toxicidade hepática, toxicidade pulmonar • Menos neuropatia periférica
Bolis et al, 2010 ⁷⁷⁹	III-IV	326	Topotecano 1,0 mg/m ² D1-3 + paclitaxel 175 mg/m ² D3 + AUC de carboplatina 5 D3	3	6	NS	• Mais fadiga, anemia, leucopenia, neutropenia
du Bois et al, 2010 ⁷⁸⁰	I-IV	1742	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + AUC de carboplatina 5 D1 + gemcitabina 800 mg/m ² D1, D8	3	6	Pior PFS ($P=0,0044$) NS OS	• Mais toxicidade hematológica de grau 3-4, fadiga • Pior QdV
OV-16/ EORTC-55012/ GEICO-0101 ⁷⁸¹	IIB-IV	819	Cisplatina 50 mg/m ² D1 ciclos 1-4 + topotecano 0,75 mg/m ² D 1-5 ciclos 1-4 + paclitaxel 175 mg/m ² D1 ciclos 5-8 + AUC de carboplatina 5 D1 ciclos 5-8	3	8 ^j	NS	• Mais toxicidades hematológicas, episódios tromboembólicos, náuseas, vômitos e hospitalizações • Menos efeitos neurosensoriais e reações alérgicas

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Ensaio	Estádio	N ^b	Terapia sistémica de primeira linha ^c			Eficácia ^d	Segurança/QdV ^e
			Dosagem por ciclo	Duração do ciclo, semanas	N.º de ciclos		
NSGO, EORTC GCG e NCIC CTG ⁷⁸²	IIB-IV	887	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + AUC de carboplatina 5 D1 + epirrubicina 75 mg/m ²	3	6-9	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mais anemia, neutropenia febril, utilização de G-SCF, náuseas, vômitos, mucosite Menos reações alérgicas, artralgia, mialgia Pior QdV

AUC, área sob a curva; D, dia (do ciclo); NS, sem diferença significativa entre os braços; QdV, qualidade de vida.

^a Cada um dos ensaios utilizou o seguinte regime como comparador: Paclitaxel 175 mg/m² + AUC de carboplatina 5-6, ambos D1, a cada 3 semanas (q3semanas) x 6 ciclos.

^b N indica o número total de doentes aleatorizadas, incluindo as do braço de controlo Paclitaxel 175/carboplatina.

^c Regime de ensaio comparado com Paclitaxel 175/carboplatina

^d Resultados de eficácia comparados com Paclitaxel 175/carboplatina; NS indica que não há diferença significativa entre os regimes quanto a PFS e/ou OS.

^e Toxicidade ou QdV comparada com Paclitaxel 175/carboplatina.

^f A dosagem de carboplatina no braço de controlo de GOG-158 foi de AUC 7,5 (em vez de AUC 5-6).

^g A dosagem de paclitaxel no braço de controlo de AGO-OVAR-3 foi de 185 mg/m² (em vez de 175 mg/m²).

^h A dosagem de carboplatina no braço de controlo de HeCOG foi de AUC 7 (em vez de AUC 5-6).

ⁱ No GOG-0182-ICON5, foram também utilizados 8 ciclos para o braço de controlo de carboplatina/paclitaxel.

^j No OV-16, foram também utilizados 8 ciclos para o braço de controlo de paclitaxel/carboplatina.

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 7. Quimioterapia IV: Ensaios aleatórios que comparam paclitaxel 175/carboplatina^a com outros regimes recomendados

Ensaios	Estádios	N ^b	Terapia sistémica de primeira linha ^c			Eficácia ^d HR [IC de 95%]	Segurança/QdV ^e
			Dosagem por ciclo	Duração do ciclo, semanas	N.º de ciclos		
ICON3 ⁷⁷³	IC-IV	943	AUC de carboplatina $\geq 5^f$ D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Menos alopecia de grau 3-4, febre de grau 3-4, neuropatia sensorial de grau 2-3, neuropatia motora de grau 3-4
SCOTROC1 ⁷⁶⁵	IC-IV	1077	Docetaxel 75 mg/m ² D1 + AUC de carboplatina 5 D1	3	6 ^g	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mais GI, edema periférico, reações alérgicas, alterações nas unhas Menos toxicidade neurosensorial e neuromotora, artralgia, alopecia, dor abdominal QdV: NS global
MITO-2 NCT00326456 ⁷⁶⁴	IC-IV	820	AUC de carboplatina 5 D1 + doxorrubicina lipossomal peguilada 30 mg/m ² D1	3	3-6 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mais anemia, trombocitopenia, toxicidade cutânea, estomatite Menos neuropatia, alopecia, diarreia QdV: menos diarreia após 3 ciclos e perda de apetite após 3 ciclos
MITO-7 NCT00660842 ⁷⁵⁷	IC-IV	822	Paclitaxel 60 mg/m ² D1, D8, D15 + AUC de carboplatina 2 D1, D8, D15	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mais toxicidade pulmonar Menos neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, neuropatia, queda de cabelo, vômitos Melhor QdV
JOGG-3016 NCT00226915 ^{760,761}	II-IV	637	Paclitaxel 80 mg/m ² D1, 8, 15 ^h + AUC de carboplatina 6 D1	3	6	Melhor PFS: 0,76 [0,62-0,91]; P=0,0037 Melhor OS: 0,79, [0,63-0,99]; P=0,039	<ul style="list-style-type: none"> Mais anemia de grau 3-4 QdV global NS; pior QdV na subescala FACT-T
GOG-0262 NCT01167712 ⁷⁶³	II-IV	112	Paclitaxel 80 mg/m ² D1, 8, 15 + AUC de carboplatina 6 D1	3	6	Melhor PFS: 0,62 [0,40-0,95]; P=0,03	<ul style="list-style-type: none"> Mais anemia e neuropatia sensorial Menos neutropenia Pior QdV no FACT-O TOI
		580	Paclitaxel 80 mg/m ² D1, 8, 15 + AUC de carboplatina 6 D1 + bevacizumab 15 m/kg D1 ciclos 2-6 ^j	3	6	NS	
ICON8 NCT01654146 ^{758,759}	IC-IV	1566	Paclitaxel IV 80 mg/m ² D1, D8, D15 + carboplatina IV AUC 5-6 D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mais AE de grau 3-4, incluindo neutropenia não complicada, anemia Pior QdV global
			Paclitaxel IV 80 mg/m ² D1, D8, D15 + carboplatina IV AUC 2 D1, D8, D15	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mais AE de grau 3-4, incluindo neutropenia não complicada, reação de hipersensibilidade à carboplatina Pior QdV global



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

AE, evento adverso; AUC, área sob a curva; D, dia (do ciclo); NS, sem diferença significativa entre os braços; QdV, qualidade de vida.^a Salvo indicação em contrário, cada um dos ensaios listados utilizou o seguinte regime como comparador: Paclitaxel 175 mg/m² D1 + AUC de carboplatina 5-6 D1, a cada 3 semanas (q3semanas) x 6 ciclos.

^b N indica o número total de doentes aleatorizadas, incluindo as do braço de controlo Paclitaxel 175/carboplatina.

^c Regime comparado com Paclitaxel 175/carboplatina

^d Resultados de eficácia comparados com Paclitaxel 175/carboplatina; NS indica que não há diferença significativa entre os regimes quanto a PFS e/ou OS. A razão de risco (HR) com um intervalo de confiança (IC) de 95% e o valor P são fornecidos se forem estatisticamente significativos.

^e Toxicidade ou QdV comparada com o regime de paclitaxel 175/carboplatina.

^f Ambos os braços no ICON3 utilizaram AUC de carboplatina ≥ 5 .

^g No SCOTROC1, as doentes cuja doença respondeu após 6 ciclos foram autorizadas a continuar com carboplatina isolada durante mais 3 ciclos.

^h JGOG-3016, a dosagem de paclitaxel no braço de controlo foi de 180 mg/m² (em vez de 175 mg/m² como nos outros ensaios).

ⁱ Para as pessoas com boa resposta após 3 ciclos, o MITO-2 permitiu mais 3 ciclos.

^j No GOG-0262, nas doentes que optaram por receber bevacizumab e que estavam a ser submetidas a NACT (3 ciclos) + IDS + quimioterapia adjuvante (3 ciclos), foi administrado bevacizumab nos ciclos 2, 5 e 6.

Os resultados de vários ensaios iniciais sugeriram que os regimes que incluíam um agente de platina resultavam em melhores taxas de resposta e PFS (em comparação com outras opções de quimioterapia).^{783,784} Os ensaios subsequentes tiveram como objetivo determinar quais as combinações à base de platina mais eficazes e seguras.

Seleção de um agente de platina

Vários ensaios aleatórios compararam a carboplatina com a cisplatina, isoladamente ou em combinação com outros agentes (exemplos nas Tabelas 5 e 6).^{767-770,785-790} Todos estes ensaios demonstraram uma eficácia equivalente, mas diferenças nos perfis de toxicidade e na QdV. A cisplatina foi associada a taxas mais elevadas de neurotoxicidade, toxicidades GI (por exemplo, náuseas, vômitos), toxicidade renal, toxicidades metabólicas, anemia e alopecia, enquanto a carboplatina foi associada a taxas mais elevadas de trombocitopenia e granulocitopenia.^{767-770,785-790} O estudo AGO-OVAR-3 constatou que a QdV melhorou significativamente com carboplatina/paclitaxel comparativamente a cisplatina/paclitaxel, tanto nas métricas globais de QdV como em várias subescalas.^{769,770} Vários estudos aleatórios testaram a alternância de carboplatina e cisplatina em ciclos alternados, mas concluíram que a eficácia era semelhante e a toxicidade um pouco pior do

que a utilização de carboplatina em todos os ciclos.^{774,790} Com base nos resultados de todos estes estudos, a carboplatina é o agente de platina recomendado para a quimioterapia IV pós-operatória em doentes com cancros do ovário, da trompa de Falópio e peritoneais primários recentemente diagnosticados.

Seleção de um agente que não seja de platina (para utilização em combinação com um agente de platina)

Muitos agentes de quimioterapia diferentes foram testados em combinação com agentes de platina como opções para a quimioterapia IV no cancro do ovário recentemente diagnosticado. Ensaio aleatório em grande escala compararam várias combinações de dupletos, tripletos e quartetos à base de platina com ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, topotecano, doxorrubicina, epirubicina, gemcitabina, topotecano e melfalano.^{764,765,773,775-777,779-782,791-797} Os ensaios que compararam os dupletos à base de platina com ciclofosfamida versus paclitaxel demonstraram que o paclitaxel estava associado a uma taxa de resposta, PFS e OS significativamente melhores.⁷⁹¹⁻⁷⁹³ Assim, dá-se preferência a paclitaxel face a ciclofosfamida para a terapia combinada à base de platina na primeira linha. Com base nos resultados de ensaios aleatórios que demonstraram uma melhor segurança e QdV com



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

carboplatina/paclitaxel versus cisplatina/paclitaxel (Tabela 5),⁷⁶⁷⁻⁷⁷⁰ carboplatina/paclitaxel tornou-se na opção de terapia combinada "padrão" para a quimioterapia IV pós-operatória de primeira linha em doentes com cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário. A maioria dos ensaios subsequentes utilizou este duplo, normalmente paclitaxel 175 mg/m² mais AUC de carboplatina 5-6, administrado no dia 1 de um ciclo de 21 dias, como braço de controlo (ver exemplos na Tabela 5, Tabela 6 e Tabela 7). Este regime é também uma opção recomendada nas NCCN Guidelines (Tabela 4).

Dois outros dupletos à base de platina demonstraram uma eficácia semelhante à da carboplatina/paclitaxel, mas com perfis de segurança diferentes.^{764,765} O estudo SCOTROC1 concluiu que docetaxel/carboplatina resultou em PFS, OS e pontuações globais de QdV semelhantes às de paclitaxel/carboplatina, tendo sido associado a taxas mais baixas de neurotoxicidade, artralgia, mialgia, alopecia e dor abdominal, mas a taxas mais elevadas de outros eventos adversos (AE) (GI, edema periférico, reações alérgicas e alterações nas unhas [Tabela 7]).⁷⁶⁵ O ensaio MITO-2 concluiu que a doxorrubicina lipossomal peguilada/carboplatina estava associada a uma taxa de resposta mais elevada, mas a uma PFS e OS semelhantes às de paclitaxel/carboplatina (Tabela 7).⁷⁶⁴ A doxorrubicina lipossomal peguilada/carboplatina foi associada a taxas mais elevadas de determinadas toxicidades hematológicas, toxicidade cutânea e estomatite, mas a taxas mais baixas de neurotoxicidade e alopecia do que o controlo de paclitaxel/carboplatina.⁷⁶⁴ A QdV global e a maioria dos domínios funcionais e escalas de sintomas foram os mesmos em todos os braços de tratamento e a doxorrubicina lipossomal peguilada/carboplatina foi associada a piores pontuações para determinadas toxicidades comunicadas pelas doentes.⁷⁶⁴ Por conseguinte, este regime pode ser útil em doentes selecionadas com elevado risco de neurotoxicidade ou naquelas que gostariam de evitar a alopecia. Os regimes de

docetaxel/carboplatina e doxorrubicina lipossomal/carboplatina são opções recomendadas nas NCCN Guidelines (Tabela 4) e podem ser considerados para as doentes com risco elevado de neuropatia (por exemplo, doentes com diabetes).⁷⁹⁸

Os ensaios aleatórios que testaram os regimes de tripletos ou quartetos à base de platina concluíram que, em geral, estes não melhoraram a eficácia, mas estão associados a uma pior toxicidade quando comparados com os regimes de dupletos^{773,775-777,779-782} à base de platina ou com os regimes de platina de agente único.^{794,795} Os exemplos de regimes de tripletos e quartetos à base de platina que foram comparados com o regime padrão de paclitaxel/carboplatina encontram-se nas Tabelas 5 e 6. Um estudo demonstrou que a adição de gemcitabina a carboplatina/paclitaxel resultou, na verdade, numa pior PFS em comparação com carboplatina/paclitaxel isoladamente (Tabelas 5 e 6).⁷⁸⁰

Opcões de dosagem de carboplatina/paclitaxel

Tal como referido anteriormente, para o tratamento pós-operatório de primeira linha do cancro do ovário, a dose mais comumente utilizada para a terapia combinada de carboplatina/paclitaxel IV é paclitaxel 175 mg/m² + AUC de carboplatina 5-6, ambos administrados no dia 1 de um ciclo de 3 semanas. Conforme resumido na Tabela 7, vários estudos aleatórios compararam diferentes programas de dosagem para regimes de carboplatina IV e paclitaxel como terapia pós-operatória de primeira linha para o cancro do ovário.^{757-761,763,799,800} Três ensaios aleatórios diferentes (JGOG-3016, GOG-0262 e ICON8) testaram a dosagem semanal de paclitaxel em "dose densa" de 80 mg/m² combinada com a dosagem padrão de carboplatina (AUC 6, dia 1, a cada 3 semanas).^{758,760,761,763} Os resultados do JGOG-3016 demonstraram que este regime melhorou a PFS e a OS, o GOG-0262 demonstrou que este regime melhorou a PFS (no subconjunto de doentes que não estavam a receber bevacizumab concomitantemente) e o ICON8 não encontrou

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

melhorias significativas na PFS ou OS (Tabela 7). Todos os três ensaios relataram um aumento das taxas de neutropenia e sinais de pior QdV entre as doentes tratadas com o regime de dose densa.

Dois ensaios aleatórios (MITO-7 e ICON8) compararam a dosagem padrão de paclitaxel/carboplatina com paclitaxel semanal (60 ou 80 mg/m²) mais carboplatina semanal (AUC 2) e não encontraram diferenças significativas nos resultados de eficácia.⁷⁵⁷⁻⁷⁵⁹ O MITO-7, que testou 60 mg/m² de paclitaxel, apresentou taxas mais elevadas de toxicidade pulmonar, mas taxas mais baixas de neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, neuropatia, queda de cabelo e vômitos, assim como uma melhoria significativa da QdV.⁷⁵⁷ O ICON8, que testou 80 mg/m² de paclitaxel, apresentou taxas mais elevadas de neutropenia e reação de hipersensibilidade à carboplatina, além de uma pior QdV global em comparação com a dosagem padrão de carboplatina/paclitaxel.^{758,759} Com base nestes resultados, se for utilizado um regime semanal, o regime de paclitaxel semanal/carboplatina semanal com 60 mg/m² de paclitaxel é a opção recomendada (para a doença nos estádios II-IV; Tabela 4).

Opções para estádio I, tipos de cancro epitelial

A maioria das doentes apresentava doença em estádio III-IV em ensaios aleatórios que testaram a quimioterapia IV como tratamento pós-operatório

de primeira linha para o cancro do ovário. Os ensaios mais recentes permitiram doentes com doença em estádio II-IV, mas apenas alguns incluíram doentes com doença em estádio I selecionada (Tabela 5, Tabela 6 e Tabela 7). Por conseguinte, a lista de opções recomendadas é muito mais curta para as doentes com doença em estádio I, conforme resumido na Tabela 8, que também mostra os ensaios que testaram os regimes recomendados (última coluna). As doentes com doença de estádio I foram incluídas em ensaios aleatórios que compararam paclitaxel/carboplatina IV (dose padrão) com carboplatina de agente único (ICON3),⁷⁷³ docetaxel/carboplatina (SCOTROC1),⁷⁶⁵ doxorrubicina lipossomal peguilada/carboplatina (MITO-2),⁷⁶⁴ e paclitaxel semanal/carboplatina semanal (MITO-7 e ICON8).⁷⁵⁷⁻⁷⁵⁹ Destes, os três primeiros são opções recomendadas para a doença de estádio I em tipos de cancro epitelial. A administração semanal de paclitaxel/carboplatina é mais difícil do ponto de vista logístico e, por conseguinte, não é frequentemente utilizada no contexto da doença de estádio I, dado o menor risco de recorrência (em comparação com a doença mais avançada). As doentes com doença de estádio I também foram incluídas em alguns ensaios aleatórios que testaram regimes de tripletos ou quartetos,^{773,780,795,796} mas a toxicidade acrescida destes regimes, sem um impacto claro na eficácia, torna as opções inadequadas para o estádio I.

Tabela 8. Quimioterapia IV: Regimes recomendados para o estádio I, todos os tipos de cancro epitelial^{a, b}

Nome abreviado do regime	Dosagem detalhada por ciclo ^c	Duração do ciclo, semanas	N.º de ciclos	Categoria ^d	Categoria de preferência	Ensaios aleatórios
Paclitaxel 175/carboplatina	Paclitaxel 175 mg/m ² IV durante 3 horas seguido de AUC de carboplatina 5–6 ^e IV durante 30-60 minutos no Dia 1	3	Seroso de alto grau: 6 Todos os outros: 3	2A	Preferencial	ICON3 ⁷⁷³ GOG-157 ^{801,802} du Bois, 2010 ⁷⁸⁰ SCOTROC1 ⁷⁶⁵ MITO-2 ⁷⁶⁴ MITO-7 ⁷⁵⁷ ICON8 ^{758,759}

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Carboplatina/doxorrubicia lipossomal	AUC de carboplatina 5 IV durante 30-60 minutos + doxorrubicina lipossomal peguilada 30 mg/m ² IV durante 1 hora ^f	4	Seroso de alto grau: 6 Todos os outros: 3	2A	Outra recomendada	MITO-2 ⁷⁶⁴
Docetaxel/carboplatina	Docetaxel 60-75 mg/m ² IV durante 1 hora seguido de AUC de carboplatina 5-6 IV durante 30-60 minutos no Dia 1	3	Seroso de alto grau: 6 Todos os outros: 3	2A	Outra recomendada	SCOTROC1 ⁷⁶⁵

AUC, área sob a curva; IV, intravenoso.

^a Inclui carcinoma seroso de alto grau, endometrioide de grau 2/3, de células claras; estádio IC apenas para mucinoso, seroso e de baixo grau e endometrioide de grau 1.

^b Estas opções destinam-se principalmente a doentes com ≤70 anos, com bom estado de desempenho e sem comorbidades. Para as doentes com mais de 70 anos, com uma pontuação de desempenho fraca ou com comorbidades, consulte as opções de tratamento alternativas discutidas na secção intitulada *Opções para doentes com mais de 70 anos, com comorbidades ou com uma pontuação de desempenho fraca*.

^c Os tempos de infusão podem ter de ser ajustados para doentes com reações de hipersensibilidade anteriores. Consulte *Gestão de reações a medicamentos no algoritmo*.

^d Categoria de evidência e consenso da NCCN.

^e Note-se que a dosagem de carboplatina pode ser revista com base em alterações na metodologia da creatinina sérica (ver declaração da FDA sobre a dosagem de carboplatina). A AUC de 5 a 6 para a carboplatina reflete o tratamento contemporâneo.

^f Para o primeiro ciclo de doxorrubicina lipossomal peguilada, infundir a 1 mg/min e certificar-se de que a doente não apresenta qualquer reação.





Opções de quimioterapia adjuvante para doentes com idade avançada e/ou comorbidades

A quimioterapia sistémica adjuvante é considerada um componente essencial dos cuidados prestados a doentes com cancros do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneais primários. Para a maioria das doentes com tipos de cancro epitelial e doença de estádio I, a terapia sistémica de primeira linha consiste geralmente em quimioterapia intravenosa (IV) à base de platina, sendo o paclitaxel 175 mg/m² e a área sob a curva (AUC) de carboplatina 5-6 a cada 3 semanas recomendados nas diretrizes como regime preferencial. A quimioterapia IV à base de platina, com ou sem bevacizumab, é também uma opção recomendada para a terapia sistémica de primeira linha para as pessoas com doença de estádio II-IV. Além disso, são recomendados regimes alternativos (como a quimioterapia IV/intrapерitoneal [IP] à base de platina ou a terapia hormonal) como opções, dependendo do subtipo de cancro, da exaustividade da cirurgia inicial e do estádio da doença. Consulte OV-C 5 de 11, OV-C 6 de 11 e OV-C 7 de 11 na secção *Princípios da terapia sistémica* das diretrizes em <http://www.NCCN.org> para obter uma lista completa das opções de terapia sistémica primária recomendadas para cancros epiteliais do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneais primários.

Infelizmente, as doentes com idade avançada (≥ 70 anos) e/ou comorbidades podem ter menos probabilidades de tolerar determinados regimes de quimioterapia combinada, levando à descontinuação antes de o regime estar concluído.^{771,798,803-805} Por exemplo, as doentes com 70 anos ou mais submetidas a terapia à base de paclitaxel/carboplatina podem correr um risco mais elevado de neutropenia febril, anemia, diarreia, astenia, episódios tromboembólicos ou hipertensão (associada a bevacizumab).^{771,803} Estudos sugeriram que o risco de toxicidade grave, a descontinuação da quimioterapia adjuvante e até uma pior sobrevida geral (OS) podem estar correlacionados com o aumento da idade (mesmo

entre as doentes mais velhas); estado funcional ou depressão na linha de base (conforme quantificado pela Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]), pontuação Activities of Daily Living (ADL), pontuação Instrumental Activities of Daily Living (IADL) e pontuação das atividades sociais); linopenia, hipoalbuminemia e uma série de co-medicações.⁸⁰⁶⁻⁸¹¹

Uma vez que as doentes com mais de 70 anos e com comorbidades podem ser intolerantes aos regimes de quimioterapia combinada, a dosagem alternativa da terapia combinada (ver OV-C 7 de 11) pode ser adequada para estas doentes. Por exemplo, a dose de paclitaxel e carboplatina pode ser reduzida. Para obter orientações sobre a forma como a potencial toxicidade da quimioterapia pode ser avaliada, consulte as NCCN Guidelines for Older Adult Oncology (disponíveis em <http://www.NCCN.org>).

As versões anteriores das diretrizes recomendavam a monoterapia com carboplatina como opção para as doentes com mais de 70 anos e/ou com comorbidades. Embora esta recomendação se tenha baseado em evidências clínicas de vários estudos,^{773,795,808-810} nenhum dos estudos era um ensaio aleatório especificamente concebido para avaliar a carboplatina de agente único em doentes com mais de 70 anos e/ou doentes com comorbidades.

Mais recentemente, o Elderly Women with Ovarian Cancer (EWOC)-1, um ensaio aleatório de fase 2 aberto, avaliou a monoterapia com carboplatina (AUC 5-6, a cada 3 semanas [q3w]) juntamente com dois outros regimes de combinação de carboplatina (paclitaxel semanal 60 mg/m² + AUC de carboplatina 2 ou paclitaxel padrão 175 mg/m²/carboplatina q3w) em 120 doentes com 70 anos ou mais com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário de estádio III/IV.⁸¹² Uma pontuação de vulnerabilidade geriátrica (GVS) de 3 ou superior também era necessária para a elegibilidade neste estudo; a GVS é uma ferramenta que foi desenvolvida para identificar doentes vulneráveis ≥ 70

anos com cancro do ovário avançado.⁸⁰⁸ As doentes com uma pontuação GVS de 3 ou superior são suscetíveis de apresentar uma pior sobrevida, uma menor conclusão do tratamento e toxicidade.

Os dados deste estudo sugerem que a monoterapia com carboplatina foi associada a resultados significativamente piores do que os regimes de terapia combinada com carboplatina nesta população de doentes.⁸¹² A mediana de OS foi de 7,4 meses (IC de 95%, 5,3-32,2) no grupo de monoterapia com carboplatina, enquanto a mediana de OS foi de 17,3 meses (IC de 95%, 10,8-32,2) no grupo de carboplatina-paclitaxel semanal e não foi atingida no grupo de carboplatina-paclitaxel a cada 3 semanas. A razão de risco (HR) para uma sobrevida geral inferior do grupo de monoterapia com carboplatina versus o grupo de carboplatina-paclitaxel q3w foi de 2,79 (IC de 95%, 1,57-4,96; $P < 0,001$). Foram registadas incidências mais elevadas de trombocitopenia e anemia de grau 3 ou superior no grupo de monoterapia com carboplatina do que nos grupos de terapia combinada com carboplatina. Em contrapartida, foram registadas taxas mais elevadas de eventos adversos gastrointestinais de baixo grau, neuropatia e alopecia nos dois grupos de combinação de carboplatina.

Devido aos piores resultados de sobrevida associados à monoterapia com carboplatina em comparação com os regimes combinados com carboplatina, o ensaio foi terminado prematuramente por recomendação do comité independente de monitorização de dados.⁸¹² Por conseguinte, com base nestes dados, o painel da NCCN já não recomenda a monoterapia com carboplatina como opção para doentes com >70 anos e/ou com comorbidades, uma vez que a terapia combinada com carboplatina é considerada o regime de quimioterapia de primeira linha padrão para esta população.

Os seguintes regimes são recomendados nas diretrizes como opções para as pessoas com >70 anos e/ou com comorbidades (OV-C 7 de 11):

- Paclitaxel 135 mg/m² IV + AUC de carboplatina 5 IV administrada a cada 21 dias durante 3 a 6 ciclos, dependendo do estádio e do subtipo de cancro⁸¹⁰
- Paclitaxel 60 mg/m² IV, seguido de AUC de carboplatina 2 IV nos dias 1, 8 e 15, repetido a cada 21 dias durante 6 ciclos^{757,812,813}

Esta última opção também pode ser considerada para as doentes com um estado de desempenho insuficiente. Consulte a secção *Princípios da terapia sistémica* nas diretrizes para obter uma lista completa dos regimes terapêuticos primários recomendados e das recomendações de dosagem para os cancros do ovário, da trompa de Falópio e peritoneais primários.

Discussion
Update in
progress



Número de ciclos

As recomendações relativas ao número de ciclos de tratamento variam consoante o estádio da doença. Os membros do painel tiveram um debate alargado sobre o número de ciclos de quimioterapia que devem ser recomendados para doentes com doença em estádio avançado. Não existem evidências que confirmem que sejam necessários mais de 6 ciclos de quimioterapia combinada para a quimioterapia inicial. Os primeiros estudos aleatórios demonstraram que as doentes tratadas com 8 ou 10 ciclos de quimioterapia IV adjuvante de primeira linha à base de platina tinham uma sobrevida semelhante, mas apresentavam uma toxicidade pior do que as tratadas com apenas 5 ciclos.^{814,815} Para os regimes recomendados nas NCCN Guidelines (para quimioterapia IV pós-operatória de primeira linha), a maioria dos ensaios aleatórios de fase III de apoio testaram 6 ciclos de terapia (ver Tabela 5, Tabela 6 e Tabela 7). Embora as comparações entre ensaios devam ser interpretadas com precaução, os poucos ensaios que utilizaram mais de 6 ciclos^{776,777,781,782} não parecem ter revelado melhores resultados do que aqueles que utilizaram 6 ciclos. Além disso, foi observado que, entre os dois ensaios que demonstraram uma maior eficácia com cisplatina/paclitaxel de primeira linha versus cisplatina/ciclofosfamida em doentes com cancro do ovário avançado, o último ensaio que permitiu a continuação para além de 6 ciclos, até 9 ciclos, relatou um efeito de tratamento menor (em PFS e OS) e teve taxas mais elevadas de neurotoxicidade, sugerindo que é improvável que o tratamento para além de 6 ciclos proporcione benefícios clínicos adicionais.^{791,792} Um ensaio aleatório (NCT00102375) demonstrou que a adição de 4 ciclos de topotecano após 6 ciclos de carboplatina/paclitaxel não melhorou a PFS ou a OS, nem mesmo a resposta entre as doentes com doença mensurável (Tabela 6).⁷⁷⁶ O ensaio aleatório de fase III GOG-157 comparou entre 3 e 6 ciclos de paclitaxel/carboplatina como quimioterapia IV pós-operatória de primeira linha para doentes com cancro epitelial do ovário em estádio I-II de alto risco, definido como estádio IA/IB com grau 3 ou células claras, ou estádio IC/II com qualquer grau.^{801,802} Para a população com intenção de tratar (ITT), o número de ciclos não teve um impacto significativo na

sobrevida sem recidiva (RFS) ou na OS, enquanto 6 ciclos foram associados a taxas mais elevadas de neurotoxicidade de grau 3-4, granulocitopenia de grau 4 e anemia de grau 2-4.^{801,802} Após uma mediana de 91 meses de acompanhamento, a análise exploratória por tipo de cancro mostrou que 6 ciclos (vs. 3) estavam associados a uma melhoria significativa na RFS para doentes com histologia serosa (HR, 0,30; IC de 95%, 0,13-0,72; $P = 0,007$), mas este efeito não foi observado para quaisquer outros subtipos de cancro (ou seja, endometrioide, células claras, mucinoso), e o número de ciclos não teve um impacto significativo na OS para qualquer subgrupo.⁸⁰² Com base nestes dados, as NCCN Guidelines recomendam 6 ciclos de quimioterapia IV adjuvante para o carcinoma seroso de alto grau em estádio I, 3 ciclos para outros cancros epiteliais em estádio I e 6 ciclos para a doença epitelial em estádio II-IV (independentemente do tipo de tumor).

Toxicidade

Todos estes regimes têm perfis de toxicidade diferentes. O regime de docetaxel/carboplatina está associado a um risco acrescido de neutropenia; o regime de paclitaxel/carboplatina IV está associado a um risco acrescido de neuropatia periférica sensorial; e o paclitaxel em dose densa está associado a um risco acrescido de anemia e a uma diminuição da QdV.^{760,762,764,765} Note-se que não existem agentes para prevenir a neuropatia periférica induzida pela quimioterapia.⁸¹⁶

Agentes-alvo

Bevacizumab no contexto de primeira linha

Dois ensaios aleatórios de fase 3, o GOG-0218 e o ICON7, testaram os efeitos da adição de bevacizumab durante a quimioterapia combinada à base de platina de primeira linha e como terapia de manutenção de agente único após a quimioterapia de primeira linha (para doentes que não tinham progredido durante o tratamento inicial com quimioterapia + bevacizumab).⁸¹⁷⁻⁸¹⁹ A conceção do estudo e os resultados destes ensaios estão resumidos na Tabela 10.

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 10. Bevacizumab no contexto de primeira linha: ensaios controlados aleatórios de fase 3

A. Resumo dos resultados

Ensaio	Doentes^a	Quimioterapia de primeira linha^b → Manutenção	n	F/u, mo^c	Mediana de PFS (meses), HR [IC de 95%], valor P^d	Mediana de OS (meses), HR [IC de 95%], valor P^d	AE G3-4	AE G5	AE dc'd^e
GOG-0218 NCT00262847 Burger 2011 ⁸¹⁷	Estádio III incompletamente ressecado (34% ≤1 cm, 40% >1) ou estádio IV (26%)	Braço 1: carbo/pac/placebo → placebo	625	19,4 ^f	10,3	39,3	NR	1,0%	12%
	Doença residual, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: ⁵²⁸ 5%/41%/54%	Braço 2: carbo/pac/bev → placebo	623		11,2 0,908 P=0,16 [0,795–1,040]	38,7 1,036 P=0,76 [0,827-1,297]	NR	1,6%	15%
	Tipo de cancro: 85% seroso Tumor de grau 3: 73%	Braço 3: carbo/pac/bev → bev	625		14,1 0,717 ^f P<0,001 [0,625-0,824]	39,7 0,915 ^f P=0,45 [0,727-1,152]	NR	2,2%	17%
GCIG ICON7 Perren 2011 ⁸¹⁸ Oza 2015 ⁸¹⁹	Estádio inicial de alto risco (I-IIA e células claras ou Grau 3; 9%), IIB-IIIB (21%) ou IIIC-IV (70%)	Braço 1: carbo/pac → nenhum	764	48,6	17,5	58,6	54%	1%	NR
	Doença residual, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: 48%/24%/26%	Braço 2: carbo/pac/bev → bev	764	48,8	19,9 0,93 ^g P=0,25 [0,83-1,05]	58,0 0,99 ^g P=0,25 [0,85-1,14]	65%	1%	NR

B. Regimes de tratamento

Ensaio	Tratamentos
GOG-0218	Braço 1: AUC de carboplatina 6 + paclitaxel 175 mg/m ² IV, q3semanas x ciclos 1-6 Braço 2: AUC de carboplatina 6 + paclitaxel 175 mg/m ² IV, q3semanas x ciclos 1-6 + bevacizumab 15 mg/kg q3semanas x ciclos 2-6 Braço 3 ^h : AUC de carboplatina 6 + paclitaxel 175 mg/m ² IV, q3semanas x ciclos 1-6 + bevacizumab 15 mg/kg q3semanas x ciclos 2-6 → bevacizumab de manutenção 15 mg/kg q3semanas x ciclos 7-22
GCIG ICON7	Braço 1: AUC de carboplatina 5-6 + paclitaxel 175 mg/m ² , q3semanas x 6 ciclos Braço 2 ^h : AUC de carboplatina 5-6 + paclitaxel 175 mg/m ² , q3semanas x 6 ciclos + bevacizumab 7,5 m/kg q3semanas x 5-6 ciclos (ciclo omitido 1 se <4 semanas desde a cirurgia) → bevacizumab de manutenção 7,5 m/kg q3semanas x 12 ciclos

AE, eventos adversos; AUC, área sob a curva; carbo, carboplatina; bev, bevacizumab; dc'd, descontinuado; f/u, acompanhamento; G, grau; HR, razão de risco; mo, meses; NR, não reportado; OS, sobrevida geral; pac, paclitaxel; PFS, sobrevida livre de progressão; q3semanas, a cada 3 semanas; R0, sem doença residual visível.

^a Todas as doentes tinham cancro epitelial do ovário, peritoneal primário ou da trompa de Falópio confirmado histologicamente.

^b Todas as doentes foram tratadas com cirurgia seguida de quimioterapia.

^c Duração mediana do acompanhamento, em meses.

^d A HR e os valores P são para comparação com o braço de controlo (Braço 1).

^e Doentes que descontinuaram a terapia devido a AE.

^f A análise multivariada dos resultados do GOG-0218 após uma mediana de 73,2 meses de acompanhamento confirmou que houve uma diferença significativa na PFS entre o Braço 1 e o Braço 3 (HR [IC de 95%], 0,74 [0,65-0,84]; $P<0,001$) e nenhum impacto significativo na OS (HR [IC de 95%], 0,87 [0,75-1,0]; $P=0,053$).⁸²⁰ Os resultados do acompanhamento a longo prazo após uma mediana de 102,9 meses não confirmaram qualquer diferença significativa na OS entre o controlo (mediana da OS, 40,8 meses) e o Braço 2 (mediana da OS, 40,8 meses; HR, 1,06; IC de 95%, 0,94-1,20) ou o Braço 3 (mediana da OS, 43,4 meses; HR, 0,96; IC de 95%, 0,85-1,09).⁸²¹ A análise exploratória da sobrevida específica da doença produziu resultados semelhantes. A análise de subgrupo não mostrou diferenças dependentes do tratamento na OS para as doentes com doença de estádio III, mas produziu resultados interessantes para as doentes com doença de estádio IV. Os Braços 1 e 2 não apresentaram diferenças significativas na OS, mas o Braço 3 apresentou uma OS significativamente mais longa em comparação com o Braço 1 (42,8 meses vs. 32,6 meses; HR, 0,75; IC de 95%, 0,59-0,95).⁸²¹

^g A análise primária do GCIG ICON7 após uma mediana de 19,4 meses de acompanhamento demonstrou uma melhor PFS com bevacizumab (HR [IC de 95%], 0,81 [0,70-0,94]; $P=0,004$). Tanto a PFS como a OS revelaram não proporcionalidade, com as diferenças máximas dependentes do tratamento para a PFS e OS entre os 12-18 meses.⁸¹⁸

^h Regime recomendado nas NCCN Guidelines como opção para doentes com diagnóstico recente nos estádios II-IV, após cirurgia citorreductora.

Bevacizumab no contexto de primeira linha: Eficácia

No GOG-0218, embora a PFS tenha sido semelhante para as doentes tratadas com carboplatina/paclitaxel (Braço 1, controlo) em relação às que também receberam bevacizumab durante o tratamento inicial (Braço 2, carboplatina/paclitaxel/bevacizumab), as doentes tratadas com carboplatina/paclitaxel/bevacizumab seguido de manutenção com bevacizumab de agente único (Braço 3) tiveram uma melhoria de 3 meses na PFS mediana em comparação com o braço de controlo (ver Tabela 10A).^{817,820} A OS não foi significativamente diferente nos três braços (Tabela 10A), mesmo após o acompanhamento a longo prazo.^{817,820,821} No entanto, os efeitos do tratamento na PFS e na OS não foram proporcionais ao longo do tempo, com a maior diferença entre os braços por volta dos 15 meses, e as curvas de Kaplan-Meier convergiram novamente cerca de 9 meses depois. Os resultados do ICON7 foram semelhantes, com os resultados da análise primária (acompanhamento médio de 19,4 meses) a revelarem uma maior PFS com carboplatina/paclitaxel/bevacizumab, seguida de uma terapia de manutenção com bevacizumab de agente único (Braço 2), em comparação com carboplatina/paclitaxel (Braço 1).⁸¹⁸ As análises após um acompanhamento mais longo (mediana de 48,9 meses), no entanto, não mostraram diferenças significativas dependentes do tratamento na

PFS ou OS (Tabela 10A).⁸¹⁹ Mais uma vez, os efeitos foram não proporcionais ao longo do tempo, com as diferenças dependentes do tratamento na PFS e na OS a aumentarem até um pico entre os 12-18 meses e as curvas de Kaplan-Meier a convergirem subsequentemente.⁸¹⁹

Tanto para o GOG-0218 como para o ICON7, os resultados com paclitaxel/carboplatina/bevacizumab inicial mais manutenção com bevacizumab de agente único (Braço 3 no GOG-0218, Braço 2 no ICON7) foram comparados com o controlo (paclitaxel/carboplatina isoladamente, Braço 1) para uma variedade de subgrupos de doentes para determinar se existem grupos específicos de doentes que beneficiam do bevacizumab. Os resultados de ambos os estudos demonstraram que as doentes com características associadas a um mau prognóstico tendem a obter um maior benefício com a adição de bevacizumab.⁸¹⁷ As análises dos dados do GOG 0218 mostraram que o bevacizumab melhorou a OS em doentes com doença de estádio IV e em doentes com ascite, outro grupo de alto risco (com maior probabilidade de ter uma pontuação de desempenho fraca, histologia serosa de alto grau, nível mediano mais elevado de CA-125 antes do tratamento e citorredução cirúrgica subótima).⁸²⁰⁻⁸²² Para o ICON7, embora após o acompanhamento a longo prazo (mediana de 48,9 meses) não tenha havido efeitos significativos do bevacizumab na PFS ou OS para a população total, as análises de



subgrupo identificaram um grupo de alto risco para o qual o bevacizumab melhorou tanto a PFS (mediana da PFS para o Braço 1 vs. Braço 2: 10,5 vs. 16,0 meses; HR, 0,73 [IC de 95%, 0,61–0,88]; $P = 0,0001$) como a OS (mediana da OS para o Braço 1 vs. Braço 2: 30,2 vs. 39,7 meses; HR, 0,78 [IC de 95%, 0,63–0,97]; $P = 0,03$).⁸¹⁹ Este grupo de alto risco incluiu as doentes em estádio IV, em estádio III inoperável ou em estádio III com citorredução subótima (doença residual >1 cm). As análises exploratórias sugerem que o estádio pode ser mais importante do que a extensão da doença residual para identificar as doentes que podem beneficiar do bevacizumab.⁸²³ Embora os tamanhos das amostras fossem pequenos, as análises não encontraram qualquer impacto significativo do bevacizumab na OS para os seguintes subgrupos: carcinoma de células claras, doença de alto grau em estádio baixo e tumor seroso de baixo grau.⁸¹⁹

Uma análise exploratória do GOG-0218, que incluiu 1195 doentes com amostras de ADN que puderam ser sequenciadas, concluiu que a presença de mutações nos genes de reparação da recombinação homóloga (HRR) *BRCA1*, *BRCA2* ou não-*BRCA* estava associada a uma maior PFS e OS em relação às doentes sem mutações nestes genes, mesmo depois de ajustados para o tratamento, estádio, tamanho da doença residual e estado de desempenho na linha de base.⁸²⁴ Para as doentes sem mutações em qualquer um destes genes, a adição de bevacizumab (à quimioterapia inicial e como manutenção) foi associada a uma melhor PFS (mediana da PFS para o Braço 1 vs. Braço 3: 10,6 vs. 15,4 meses; HR, 0,71 [IC de 95%, 0,60–0,85]; $P = 0,0001$). Este efeito do tratamento na PFS não foi observado no grupo de doentes com mutações no *BRCA1/2* ou num gene HRR não-*BRCA*. Estes resultados são consistentes com os de outras análises exploratórias que sugerem que as doentes com pior prognóstico podem obter o maior benefício do bevacizumab.⁸²⁴ No entanto, o estado da mutação não modificou significativamente o efeito do bevacizumab na PFS, pelo que estes dados são insuficientes para apoiar a utilização do estado da mutação para

identificar as doentes que podem beneficiar do bevacizumab de primeira linha e de manutenção.

Segurança do bevacizumab e qualidade de vida

Com base em estudos anteriores, as toxicidades que podem ocorrer em doentes tratadas com bevacizumab e que são particularmente preocupantes, podem requerer intervenção e levam frequentemente à descontinuação do tratamento incluem as seguintes: dor (grau ≥ 2), neutropenia (grau ≥ 4), neutropenia febril, trombocitopenia, hemorragia (grau ≥ 2 ; vários tipos), hipertensão (grau ≥ 2), tromboembolia (grau ≥ 3 , vários tipos), episódios GI (perfurações, abcessos e fístulas), síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, lesão renal e proteinúria (grau ≥ 3) e rutura de feridas. Tanto no GOG-0218 como no ICON7, os seguintes tipos de toxicidades foram mais comuns no braço do bevacizumab: hemorragia, hipertensão, proteinúria, episódios tromboembólicos (grau ≥ 3), perfuração GI (grau ≥ 3) e complicações na cicatrização de feridas.^{817,818} Nalgumas delas, a diferença entre os braços foi menor do que o esperado. A neutropenia ocorreu com taxas semelhantes em todos os braços e a síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível ocorreu no GOG-0218 apenas nos braços de bevacizumab.

Dados do GOG-0218 e do ICON7 demonstraram que a maior parte das toxicidades se desenvolveram durante a fase de quimioterapia do tratamento, embora tenha havido alguns AE preocupantes que continuaram a desenvolver-se durante a fase de manutenção do bevacizumab, incluindo hipertensão, dor de alto grau, proteinúria e tromboembolia.⁸¹⁷ As análises exploratórias tentaram identificar fatores que pudessem estar associados a um maior risco de AE associados ao bevacizumab.^{825,826} A análise dos AE relacionados com GI no GOG-0218 identificou a doença inflamatória intestinal (DII) e a ressecção intestinal na cirurgia primária como estando associadas a um risco acrescido de perfuração de grau ≥ 2 , fístula, necrose ou hemorragia.⁸²⁵ Uma outra análise do GOG-0218 indicou que as doentes tratadas com bevacizumab apresentavam taxas de readmissão mais elevadas e observou que a



maioria das readmissões ocorre nos primeiros 40 dias após a cirurgia, mas após a administração do primeiro ciclo de quimioterapia.⁸²⁶ Outros fatores associados a um aumento das taxas de readmissão (em todos os braços de tratamento) incluem o nível basal de CA-125, estádio da doença, cirurgia que envolveu ressecção intestinal, doença residual, ascite, índice de massa corporal elevado e uma pontuação de desempenho insuficiente. Enquanto um tempo mais curto para o início da quimioterapia após a cirurgia foi associado a um aumento das taxas de readmissão,⁸²⁶ um tempo de início superior a 25 dias foi associado a uma pior OS (em todos os braços de tratamento).⁵²⁸

Tanto o GOG-0218 como o ICON7 registaram algumas diferenças ligeiras, mas estatisticamente significativas, entre os braços de tratamento nas medidas globais de QdV. As análises do GOG-0218 revelaram que a QdV melhorou ligeiramente durante o curso do estudo em todos os braços (as pontuações FACT-O TOI melhoraram de ~67-68 para ~76-68).^{817,827} Os resultados demonstraram uma QdV ligeiramente pior para as doentes tratadas com bevacizumab durante a fase de quimioterapia (pontuações FACT-O TOI ≤3 pontos inferiores às do placebo; $P < 0,001$), mas esta diferença não se manteve na fase de manutenção.^{817,827} Não se registaram diferenças estatisticamente significativas nas pontuações de QdV para as doentes tratadas com bevacizumab apenas durante a quimioterapia (Braço 2) em oposição a bevacizumab durante a quimioterapia mais manutenção (Braço 3),⁸²⁷ o que apoia ainda mais a ideia de que a manutenção com bevacizumab não teve impacto na QdV. Para as pontuações FACT-O TOI, foi sugerido que o limiar para diferenças clinicamente significativas fosse de 5-7 pontos. Os resultados do ICON7 mostraram que, em ambos os braços, a QdV melhorou ligeiramente ao longo do ensaio, tanto durante a fase de quimioterapia como na fase de manutenção.^{818,828} No entanto, estes aumentos foram menores no braço do bevacizumab (Braço 2), de tal forma que as pontuações de QdV foram melhores no braço de controlo (Braço 1) em comparação com o braço do bevacizumab (Braço 2) no final da

quimioterapia (semana 18; diferença média da pontuação QLQ-C30 de 6,1 pontos; $P < 0,0001$) e no final da fase de manutenção (semana 54; 6,4 pontos; $P < 0,0001$).⁸²⁸ Embora as diferenças entre os dois braços (favorecendo o placebo) estivessem consistentemente presentes e fossem estatisticamente significativas, não é claro se são clinicamente significativas, uma vez que o limiar para a importância clínica é uma questão de debate e alguns argumentaram que deveria ser de 10 pontos.

Recomendações da NCCN

Com base nos resultados do GOG-0218 e do ICON7, as NCCN Guidelines incluem regimes contendo bevacizumab como opções para quimioterapia de primeira linha após cirurgia citorredutora (Tabela 11). Os regimes recomendados são os utilizados nestes ensaios que consistem em carboplatina/paclitaxel/bevacizumab inicial, seguidos de manutenção com bevacizumab (apresentados na Tabela 10B, nota de rodapé h e Tabela 11). Em ambos os ensaios, o tratamento foi descontinuado após a progressão da doença, pelo que as diretrizes recomendam a manutenção com bevacizumab de agente único apenas para quem não progrediu durante os 6 ciclos de carboplatina/paclitaxel/bevacizumab iniciais (ver *Após tratamento primário: Terapia de manutenção* na secção *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário* do algoritmo). Dado que o estudo GOG-0218 concluiu que as doentes tratadas com carboplatina/paclitaxel/bevacizumab inicial sem manutenção com bevacizumab de agente único não tiveram melhores resultados em comparação com o controlo (carboplatina/paclitaxel), a observação não é uma opção recomendada para as doentes com resposta ou doença estável após a conclusão de um regime de primeira linha contendo bevacizumab (ver as duas vias inferiores em *Após tratamento primário: Terapia de manutenção* no algoritmo). Atualmente, não existem dados que suportem a introdução do bevacizumab como terapia de manutenção se o bevacizumab não tiver sido incluído nos regimes primários iniciais utilizados (ver vias principais em *Após tratamento primário: Terapia de manutenção* no algoritmo).

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 11. Opcões de bevacizumab/quimioterapia IV recomendadas pela NCCN para o estádio II-IV, todos os tipos de cancro epitelial^{a,b}

Nome abreviado do regime	Dosagem detalhada por ciclo	Duração do ciclo, semanas	N.º de ciclos ^c	Categoria ^d	Categoria de preferência	Referências de apoio
Paclitaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção (ICON-7)	Paclitaxel 175 mg/m ² IV durante 3 horas, seguido de AUC de carboplatina 5-6 IV durante 1 hora e bevacizumab 7,5 mg/kg IV durante 30-90 minutos Dia 1	3	5-6	2A	Preferencial	ICON-7 Perren 2011 ⁸¹⁸ Oza 2015 ⁸¹⁹
	(Manutenção) bevacizumab 7,5 mg/kg IV durante 30-90 minutos Dia 1	3	≤12	BRCA1/2 de tipo selvagem/desconhecido: 2A ^e Mutação BRCA1/2: bevacizumab isolado não recomendado ^f		
Paclitaxel/carboplatina/bevacizumab + bevacizumab de manutenção (GOG-218)	Paclitaxel 175 mg/m ² IV durante 3 horas, seguido de AUC de carboplatina 6 IV durante 1 hora, mais bevacizumab (ciclos 2-6) 15 mg/kg IV durante 30-90 minutos Dia 1	3	6	2A	Preferencial	GOG-0218 Burger 2011 ⁸¹⁷ Tewari, 2019 ⁸²¹
	(Manutenção) bevacizumab 15 mg/kg IV durante 30-90 minutos Dia 1	3	≤16	BRCA1/2 de tipo selvagem/desconhecido: 2A ^e Mutação BRCA1/2: bevacizumab isolado não recomendado ^f		

AUC, área sob a curva; CR, resposta completa; IV, intravenoso; PR, resposta parcial.

^a Inclui carcinoma seroso de alto grau, endometrioide de grau 2/3, de células claras; estádio IC apenas para mucinoso, seroso de baixo grau e endometrioide de grau 1.

^b Estas opções destinam-se principalmente a doentes com ≤70 anos, com bom estado de desempenho e sem comorbidades. Para as doentes com mais de 70 anos, com uma pontuação de desempenho fraca ou com comorbidades, consulte as opções de tratamento alternativas discutidas na secção intitulada *Opções para doentes com mais de 70 anos, com comorbidades ou com uma pontuação de desempenho fraca*.

^c Número de ciclos recomendado pela NCCN.

^d Categoria de evidência e consenso da NCCN.



- Para as doentes com estado de mutação *BRCA1/2* de tipo selvagem ou desconhecido que se encontram em CR/PR após quimioterapia mais bevacizumab, as opções de manutenção incluem bevacizumab isolado (categoria 2A) ou bevacizumab + olaparib (categoria 2A). Para mais informações, consulte a secção *Opções após a quimioterapia de primeira linha*.
- † Para as doentes com uma mutação *BRCA1/2* em CR/PR após quimioterapia mais bevacizumab, as opções de terapia de manutenção incluem: bevacizumab + olaparib (categoria 1), monoterapia com olaparib (categoria 2A) ou monoterapia com niraparib (categoria 2A). Para mais informações, consulte a secção *Opções após a quimioterapia de primeira linha*.

O GOG-0218 não incluiu doentes com doença em estádio I-II e o ICON7 incluiu doentes com doença em estádio I-IIA apenas se fossem considerados de "alto risco" devido a uma diferenciação fraca (grau elevado) ou histologia de células claras (Tabela 10A). Devido a estes critérios de entrada e aos resultados da análise de subgrupos que sugerem que o bevacizumab só pode ser benéfico em doentes com doença mais avançada, as NCCN Guidelines não incluem os regimes contendo bevacizumab (incluindo a manutenção com bevacizumab) como opções para a doença em estádio I, mas apenas recomendam os mesmos para doentes em estádio II ou superior.

O GOG-0218 e o ICON7 incluíram doentes principalmente com cancro do ovário, mas também algumas com cancro peritoneal primário ou cancro da trompa de Falópio.^{817,818} Estes ensaios incluíram sobretudo doentes com histologia serosa, mas incluíram também doentes com outros tipos de cancro (ou seja, mucinoso, de células claras, endometrioide). Por conseguinte, as recomendações da NCCN relativas à utilização de bevacizumab como parte da quimioterapia de primeira linha e de manutenção aplicam-se a doentes com qualquer um destes tipos de cancro epitelial.

Biossimilares de bevacizumab

Em setembro de 2017, a FDA aprovou o primeiro biossimilar de bevacizumab, ABP-215, como bevacizumab-awwb, para utilização em determinadas indicações numa série de cancros (ou seja, cancro colorretal, cancro do pulmão de não-pequenas células [CPNPC] não

escamoso, glioblastoma, carcinoma de células renais, cancro do colo do útero), mas não incluindo quaisquer indicações em cancros do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneais primários devido à exclusividade regulamentar.⁸²⁹⁻⁸³¹ Esta aprovação baseou-se em dados que demonstram que o ABP 215 é suficientemente semelhante em termos estruturais ao bevacizumab e funcionalmente semelhante com base em ensaios in vitro, ensaios in vivo (modelos pré-clínicos e baseados em células), dados farmacocinéticos em homens adultos saudáveis e dados de eficácia e segurança em doentes com CPNPC avançado.^{829,832-838} A aprovação noutros tipos de cancro foi baseada na extrapolação.^{829,839} Em 2019, a FDA aprovou outro biossimilar do bevacizumab, o PF-06439535, como bevacizumab-bvzr, para as mesmas indicações que o bevacizumab-awwb.⁸⁴⁰ Esta aprovação baseou-se na demonstração da semelhança estrutural e em dados que demonstram a semelhança funcional, incluindo estudos in vivo, estudos em animais, farmacocinética em indivíduos saudáveis e doentes com CPNPC e dados de eficácia e segurança em doentes com CPNPC.⁸⁴¹⁻⁸⁴⁵ Estão a ser desenvolvidos vários outros biossimilares de bevacizumab.⁸⁴⁶⁻⁸⁶⁰ Com base numa votação do Painel, as NCCN Guidelines for Ovarian Cancer afirmam que um biossimilar aprovado pela FDA é um substituto adequado para o bevacizumab, sempre que o bevacizumab for recomendado.

Regime intraperitoneal/intravenoso

A quimioterapia IP tem sido explorada como uma opção para o cancro do ovário com base na ideia de que a administração localizada poderia melhorar a eficácia, particularmente contra a disseminação microscópica e



a carcinomatose peritoneal, com um perfil de segurança aceitável. Embora os resultados de ensaios aleatórios em pequena escala ($n < 120$) não tenham sugerido qualquer benefício clínico (ou seja, taxa de resposta, PFS, OS) com regimes IP/IV em comparação com regimes IV,^{861,862} três ensaios aleatórios em grande escala ($n > 400$) em doentes recém-diagnosticadas naïve para quimioterapia, com doença em estádio III e doença residual igual ou inferior a 1 cm após cirurgia primária, compararam regimes IV com regimes IP/IV utilizando agentes semelhantes e concluíram que a quimioterapia IP/IV resultou numa melhoria da PFS e/ou da OS, com uma significância estatística pelo menos limítrofe (ver GOG-104, GOG-114 e GOG-172 na Tabela 12).^{724,863,864} Um ensaio aleatório de fase II ($n = 218$) em doentes com cancro epitelial do ovário em estádio IIIC-IV com citorredução ótima também demonstrou que a administração IP/IV melhorou a PFS e a OS em comparação com IV apenas.^{865,866} Os resultados destes ensaios sugerem que a administração IP/IV aumenta significativamente o risco de determinadas toxicidades hematológicas de alto grau (por exemplo, granulocitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia) e determinadas toxicidades não hematológicas (por exemplo, toxicidades GI e metabólicas, toxicidade renal, dor abdominal, toxicidades neurológicas, infecção, fadiga).^{724,863-865,867} O aumento do risco de toxicidade foi considerado aceitável dada a melhoria da OS, que foi superior a um ano (16 meses) num dos ensaios (Tabela 12).^{724,863,864}

As análises agrupadas dos dados do GOG-114 e do GOG-172 demonstraram que o regime IP/IV estava associado a um menor risco de recidiva no espaço peritoneal⁸⁶⁸ e o acompanhamento a longo prazo (>10 anos) revelou um benefício significativo em termos de PFS ($P = 0,01$) e OS ($P = 0,042$), especialmente após o ajuste para outros fatores de prognóstico ($P = 0,003$ para PFS, $P = 0,002$ para OS).⁸⁶⁹ Esta análise também apurou que a sobrevida melhora com cada ciclo de quimioterapia IP.⁸⁶⁹ Embora a extensão da doença residual tenha sido um fator de prognóstico para o resultado, a quimioterapia IP/IV ainda proporcionou um benefício de PFS mesmo entre aqueles com alguma doença residual macroscópica ($>0\text{-}\leq 1$ cm).⁸⁶⁹ Com base nestes resultados, uma opção IP/IV semelhante ao regime utilizado no GOG-172 foi adicionada às NCCN Guidelines (Tabela 13) para doentes com doença de estádio III com citorredução ótima (<1 cm residual).⁷²⁴ As doentes com doença de estádio II com citorredução ótima também podem receber quimioterapia IP, uma vez que o painel da NCCN decidiu que muitos dos regimes testados nos estádios III-IV também devem ser oferecidos a doentes com doença de estádio II. As doentes com estádio II foram autorizadas para o GOG-0252 e outro (pequeno) ensaio aleatório, embora em ambos os estudos os regimes IP/IV não tenham melhorado significativamente a PFS ou a OS em comparação com os regimes IV.^{862,870} A quimioterapia IP não é recomendada para a doença nos estádios I ou IV.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 12. Quimioterapia à base de platina IP/IV versus IV: Ensaios aleatórios

Ensaio	Doentes ^a	Terapia sistémica de primeira linha ^b	n	Mediana (meses), HR [IC de 95%], valor P ^d		AE G5	AE dc'de
				PFS	OS		
GOG-0104 ⁸⁶³	Estádio III OC/FTC/PPC: 100%, 0, 0 Tipo de cancro, seroso/endometrioide/outro: 67%/10%/23% Grau do tumor, 1/2/3: 12%/30%/58% Doença residual, R0/>0-<1 cm/>1 cm: 26%/73%/0	IP/IV: Ciclofosfamida 600 mg/m ² IV + cisplatina 100 mg/m ² IP, Q3W x 6 ciclos	279	NR	49, 0,76 [0,61-0,96], P=0,02	1%	9%
		IV: Ciclofosfamida 600 mg/m ² IV + cisplatina 100 mg/m ² IV, Q3W x 6 ciclos	267	NR	41	0	5%
GOG-0114 ⁸⁶⁴	Estádio III OC/FTC/PPC: 100%, 0, 0 Tipo de cancro, seroso/endometrioide/outro: 67%/12%/21% Grau do tumor, 1/2/3: 12%/40%/48% Doença residual, R0/>0-<1 cm/>1 cm: 35%/65%/0	IP/IV: AUC de carboplatina 9 IV Q4W x 2 ciclos; depois, paclitaxel 135 mg/m ² IV, depois, cisplatina 100 mg/m ² IP, Q3W x 6 ciclos	227	18, 0,78, P=0,01	63; 0,81, P=0,05	1%	NR
		IV: Paclitaxel 135 mg/m ² IV + cisplatina 75 mg/m ² IV, Q3W x 6 ciclos	235	22	52	1%	NR
GOG-172 (NCT00003322) ^{724,86}	Estádio III OC/FTC/PPC: 88%, 0, 12% Tipo de cancro, seroso/endometrioide/outro: 79%/7%/14% Grau do tumor, 1/2/3: 10%/37%/51% Doença residual, R0/>0-<1 cm/>1 cm: 63%/37%/0	IP/IV: Paclitaxel 135 mg/m ² IV D1 + cisplatina 100 mg/m ² IP D2 + paclitaxel 60 mg/m ² IP D8, Q3W x 6 ciclos	214	23,8, 0,80 [0,64-1,00], P=0,05	65,6, 0,75 [0,58-0,97], P=0,03	2,4%	NR
		IV: Paclitaxel 135 mg/m ² IV D1 + cisplatina 75 mg/m ² IV D2, Q3W x 6 ciclos	215	18,3	49,7	1,9%	NR
GOG-0252 (NCT00951496) ⁸⁷⁰	Estádio II/III/IV: 10%/84%/6% OC/FTC/PPC: NR ^c Tipo de cancro, seroso/endometrioide/outro: 83%/1%/16% Grau do tumor, 1/2/3: NR/≥7%/≥72% Doença residual, R0/>0-<1 cm/>1 cm: 58%/35%/7%	IV/IP pac/carlo bev: paclitaxel 80 mg/m ² IV D1, D8, D15 + AUC de carboplatina 6 IP D1, Q3W x 6 ciclos; + bevacizumab 15 mg/kg IV Q3W ciclos 2-22	518	27,4, 0,925 [0,802-1,07]	78,9, 0,949 [0,799-1,128]	1,4%	28%
		IV/IP pac/cis/bev: Paclitaxel 135 mg/m ² IV D1 + cisplatina 75 mg/m ² IP D2 + paclitaxel 60 mg/m ² IP D8, Q3W x 6 ciclos; + bevacizumab 15 mg/kg IV Q3W ciclos 2-22	521	26,2, 0,977 [0,847-1,13]	72,9, 1,05 [0,884-1,24]	2,0%	29%
		IV pac/carbo/bev: Paclitaxel 80 mg/m ² IV D1, D8, D15 + AUC de carboplatina 6 IV D1, Q3W x 6 ciclos; + bevacizumab 15 mg/kg IV Q3W ciclos 2-22	521	24,9	75,5	1,6%	24%

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

AE, evento adverso; IC, intervalo de confiança; D, dia (do ciclo); Dc'd, tratamento do estudo descontinuado; FTC, cancro da trompa de Falópio; G, grau; HR, razão de risco; IP, intraperitoneal; IV, intravenoso; NR, não reportado; OC, cancro do ovário; OS, sobrevida geral; PFS, sobrevida livre de progressão; PPC, cancro peritoneal primário; Q3W, a cada 3 semanas; R0, remoção de toda a doença macroscópica.

^a Todos os ensaios incluíram doentes recém-diagnosticadas, não tratadas previamente/naïve para quimioterapia, com um tipo de cancro epitelial.

^b Todas as doentes foram tratadas com cirurgia seguida de quimioterapia.

^c As percentagens para cada tipo de cancro não foram comunicadas, mas os critérios de inclusão dos ensaios permitiram OC, FTC e PPC.

^d A HR e os valores P são para comparação com o braço de controlo (regime IV).

^e Doentes que descontinuaram a terapia devido a AE.

Tabela 13. Opção de quimioterapia à base de platina IP/IV recomendada pela NCCN para tipos de cancros epiteliais selecionados, em estádio II-III, com citorredução^a ótima^b

Nome abreviado do regime	Dosagem detalhada por ciclo	Duração do ciclo, semanas	N.º de ciclos	Categoria ^c	Categoria de preferência	Ensaio com dados de apoio
IV/IP Paclitaxel/cisplatina	Paclitaxel 135 mg/m ² IV infusão contínua durante 3 ou 24 horas Dia 1; + Cisplatina 75-100 mg/m ² IP Dia 2 após paclitaxel IV; + Paclitaxel 60 mg/m ² IP Dia 8	3	6	2A	Útil em determinadas circunstâncias	GOG-0172 ⁷²⁴

IP, intraperitoneal; IV, intravenoso.

^a A citorredução ótima é definida como doença residual <1 cm.

^b Inclui carcinoma seroso de alto grau, endometrioide de grau 2/3 e de células claras.

^c Categoria de evidência e consenso da NCCN.

Nos ensaios aleatórios em grande escala que demonstraram um benefício IP/IV, a maioria das doentes tinha doença serosa ou endometrioide e histologia tumoral de alto grau (Tabela 12), pelo que não é claro se as doentes com LCOC beneficiarão da quimioterapia IP/IV. Nas NCCN Guidelines, o carcinoma de células claras e o carcinossarcoma são os únicos LCOC para os quais a quimioterapia IP/IV é uma opção recomendada, uma vez que estes tipos de cancro estão associados a um maior risco de resultados desfavoráveis.^{6,871-873} As doentes com carcinossarcoma não foram incluídas nos ensaios aleatórios que testaram a quimioterapia IP/IV, mas 2% a 6% das doentes tinham carcinoma de células claras.^{724,863,864,870} Estes ensaios incluíram sobretudo doentes com cancro do ovário, mas no GOG-172, 12% das doentes tinham cancro

peritoneal primário. Nas NCCN Guidelines, o regime IP/IV recomendado é uma opção independentemente do local primário (ovário, trompa de Falópio ou peritoneal primário). Todos os indivíduos devem ser aconselhados sobre o benefício clínico associado à administração combinada de quimioterapia IV e IP antes de serem submetidos a cirurgia.

O entusiasmo pela quimioterapia IP/IV diminuiu consideravelmente devido aos resultados do GOG-0252, um ensaio aleatório em grande escala em doentes com doença nos estádios II/III com ressecção ótima (<1 cm) ou nos estádios III/IV com ressecção subótima (>1 cm) (Tabela 12).⁸⁷⁰ Os resultados revelaram que para a terapia combinada com paclitaxel/carboplatina/bevacizumab, a administração IP da carboplatina



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

não melhorou a PFS ou a OS em comparação com a administração IV (Tabela 12).⁸⁷⁰ Um regime IV/IP de paclitaxel/cisplatina/bevacizumab também não melhorou a PFS ou a OS em relação ao regime de controlo IV de paclitaxel/carboplatina/bevacizumab (Tabela 12).⁸⁷⁰ Estes resultados sugerem que, dado o benefício na PFS de adicionar bevacizumab (durante a quimioterapia e a manutenção), a administração IP não melhora ainda mais os resultados.

Para o regime de quimioterapia IP recomendado (Tabela 13), o paclitaxel IP foi infundido durante 24 horas no ensaio clínico (GOG-172).⁷²⁴ Não foi comprovado que uma infusão de 3 horas de paclitaxel seja equivalente a uma infusão de 24 horas, embora uma infusão de 3 horas tenha sido considerada mais conveniente, mais fácil de tolerar e menos tóxica.⁸⁷⁴ Note-se que em todos os ensaios de apoio e nas NCCN Guidelines, os regimes IP incluem regimes IV para que a doença sistémica também possa ser tratada.

O regime IP de paclitaxel/cisplatina está associado a leucopenia, infecção, fadiga, toxicidade renal, desconforto abdominal e neurotoxicidade.^{724,863-865,867} No GOG-172, apenas 42% conseguiram completar os 6 ciclos de tratamento do regime IP,⁷²⁴ com mais experiência, esta percentagem melhorou nos principais centros oncológicos.⁸⁷⁵ Foi sugerido que uma dose mais baixa de cisplatina IP de 75 mg/m² pode ajudar a diminuir a toxicidade.^{874,875} No entanto, a porção de quimioterapia do regime IV/IP de paclitaxel/cisplatina/bevacizumab utilizado no GOG-0252 foi muito semelhante ao regime IV/IP de paclitaxel/cisplatina utilizado no GOG-172, mas com uma dose mais baixa de cisplatina (75 mg/m² vs. 100 mg/m²) e não melhorou a PFS/OS em relação ao controlo (Tabela 12).^{724,870} Por conseguinte, não é claro se o regime de quimioterapia IV/IP com a dose mais baixa de cisplatina proporciona algum benefício em comparação com a administração IV.

Antes da administração do regime IP e IV combinado, as doentes devem ser informadas sobre o aumento das toxicidades com o regime combinado quando comparado com a utilização de quimioterapia IV isolada (aumento da insuficiência medular, toxicidades renais, dor abdominal, neuropatia, toxicidades GI, toxicidades metabólicas e toxicidades hepáticas). As doentes que são candidatas ao regime de cisplatina IP e paclitaxel IP/IV devem ter uma função renal normal antes do início, um PS clinicamente adequado com base nas futuras toxicidades do regime IP/IV e nenhuma evidência anterior de problemas médicos que possam agravar-se significativamente durante a quimioterapia, como a neuropatia preexistente. As razões para a descontinuação do regime IP incluíram complicações no cateter, náuseas/vômitos/desidratação e dor abdominal.⁸⁷⁶ As pessoas incapazes de completar a terapia IP devem receber terapia IV. Os cuidados especializados de enfermagem podem ajudar a diminuir as complicações.⁸⁷⁷ A administração IV de hidratação antes e depois da quimioterapia IP é uma estratégia útil para prevenir certas toxicidades (náuseas, vômitos, desequilíbrios eletrolíticos e toxicidades metabólicas).⁸⁷⁵ Antes e depois de receber cada ciclo de cisplatina IP, é necessário administrar quantidades adequadas de fluidos IV para evitar a toxicidade renal. Após a conclusão de cada ciclo, as doentes têm de ser cuidadosamente monitorizadas quanto a insuficiência medular, desidratação, perda de eletrólitos, toxicidades de órgãos-alvo (como lesões renais e hepáticas) e todas as outras toxicidades. Após a quimioterapia, as doentes necessitam frequentemente de fluidos IV (5-7 dias) em ambulatório para prevenir ou ajudar a tratar a desidratação.

Quimioterapia neoadjuvante

Nas NCCN Guidelines for Ovarian Cancer, a *terapia neoadjuvante* refere-se ao tratamento (por exemplo, medicamentos e outros tratamentos) que é administrado para reduzir a carga tumoral antes da cirurgia do cancro. O benefício terapêutico da NACT seguida de IDS continua a ser controverso (ver abaixo).^{480,694,878-885}



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Para o cancro epitelial do ovário em estádio avançado, incluindo os cancros da trompa de Falópio e peritoneais primários, os melhores resultados foram observados em doentes cujo tratamento primário incluiu a ressecção completa de toda a doença visível e quimioterapia combinada.⁸⁶⁸ Por conseguinte, as NCCN Guidelines recomendam que o tratamento primário para a doença presumivelmente em estádio avançado consista numa citorredução cirúrgica adequada e em quimioterapia sistémica na maioria das doentes. Para a maioria das doentes com suspeita de neoplasia maligna do ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primária em estádio avançado, a cirurgia inicial deve incluir uma hysterectomy e uma BSO com um estadiamento exaustivo e uma citorredução, conforme indicado.^{13,541,588} A PDS é a abordagem recomendada para a doença em estádio avançado se a doente for uma candidata cirúrgica, se a citorredução ótima (doença residual <1 cm [R1] e, de preferência, remoção da doença macroscópica [R0]) parecer viável e se a fertilidade não for uma preocupação. A NACT com IDS deve ser considerada em doentes com doença em estádio avançado que não sejam boas candidatas a PDS devido a idade avançada, fragilidade, estado de desempenho desfavorável, comorbidades ou doença que não seja suscetível de ser citorreduzida de forma ótima. O benefício previsto da NACT seria permitir a melhoria médica e/ou a resposta clínica que aumentaria a probabilidade de uma citorredução ótima na IDS. As

doentes tratadas com NACT e IDS devem também receber quimioterapia adjuvante pós-operatória.

Ensaios aleatórios que compararam a NACT com o tratamento convencional

Vários ensaios aleatórios prospetivos compararam uma abordagem NACT (com IDS e quimioterapia pós-operatória) com o tratamento convencional (PDS mais quimioterapia pós-operatória; Tabela 14).^{481-483,639,640} Estes ensaios centraram-se em doentes com cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário de estádio IIIC-IV da FIGO, cuja ressecção completa era considerada improvável. Conforme apresentado na Tabela 14, os regimes de NACT testados nestes ensaios consistiram normalmente em 3-4 ciclos de quimioterapia inicial, seguidos de IDS com o objetivo de obter uma citorredução máxima, seguidos de 3-4 ciclos de quimioterapia pós-operatória. Vários destes ensaios (ou seja, EORTC 55971,⁴⁸³ SCORPION,⁶³⁹ JCOG0602⁴⁸²) permitiram a IDS no braço neoadjuvante apenas para doentes com resposta ou doença estável após NACT. Os braços de controlo nestes ensaios consistiram em PDS (com o objetivo de uma citorredução máxima) seguida de quimioterapia pós-operatória num total de 6 a 8 ciclos. Os regimes de quimioterapia específicos utilizados nestes ensaios são apresentados na Tabela 15.^{481-483,639,640}

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 14. Ensaios controlados aleatórios que comparam NACT + IDS com PDS

Ensaio	Doentes ^a	Braços de tratamento	Braço A versus B			
			n	Resultados cirúrgicos	Mediana de PFS/OS, meses	Segurança
EORTC 55971 NCIC-CTG OV13 NCT00003636 Fase III Vergote 2010 ⁴⁸³ N = 670	Estádio IIIC, IV da FIGO: 76%, 24% Fraca diferenciação: 41% ^b Critérios de entrada: Diagnóstico por biópsia ^b	Braço 1: NACT x 3 ciclos →IDS se houver resposta/SD →Quimio x ≥3 ciclos →Segunda observação permitida Braço 2: PDS →Quimio x 3 ciclos →Opção de IDS se houver resposta/SD e >1 cm após PDS →Quimio x ≥3 ciclos →Segunda observação permitida	334 vs. 336	Tempo operatório, minutos: mediana 180 vs. 165 Doença residual: • R0: 51% vs. 19% • ≤1 cm: 81% vs. 42% Morte <28 dias pós-op.: 0,7% vs. 2,5%	PFS: 12 vs. 12; NS OS: 30 vs. 29; P = 0,01 ^c	AE perioperatórios e pós-operatórios (<28 dias) de grau 3-4 (NCI CTC 2.0): • Hemorragia: 4,1% vs. 7,4% • Infeções: 1,7% vs. 8,1% • Complicações venosas: 0 vs. 2,6%
CHORUS ISRCTN74802813 Fase III Kehoe 2015 ⁴⁸¹ N = 550	Estádio IIIC, IV da FIGO: 72%, 16% ^d Fraca diferenciação: 77% Critérios de entrada: diagnóstico por imagiologia, CA-125:CEA >25 ^d	Braço 1: NACT x 3 ciclos →IDS →Quimio x 3 ciclos Braço 2: PDS →Quimio x 3 ciclos →Opção de IDS para >1 cm residual após PDS →Quimio x 3 ciclos	274 vs. 276	Tempo operatório, minutos: mediana 120 vs. 120 Doença residual: • R0: 39% vs. 17%; P = 0,0001 • <1 cm: 73% vs. 41%; P = 0,0001 Internamento hospitalar ≤14 dias: 93% vs. 80%; P < 0,0001 Morte <28 dias pós-op.: <1% vs. 6%; P = 0,001	PFS: 12,0 vs. 10,7; HR, 0,91 (IC de 95%, 0,76-1,09) OS: 24,1 vs. 22,6; HR, 0,87 (IC de 95%, 0,72-1,05) ^e	AE de grau 3-4 (CTCAE 3.0): • Pós-op. (<28 dias): 14% vs. 24%; P = 0,007 • Durante a quimio: 40% vs. 49%; P = 0,0654
SCORPION NCT01461850 Fase III Fagotti 2016 ^{639,886} N = 110	Estádio IIIC, IV da FIGO: 89%, 11% ^f Fraca diferenciação: NR ^f Critérios de entrada: diagnóstico por S-LPS ^f	Braço 1: NACT x 3-4 ciclos →IDS se houver resposta/SD →Quimio até um total de 6 ciclos Braço 2: PDS →Quimio x 6 ciclos	55 vs. 55	Tempo operatório, minutos: mediana 275 vs. 451; P = 0,0001 Doença residual: • R0: 58% vs. 46%; NS • ≤1 cm: 85% vs. 91% Internamento hospitalar, dias: mediana 6 vs. 12; P = 0,0001 Morte ≤30 dias pós-op.: 0 vs. 4%; NS PDS associada a procedimentos mais extensos e complexos e a perdas de sangue ^g	NR	Eventos secundários cirúrgicos de grau 3-4 (sistema MSKCC): • ≤30 dias pós-op.: 6% vs. 53%; P = 0,0001 • 1-6 meses pós-op.: 0 vs. 15%; P = 0,004 • AE de grau 3-4 relacionados com a químio (NCI CTC 2.0): 36% vs. 43%; NS

Ensaio	Doentes ^a	Braços de tratamento	Braço A versus B			
			n	Resultados cirúrgicos	Mediana de PFS/OS, meses	Segurança
JCOG0602 Fase III Onda 2016 ⁴⁸² N = 301	Estádio III, IV da FIGO: 68%, 32% (IIIC NR) Fraça diferenciação: NR Critérios de entrada: diagnóstico por imaging mais citologia, ^h CA-125 >200 U/ml, CEA <20 ng/ml	Braço 1: NACT x 4 ciclos →IDS se houver resposta/SD →Quimio x 4 ciclos Braço 2: PDS →Quimio x 4 ciclos →Opção de IDS se residual >1 cm após PDS ⁱ →Quimio x 4 ciclos	152 vs. 149	Tempo operatório, minutos: mediana 273 vs. 341; $P < 0,001$ Doença residual: • R0: 55% vs. 31% • <1 cm: 71% vs. 63% ^j Morte relacionada com a cirurgia: 0 vs. 0,7%; NS PDS associada a cirurgia mais extensa e perda de sangue/ascite ^j	NR	AE de grau 3-4 (CTCAE 3.0): • Após a cirurgia: 5% vs. 15%; $P = 0,005$ • Primeira metade da quimio: 18% vs. 20%; NS • Segunda metade da quimio: 12% vs. 9%; NS
Liu 2017 ⁶⁴⁰ N = 108	Estádio III, IV da FIGO: 68%, 32% Grau 2-3: 55% Critérios de entrada: diagnóstico por imaging, CA-125 sérico; confirmado por biópsia ou laparotomia LPS	Braço 1: NACT IP/IV x 2 ciclos →IDS →Quimio IV x 6 ciclos Braço 2: PDS →Quimio IV x 6-8 ciclos	58 vs. 50	Tempo operatório, horas: 2,36 vs. 3,63; $P < 0,001$ Citorredução bem-sucedida: 74% vs. 46%; $P = 0,0054$ PDS associada a maior perda de sangue ($P < 0,001$)	PFS: 26 vs. 22; NS OS: 62 vs. 51; NS ^j	Efeitos secundários da quimio (grau III-IV): NS

Abreviaturas: AE, evento adverso; CA-125, antígeno de cancro 125; CEA, antígeno carcinoembrionário; quimio, quimioterapia; HR, razão de risco; IP, intraperitoneal; IV, intravenoso; IDS, cirurgia de citorredução intervalada; LPS, cirurgia laparoscópica; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NACT, quimioterapia neoadjuvante; NS, não significativamente diferente (entre braços); NR, não reportado; OS, sobrevida geral; PDS, cirurgia de citorredução primária; PFS, sobrevida livre de progressão; pós-op., pós-operatório; R0, remoção de toda a doença macroscópica; SD, doença estável; S-LPS, cirurgia laparoscópica de estadiamento

^a Todos os ensaios incluíram doentes com cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, incluindo os seguintes tipos de cancro: seroso, mucinoso, de células claras, endometrioide, indiferenciado ou misto. O SCORPION excluiu as doentes com histologia limítrofe.

^b No EORTC 55971, o grau histológico era desconhecido em 41% das doentes. O estádio e o tipo de cancro tinham de ser comprovados por biópsia (guiada por imagem ou durante a laparoscopia ou laparotomia). Se não houver amostra de biópsia, é permitida uma FNA com adenocarcinoma em determinadas circunstâncias: massa ovárica pélvica, metástases fora da pélvis >2 cm, metástases em gânglios linfáticos regionais, prova de estádio IV ou CA-125:CEA >25. Se o CA-125:CEA sérico for ≤25, o enema baritado ou a colonoscopia, a gastroscopia e a mamografia têm de ser negativos.

^c No EORTC 55971, o valor P de OS foi para não inferioridade. As análises de subgrupos post-hoc mostraram que não houve diferença dependente do tratamento na OS para nenhum dos subgrupos avaliados com base no estádio da FIGO, na pontuação de desempenho da OMS, no tipo histológico ou na presença/ausência de líquido pleural.⁴⁸³ As análises de subgrupos mostraram que a NACT foi associada a uma melhor OS em doentes com doença mais extensa (estádio IV com a maior metástase >45 mm de diâmetro; ou estádio IVB), e a PDS foi associada a uma melhor OS em doentes com doença menos extensa (estádio III, ≤45 mm) e nenhuma diferença dependente do tratamento na OS em doentes com uma extensão intermédia da doença (estádio IIIC, >45 mm; ou estádio IVA).^{583,887}

^d No CHORUS, as doentes foram incluídas em caso de suspeita de estádio III-IV da FIGO com base em imaging/comprovação clínica, mas após a cirurgia apenas 96% tinham um estádio III-IV confirmado; as restantes tinham um estádio II ou um estádio desconhecido. Nos casos em que o rácio CA-125:CEA era <25 (2%), o carcinoma gastrointestinal tinha de ser excluído por imaging. Apenas as doentes no braço NACT tiveram confirmação histológica/citológica do

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

diagnóstico antes do tratamento. Os métodos utilizados para confirmação histológica/citológica no braço NACT incluíram: laparoscopia (16%), biópsia guiada por imagem (42%) e citologia de tumor/derrame por FNA (41%).

^e No CHORUS, as análises de subgrupos mostraram que a doença residual após a cirurgia era prognóstica para a OS em ambos os grupos de tratamento. As análises de subgrupo post-hoc mostraram que não houve diferença dependente do tratamento na OS para nenhum dos subgrupos avaliados com base na idade, estádio do cancro, tamanho do tumor (antes da cirurgia), pontuação de desempenho ou tipo de quimioterapia (carboplatina de agente único vs. carboplatina/paclitaxel).

^f No SCORPION, as doentes com estádio IV tinham de ter infusão pleural ou qualquer doença ressecável. Todas as doentes tinham de ter um índice preditivo de 8-12 e nenhuma retração mesentérica. Todas as doentes foram submetidas a S-LPS para confirmação histológica e para avaliar a carga tumoral (índice preditivo). A proporção de doentes com histologia pouco diferenciada não foi comunicada. No entanto, 97% tinham histologia do tipo II, de acordo com Kurman e Shih,⁸⁸⁸ que inclui o carcinoma seroso convencional de alto grau, o carcinoma indiferenciado e os tumores mesodérmicos mistos malignos (carcinossarcoma).

^g No SCORPION, a PDS foi associada a uma maior taxa de procedimentos no abdómen superior ($P = 0,0001$), complexidade cirúrgica ($P = 0,0001$), perda de sangue ($P = 0,003$) e tempo entre a cirurgia e o início da quimioterapia pós-operatória ($P = 0,0001$).

^h O JCOG0602 não exigiu a confirmação histológica dos diagnósticos à entrada no ensaio. O diagnóstico baseou-se tanto na imagiologia como na citologia da ascite, derrames pleurais ou fluidos obtidos por centese.

ⁱ No JCOG0602, as doentes no braço de controlo foram autorizadas a realizar IDS para resíduos >1 cm após a PDS; e a IDS era obrigatória se o útero, os adnexos ou o omento não fossem removidos na PDS, a menos que fosse observada PD. Das 128 doentes no braço de controlo que completaram os primeiros 4 ciclos de quimioterapia pós-operatória, 49 tinham IDS. Os resultados da cirurgia nesta tabela incluem os resultados de todas as cirurgias efetuadas. As doentes no braço de PDS tiveram taxas mais altas de linfadenectomia para-aórtica e pélvica ($P < 0,001$, $P < 0,001$), ressecção de órgão abdominal e metástases distantes ($P = 0,012$, $P = 0,017$) e transfusões de albumina ou plasma fresco congelado (FFP)/fração de proteína plasmática (PPF)/albumina ($P < 0,001$, $P < 0,001$). Apresentaram também maiores volumes de perda de sangue/ascite ($P < 0,001$).

^j No estudo relatado por Liu et al, 2017⁶⁴⁰, a análise de subgrupos mostrou que os seguintes fatores eram prognósticos para a OS entre as doentes no braço de NACT: estádio do tumor (III vs. IV), grau histológico (grau 1 vs. 2 vs. 3), tamanho do tumor residual (≤ 1 cm vs. >1 cm) e número de ciclos de quimioterapia.

Embora tenha havido alguma variabilidade entre estes ensaios, os resultados em geral demonstraram que as doentes tratadas com NACT tiveram melhores resultados cirúrgicos (por exemplo, menor tempo operatório, menos perda de sangue, menos complicações cirúrgicas de alto grau ou AE relacionados com a cirurgia, menor tempo de internamento hospitalar), menos cirurgias extensas e complicadas necessárias para conseguir uma citorredução ótima e um menor risco de morte pós-operatória (Tabela 14).^{481,483,639,640} A maioria destes ensaios concluiu que a NACT aumentava a probabilidade de alcançar uma citorredução ótima e/ou a remoção de toda a doença macroscópica (R0).

Embora a abordagem NACT tenha sido associada a melhores resultados cirúrgicos e a menos doença residual após a cirurgia, os ensaios que relataram PFS e OS não encontraram diferenças significativas quando comparados com a abordagem PDS convencional (Tabela 14). Em alguns

destes ensaios, foram efetuadas análises post-hoc para determinar se existem subgrupos de doentes para os quais a NACT pode melhorar a PFS ou a OS. Embora as análises do CHORUS não tenham identificado quaisquer subgrupos com diferenças dependentes do tratamento na PFS ou na OS, as análises do EORTC 55971 e uma análise agrupada das populações por protocolo do EORTC 55971 e do CHORUS mostraram que a NACT (com IDS e quimioterapia adjuvante) pode melhorar a PFS e/ou a OS em doentes com doença mais extensa, mas o tratamento convencional (PDS e quimioterapia pós-operatória) foi associado a uma melhor PFS e/ou OS em doentes com doença menos extensa.^{583,887,889}

É importante referir que, em alguns destes ensaios (ou seja, EORTC 55971, CHORUS), a mediana de PFS e OS para ambos os braços de tratamento (Tabela 14) foram inferiores às relatadas em estudos aleatórios de doentes submetidas a PDS seguida de quimioterapia IV



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

pós-operatória para doença avançada (OS média, ~50 meses nos Estados Unidos).^{724,890} Embora a mediana da OS no ensaio internacional seja 20 meses inferior à relatada nos ensaios norte-americanos que utilizaram a sequência habitual de intervenções terapêuticas (ou seja, PDS seguida de quimioterapia), esta diferença pode ter sido o resultado da seleção de doentes de risco mais elevado nos ensaios NACT (que não incluíram doentes em estádio IIIB ou estádios anteriores).

Seleção de doentes para NACT

Com base nos resultados de ensaios aleatórios apresentados na Tabela 14, as NCCN Guidelines recomendam que se considere a terapia neoadjuvante para doentes com doença volumosa que não seja suscetível de ser citorreduzida de forma ótima através de cirurgia inicial. O painel considera que as evidências atuais são insuficientes para justificar a NACT como uma opção para as doentes que, de acordo com a avaliação de um oncologista ginecológico, podem ser citorreduzidas de forma ótima através de uma cirurgia inicial. Ao selecionar doentes para NACT com IDS, deve ser considerado o tipo de cancro do tumor primário e a potencial resposta à quimioterapia primária. A NACT não é adequada para doentes com tipos de cancro não epiteliais (por exemplo, tumores estromais do cordão sexual ou tumores de células germinativas). A NACT não é adequada para doentes com doença aparentemente confinada ao ovário. A NACT também pode ser considerada para as doentes que não são boas candidatas a cirurgia, como as que têm uma pontuação de desempenho insuficiente, na esperança de que a redução da carga tumoral possa melhorar a sua condição e, assim, reduzir os riscos perioperatórios. Pelo menos um dos ensaios aleatórios na Tabela 14 (Liu 2017⁶⁴⁰) apurou que, entre as doentes (com idades compreendidas entre 60 e 75 anos) com doença de estádio III/IV, a NACT melhorou a taxa de citorredução bem-sucedida e outros resultados cirúrgicos (redução do tempo operatório e da perda de sangue), embora, à semelhança de

outros ensaios aleatórios, não tenha sido observada qualquer melhoria na PFS ou na OS.

As recomendações da NCCN para a investigação e seleção de doentes para NACT estão alinhadas com os critérios de elegibilidade e protocolos utilizados nos ensaios controlados aleatórios apresentados na Tabela 14. Nestes ensaios, as avaliações pré-operatórias e as cirurgias de citorredução foram efetuadas por oncologistas ginecológicos; alguns ensaios incluíram requisitos adicionais para garantir que os cirurgiões tinham experiência suficiente na realização dos procedimentos.^{481-483,639,640} O painel de cancro do ovário da NCCN salienta que a avaliação por um oncologista ginecológico é importante para determinar o método mais adequado de obtenção de tecido para confirmação histológica e para determinar a extensão da doença. Esta recomendação é coerente com as recomendações da SGO e da ASCO.⁴⁸⁰

A maioria dos ensaios na Tabela 14 exigiu a confirmação do estadiamento e do diagnóstico com base na imagiologia e na histologia de uma amostra de biópsia ou citologia de ascite ou derrame pleural. Alguns ensaios tinham critérios de entrada adicionais baseados nos níveis séricos de CA-125 e CEA e alguns exigiam testes de diagnóstico adicionais para excluir outros tipos de doenças malignas. A laparoscopia para avaliar a extensão da doença e a viabilidade da ressecção foi necessária num destes ensaios (SCORPION) e também foi frequentemente utilizada nos outros ensaios aleatórios apresentados na Tabela 14. Os relatórios de vários destes ensaios referem que, em algumas doentes, a atribuição do tipo histológico e do estádio da doença foi revista após a biópsia ou a avaliação laparoscópica e, por vezes, revista após a cirurgia de citorredução.^{481-483,639} As NCCN Guidelines recomendam a confirmação histológica do diagnóstico e do subtipo de cancro com base na análise do tecido tumoral. Se a biópsia não for viável, pode ser utilizada a citopatologia da ascite ou do derrame pleural.



combinada com um rácio CA-125:CEA superior a 25.^{478,479,481,891} Embora a biópsia possa ser obtida através de uma variedade de métodos e possam ser utilizadas técnicas minimamente invasivas, a avaliação laparoscópica deve ser considerada para determinar a viabilidade da ressecção, uma vez que pode permitir uma avaliação mais exata da possibilidade de alcançar uma citorredução ótima. Uma vez que o estado germinal e/ou somático de *BRCA1* e *BRCA2* pode esclarecer futuras opções para a terapia de manutenção, todas as doentes com cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário confirmado histologicamente devem ser submetidas a uma avaliação do risco genético e a testes germinativos e somáticos, caso não tenham sido realizados anteriormente. Na ausência de uma mutação *BRCA1/2*, o teste de deficiência de recombinação homóloga também pode ser considerado, uma vez que pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia de manutenção com inibidores de PARP após a quimioterapia de primeira linha (categoria 2B). No entanto, o tratamento não deve ser adiado para que o aconselhamento genético seja referenciado, uma vez que o atraso no tratamento está associado a piores resultados.^{528,529} Consulte a secção *Testes moleculares* acima.

Opções de regime para doentes tratadas com NACT

Foi utilizada uma grande variedade de regimes à base de platina em ensaios clínicos que testaram a NACT mais IDS e quimioterapia

pós-operatória. Todos os ensaios aleatórios na Tabela 14 utilizaram quimioterapia combinada à base de platina ou monoterapia (Tabela 15). Outros regimes de quimioterapia que foram testados em ensaios prospektivos em doentes com cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário são apresentados na Tabela 16.⁸⁹²⁻⁸⁹⁷ Na maioria dos ensaios apresentados na Tabela 15 e na Tabela 16, as doentes receberam o mesmo regime de quimioterapia para a NACT e para a terapia pós-operatória. Relativamente aos ensaios prospektivos que compararam diferentes regimes de quimioterapia em doentes tratadas com uma abordagem NACT (ou seja, PRIMOVAR-1, GEICO 1205/NOVA, ANTHALYA, OV21/PETROC), nenhum demonstrou ainda a superioridade de qualquer regime com base em resultados cirúrgicos, PFS ou OS (Tabela 16).^{893,895-897} Dado que foi utilizada com sucesso uma grande variedade de regimes em ensaios prospektivos e na ausência de dados que indiquem que determinados regimes devem ser excluídos ou favorecidos, as NCCN Guidelines fornecem uma lista de opções que podem ser utilizadas antes e/ou após a cirurgia em doentes tratadas com uma abordagem NACT (Tabela 17), incluindo todos os regimes IV recomendados para o tratamento convencional do carcinoma seroso de alto grau em estádio II-IV (ou seja, PDS seguido de quimioterapia).

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 15. Regimes de quimioterapia neoadjuvante testados em ensaios prospectivos aleatórios que comparam NACT + IDS versus PDS^{a,b}

Ensaio	Opções de regimes de quimioterapia	Via	Duração do ciclo, semanas	Doentes tratadas, n (% da população total)	
				Braço de NACT	Braço de PDS
EORTC 55971 ⁴⁸³	Platina-taxano, opções recomendadas: <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel 135 mg/m² + cisplatina 75 mg/m² Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatina 75 mg/m² Paclitaxel 175 mg/m² + AUC de carboplatina 5 	IV	3	283 (88%)	243 (78%)
	Apenas platina: <ul style="list-style-type: none"> Cisplatina ≥75 mg/m² AUC de carboplatina ≥5 			20 (6%)	25 (8%)
	Outros			19 (6%)	21 (7%)
CHORUS ⁴⁸¹	AUC de carboplatina 5-6 + paclitaxel 175 mg/m ²	NR	3	178 (70%)	138 (61%)
	Combinação alternativa de carboplatina	NR	3	1 (<1%)	0
	AUC de carboplatina 5-6	NR	3	75 (30%)	89 (39%)
SCORPION ⁶³⁹	AUC de carboplatina 5 + paclitaxel 175 mg/m ²	IV	3	29 (56%)	31 (61%)
	AUC de carboplatina 5 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab	IV	3	20 (39%)	14 (27%)
	Carboplatina + paclitaxel	IV	1	3 (6%)	5 (10%)
	Carboplatina	IV	3	0	1 (2%)
JCOG0602 ⁴⁸²	Paclitaxel 175 mg/m ² + AUC de carboplatina 6	IV	3	150	138
Liu 2017 ⁶⁴⁰	Antes de IDS: Cisplatina 75 mg/m ² IP + docetaxel 75 mg/m ² IV	IP/IV	3	58	0
	Depois de IDS: Cisplatina 75 mg/m ² IV + docetaxel 75 mg/m ² IV	IV	3	58	50

Abreviaturas: AUC, área sob a curva; IDS, cirurgia de citorredução intervalada; IP, intraperitoneal; IV, intravenoso; NACT, quimioterapia neoadjuvante; NR, não relatado; PDS, cirurgia de citorredução primária.

^a Ensaios apresentados na Tabela 14.

^b Todos estes ensaios testaram regimes que consistiam em NACT, seguida de IDS (com o objetivo de citorredução máxima), seguida de terapia sistémica pós-operatória (para o número indicado de ciclos). Salvo indicação em contrário, foi utilizado o mesmo regime como neoadjuvante e no pós-operatório. Em alguns ensaios, apenas as doentes que cumpriram determinados requisitos foram autorizadas a receber IDS e/ou quimioterapia pós-operatória.

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 16. Regimes de NACT noutros ensaios prospetivos

Ensaio	Estádio III/IV (%)	Regime de quimioterapia ^a	Via	Duração do ciclo (semanas)	Número de ciclos		Doentes tratadas (n)	Doença residual R0	Doença residual ≤1 cm	PFS (mês)	OS (mês)
					Antes de IDS	Depois de IDS					
SWOG S0009 (NCT00008138) Fase II, 1 braço Tiersten 2009 ⁸⁹²	74/26 ^b	Antes de IDS: Paclitaxel 175 mg/m ² + AUC de carboplatina 6 Depois de IDS: Paclitaxel 175 mg/m ² IV dia 1 + AUC de carboplatina 5 IP dia 1 + paclitaxel 60 mg/m ² IP dia 8	IV IP/IV	3 4	3 --	-- 6	58 ^c	NR	45%	21	32
PRIMOVAR-1 (NCT00551577) Fase II, R Polcher 2009 ⁸⁹³	73/27 ^d	Braço 1: AUC de carboplatina 5 + docetaxel 75 mg/m ² Braço 2: AUC de carboplatina 5 + docetaxel 75 mg/m ²	IV IV	3 3	3 2	3 4	44	30%	75%	12,2	24,1
MITO-16A-MaNGO OV2A (NCT01706120) Fase IV Daniele 2017 ⁸⁹⁴	75/24 ^e	AUC de carboplatina 5 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg; depois, monoterapia com bevacizumab (apenas após IDS)	NR	3	~3	Para um total de 6; ≤16	74	64%	87%	NR	NR
GEICO 1205/NOVA (NCT01847677) Fase II, R, OL Garcia ASCO 2017 ⁸⁹⁵ Garcia, 2019 ⁸⁹⁸	66/34	Braço 1: Antes de IDS: AUC de carboplatina 6 + paclitaxel 175 mg/m ² Depois de IDS: AUC de carboplatina 6 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg; depois, monoterapia com bevacizumab 15 mg/kg Braço 2: Antes de IDS: AUC de carboplatina 6 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg Depois de IDS: AUC de carboplatina 6 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg; depois, monoterapia com bevacizumab 15 mg/kg	IV IV	3 3	4 4 ^f	3; ≤15 meses 3; ≤15 meses	33 35	NR NR	64% ^g 66% (NS)	20,1 20,4 (NS)	NR NR
ANTHALYA (NCT01739218) Fase II, OL, R Rouzier 2017 ⁸⁹⁶	70/30 ^d	Braço 1: AUC de carboplatina 5 + paclitaxel 175 mg/m ² Braço 2: AUC de carboplatina 5 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg; depois, monoterapia com bevacizumab (apenas após IDS)	IV IV	3 3	4 4 ^f	4 4 ^f ; 18	37 58	51% 59%	NR NR	NR NR	NR NR

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

OV21/PETROC (NCT00993655) Fase II, RCT Provencher 2018 ⁸⁹⁷	86/13 ^h	Antes de IDS, todos os braços: à base de platina, pormenores não especificados ⁱ Opções depois de IDS: Braço 1: Paclitaxel 135 mg/m ² IV dia 1 + AUC de carboplatina 5/6 IV dia 1 + paclitaxel 60 mg/m ² IV dia 8 Braço 2: Paclitaxel 135 mg/m ² IV dia 1 + cisplatina 75 mg/m ² IP dia 1 + paclitaxel 60 mg/m ² IP dia 8 Braço 3: Paclitaxel 135 mg/m ² IV dia 1 + AUC de carboplatina 5/6 IP dia 1 + paclitaxel 60 mg/m ² IP dia 8	IV		3-4 ^j	--							
			IV	3	-- ^j	3	95	-- ^j	-- ^j	-- ^j	11,3 ^j	38,1 ^j	
			IP/IV	3	-- ^j	3	72	-- ^j	-- ^j	-- ^j	NR	NR	

AUC, área sob a curva; IDS, cirurgia de citorredução intervalada; IP, intraperitoneal; IV, intravenoso; NACT, quimioterapia neoadjuvante; NR, não relatado; NS, nenhuma diferença significativa entre os braços; OL, aberto; OS, sobrevida geral; PFS, sobrevida livre de progressão; R, aleatório; R0, sem doença residual macroscópica; RCT, ensaio controlado aleatório.

^a Todos estes ensaios testaram regimes que consistiam em terapia sistémica neoadjuvante (para o número indicado de ciclos [número de ciclos antes da IDS]), seguida de IDS (com o objetivo de citorredução máxima), seguida de terapia sistémica pós-operatória (para o número indicado de ciclos [número de ciclos após a IDS]). Salvo indicação em contrário, foi utilizado o mesmo regime como neoadjuvante e pós-operatório e os agentes foram administrados no dia 1 de cada ciclo. Em alguns ensaios, apenas as doentes que cumpriram determinados requisitos foram autorizadas a receber IDS e/ou quimioterapia pós-operatória.

^b No SWOG S0009, as doentes com estádio III tinham de ter uma massa pélvica grande e/ou doença abdominal volumosa e/ou derrame pleural maligno; as doentes com estádio IV tinham de ter derrame pleural maligno.

^c No SWOG S0009, 58 doentes eram elegíveis para NACT e 45 completaram a NACT. Era necessário que as doentes apresentassem uma diminuição $\geq 50\%$ no CA-125 para serem elegíveis para IDS, assim, 36 receberam IDS. As doentes tinham de ter uma citorredução ótima (< 1 cm e derrame pleural maligno resolvido) para serem elegíveis para quimioterapia pós-operatória, assim, apenas 26 receberam quimioterapia pós-operatória e 18 completaram o tratamento planeado. A taxa de doença residual e a PFS e OS apresentadas na tabela baseiam-se no número total de doentes elegíveis para NACT. Para as doentes que apresentaram uma citorredução ótima por IDS e receberam quimioterapia IP/IV pós-operatória, a PFS e a OS medianas foram de 29 e 34 meses, respectivamente.

^d PRIMOVAR-1 e ANTHALYA: todas as doentes com doença de estádio III tinham estádio IIIC.

^e MITO-16A-MaNGO OV2A: todas as doentes com doença de estádio III tinham estádio IIIB/C.

^f No braço de bevacizumab do GEICO 1205/NOVA, a quimioterapia antes da IDS incluiu pelo menos 3 ciclos com bevacizumab. No braço de bevacizumab do ANTHALYA, a quimioterapia incluiu bevacizumab nos ciclos 1-3 e ciclos 6-8.

^g Para o GEICO 1205/NOVA, o resumo da ASCO indicou "taxa de cirurgia ótima" sem definir a cirurgia ótima.

^h No OV21/PETROC: <1% e 1% das doentes apresentavam doença de estádio IIB e estádio IIC. Todas as doentes com doença de estádio III tinham estádio IIIB/C. Todas as doentes com doença de estádio IV tinham estádio IVA.

ⁱ No OV21/PETROC, as doentes tinham de ter recebido 3-4 ciclos de NACT IV à base de platina (detalhes do regime não comunicados) seguidos de IDS ótima (< 1 cm); foram aleatorizadas após a IDS. A PFS e a OS foram medidas a partir da aleatorização. O estudo não estava completo, pelo que não foi possível efetuar comparações de OS.

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 17. NCCN Guidelines for Ovarian Cancer: Regimes recomendados para NACT e para quimioterapia adjuvante após a IDS

Opções ^a	Duração do ciclo (semanas)	N.º de ciclos ^b	
		Antes de IDS	Depois de IDS
Regimes IP/IV ^c (apenas adjuvante)			
Para doença de estádio II-III com citorredução ótima: Paclitaxel 135 mg/m ² IV Dia 1; cisplatina 75-100 mg/m ² IP Dia 2 após paclitaxel IV; paclitaxel 60 mg/m ² IP Dia 8.	3	NR	≥3
Paclitaxel 135 mg/m ² IV Dia 1, AUC de carboplatina 6 IP Dia 1, paclitaxel 60 mg/m ² IP Dia 8.	3	NR	≥3
Regimes IV (neoadjuvante e adjuvante)			
Paclitaxel 175 mg/m ² + AUC de carboplatina 5-6 Dia 1.	3	3-6	≥3
Paclitaxel em dose densa 80 mg/m ² Dias 1, 8 e 15 + AUC de carboplatina 5-6 Dia 1.	3	3-6	≥3
Paclitaxel 60 mg/m ² + AUC de carboplatina 2.	1	3-6	≥3
Docetaxel 60-75 mg/m ² + AUC de carboplatina 5-6 Dia 1.	3	3-6	≥3
AUC de carboplatina 5 + doxorrubicina lipossomal peguilada 30 mg/m ² .	4	3-6	≥3
ICON-7: Paclitaxel 175 mg/m ² + AUC de carboplatina 5-6 + bevacizumab 7,5 mg/kg Dia 1.	3	3-6 ^d	CT: ≥3 Bev: ≤15
GOG-218: Paclitaxel 175 mg/m ² + AUC de carboplatina 6 Dia 1. A partir do Dia 1 do ciclo 2, bevacizumab 15 mg/kg.	3	3-6 ^d	CT: ≥3 Bev: ≤22
Regimes IV para doentes >70 anos e doentes com comorbidades (apenas adjuvante)			
AUC de carboplatina 5.	3	NR	≥3
Paclitaxel 135 mg/m ² + AUC de carboplatina 5.	3	NR	≥3
Paclitaxel 60 mg/m ² + AUC de carboplatina 2.	1	NR	≥3

AUC, área sob a curva; bev, bevacizumab; CT, quimioterapia; IDS, cirurgia de citorredução intervalada; IP, intraperitoneal; IV, intravenoso; NACT, quimioterapia neoadjuvante; NR, regime não recomendado como opção nesse contexto; pós-op., pós-operatório

^a Todas as opções listadas são da categoria 2A.

^b Para todos os regimes recomendados para utilização antes da IDS, é preferível a cirurgia após 3 ciclos de NACT; no entanto, a cirurgia pode ser efetuada após 4-6 ciclos com base no parecer clínico do oncologista ginecológico. Recomenda-se um total de ≥6 ciclos de tratamento, incluindo pelo menos 3 ciclos de terapia adjuvante após IDS.

^c Existem dados limitados sobre a utilização de regimes de quimioterapia IP após terapia neoadjuvante e IDS.

^d Os regimes contendo bevacizumab devem ser utilizados com precaução antes da IDS devido à potencial interferência na cicatrização pós-operatória. Suspender o bevacizumab durante 6 semanas antes da IDS.

Regimes contendo bevacizumab para doentes tratadas com NACT

Vários ensaios prospectivos exploraram se a adição de bevacizumab a regimes à base de platina melhora os resultados das doentes tratadas com NACT. Os resultados preliminares do GEICO 1205/NOVA revelaram

que a adição de bevacizumab a um regime padrão de carboplatina/paclitaxel não alterou significativamente a taxa de CR na NACT (antes da IDS), a taxa de "cirurgia ótima" ou a PFS, mas mostrou uma taxa mais baixa de AE de grau 3-4 no braço que incluía bevacizumab

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

(70% vs. 42%, $P = 0,026$).⁸⁹⁵ O ensaio ALTHALYA utilizou um regime semelhante de carboplatina/paclitaxel, mas não encontrou uma diferença significativa na taxa de AE de grau 3-5 para as doentes tratadas sem versus com bevacizumab (63% vs. 62%).⁸⁹⁶ Os resultados do ALTHALYA também não demonstraram diferenças entre os braços de tratamento relativamente à taxa de CR antes da IDS, à percentagem de doentes sem doença residual macroscópica após a IDS ou aos resultados cirúrgicos (tempo operatório, duração do internamento hospitalar, duração do internamento na unidade de cuidados intensivos, frequência de transfusões de sangue e taxa de complicações pós-operatórias).⁸⁹⁶ Em conjunto, os resultados destes ensaios indicam que, embora os regimes à base de platina que incluem bevacizumab tenham uma segurança aceitável para as doentes tratadas com uma abordagem NACT, são necessários mais dados para determinar se a adição de bevacizumab tem impacto na PFS. As NCCN Guidelines incluem dois regimes contendo bevacizumab como opções para a NACT e a quimioterapia pós-IDS (Tabela 17). É importante salientar que todos os ensaios prospectivos na Tabela 15 e na Tabela 16 que permitiram a utilização de bevacizumab no contexto de NACT utilizaram um período de washout antes (e por vezes depois) da IDS, normalmente de pelo menos 28 dias.^{639,894-896} Os regimes contendo bevacizumab devem ser utilizados com precaução antes da IDS devido à potencial interferência na cicatrização pós-operatória. Se o bevacizumab estiver a ser utilizado como parte de um regime neoadjuvante, o bevacizumab deve ser suspenso da terapia durante, pelo menos, 6 semanas antes da IDS.

Regimes intraperitoneais/intravenosos para doentes tratadas com NACT
Vários ensaios exploraram a utilização de regimes IP/IV em doentes tratadas com uma abordagem NACT. Tanto o SWOG S0009 como o OV21/PETROC testaram regimes IP/IV pós-operatórios para doentes que receberam NACT à base de platina seguida de citorredução ótima por IDS.^{892,897} No SWOG S0009, entre as doentes com uma diminuição de

50% ou mais no nível de CA-125 durante a NACT, com citorredução ótima por IDS (<1 cm e derrame pleural maligno resolvido) e quimioterapia IP/IV pós-operatória, a mediana da PFS (29 meses) e da OS (34 meses) foi comparada favoravelmente com os resultados de outros ensaios que utilizaram regimes IV (Tabela 16).⁸⁹² Para determinar se a quimioterapia IP/IV pós-operatória melhora os resultados em comparação com os regimes IV em doentes tratadas com NACT, o ensaio OV21/PETROC comparou três regimes pós-operatórios diferentes (Tabela 16) em doentes previamente tratadas com NACT IV à base de platina (3-4 ciclos) e citorredução ótima por IDS.⁸⁹⁷ Embora as tendências na taxa de progressão ou morte nos primeiros 9 meses (a partir da aleatorização) tenham favorecido o regime de carboplatina/paclitaxel IP/IV (Braço 3, 24,5%) em relação ao regime de cisplatina/paclitaxel IP/IV (Braço 2, 34,7%) ou ao regime de carboplatina/paclitaxel IV (Braço 1, 38,6%), os resultados posteriores (acompanhamento médio de 33 meses) não mostraram qualquer diferença na PFS mediana para os regimes IP/IV em relação ao regime IV (Tabela 16). A taxa de OS aos 2 anos também não foi significativamente diferente (74% vs. 81% para o Braço 1 vs. Braço 3).⁸⁹⁷

Com base nestes resultados, as NCCN Guidelines incluem tanto o regime de cisplatina/paclitaxel IP/IV como o regime de carboplatina/paclitaxel IP/IV como opções para a terapia pós-operatória em doentes que receberam NACT e IDS (Tabela 17). Dada a falta de melhoria da sobrevida no OV21/PETROC, são necessários mais dados para estabelecer se a quimioterapia IP pós-operatória proporciona benefícios clínicos em doentes que receberam NACT IV e IDS. Resultados recentes do ensaio GOG-0252 controlado aleatório de fase III também puseram em causa o valor da quimioterapia IP pós-operatória em doentes com doença em estado avançado tratadas com PDS.⁸⁷⁰ Embora ensaios anteriores tenham demonstrado uma melhoria da PFS e/ou OS com quimioterapia IP versus IV,^{724,863,864,868} os resultados do GOG-0252 não demonstraram

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

qualquer melhoria.⁸⁷⁰ No entanto, ao contrário de ensaios anteriores, todos os regimes utilizados no GOG-0252 continham bevacizumab, o que pode ter compensado o efeito da administração de quimioterapia IP.

Número de ciclos de quimioterapia antes e depois da IDS

Conforme apresentado na Tabela 16, os resultados do ensaio aleatório de fase II PRIMOVAR-1 concluíram que o tratamento com 3 versus 2 ciclos de NACT não teve impacto na taxa de resposta, na extensão da citorredução alcançada na IDS, no tempo operatório, na extensão da cirurgia necessária ou na PFS ou OS.⁸⁹³ No entanto, uma vez que a maioria dos ensaios aleatórios que testaram protocolos de NACT utilizaram 3 a 4 ciclos antes da IDS (Tabela 15 e Tabela 16), as NCCN Guidelines indicam que é preferível utilizar 3 a 4 ciclos de NACT antes da IDS, embora se possa recorrer à cirurgia após 4 a 6 ciclos, com base no parecer clínico do oncologista ginecológico responsável pelo tratamento.

Após 3 a 4 ciclos de NACT, as doentes devem ser avaliadas por um oncologista ginecológico para determinar a probabilidade de uma citorredução ótima. Nas doentes cuja doença respondeu à NACT e que provavelmente terão uma citorredução ótima, deve ser realizada a IDS com histerectomia completa/BSO e citorredução. As pessoas com doença estável após 3 a 4 ciclos de NACT podem considerar a IDS (com histerectomia completa/BSO e citorredução), mas também devem considerar 1) mudar para o tratamento para doença persistente/recorrente; ou 2) o tratamento com ciclos adicionais de NACT (até um total de ≥ 6 ciclos), reavaliando posteriormente para determinar se devem efetuar a IDS (com histerectomia completa/BSO e citorredução) ou mudar para a terapia para doença persistente/recorrente. A opção de continuar para além de 6 ciclos é normalmente reservada às doentes que estão a tolerar a terapia e têm sinais de que pode ser alcançada uma resposta, como por exemplo, aquelas cujo CA-125 continua a descer. As

doentes que apresentem progressão da doença durante a NACT devem mudar para a terapia para doença persistente/recorrente.

A maioria dos ensaios que testaram os regimes de NACT utilizaram pelo menos 3 ciclos de quimioterapia adjuvante após a IDS ou indicaram que o número total de ciclos deveria ser de 6 a 8 (Tabelas 14, 15 e 16). As NCCN Guidelines recomendam que, independentemente do número de ciclos de NACT recebidos, a IDS deve ser sempre seguida de quimioterapia adjuvante. Para todas as doentes submetidas a NACT mais IDS, recomenda-se um mínimo de 6 ciclos de tratamento, incluindo pelo menos 3 ciclos de terapia adjuvante após a IDS. As doentes com doença estável que estejam a tolerar a terapia podem continuar após 6 ciclos.

Cirurgia de citorredução intervalada após quimioterapia neoadjuvante do cancro epitelial do ovário invasivo

Análises de dados de vários ensaios prospetivos revelaram que a extensão da doença residual após NACT mais IDS era prognóstica para PFS e OS.^{481,483,640,893} Conforme apresentado nas Tabelas 14, 15 e 16, estes ensaios relataram uma citorredução ótima em 45% a 91% das doentes, com remoção completa de toda a doença macroscópica em 30% a 59%. Por conseguinte, tal como no caso de um procedimento primário de citorredução, devem ser envidados todos os esforços para conseguir a remoção completa da doença macroscópica (R0) durante a IDS. Deve ser feito um esforço máximo para remover toda a doença macroscópica no abdómen, na pélvis e no retroperitoneu. Os procedimentos recomendados pela NCCN para a IDS são semelhantes aos utilizados nos ensaios listados nas Tabelas 14, 15 e 16^{481-483,639,892-894,896} e semelhantes aos recomendados para a PDS. Conforme mencionado anteriormente, estes ensaios exigiram oncologistas ginecológicos experientes para avaliação pré-operatória e IDS.^{481,483,639,896} Alguns membros do painel da NCCN utilizam calculadoras de risco cirúrgico online para determinar se a IDS é segura numa doente que escolheu a NACT (em vez da PDS) devido a



uma condição médica. Exemplos incluem o índice de comorbidades de Charlson modificado (pontuação <2),⁸⁹⁹⁻⁹⁰³ o estado de classificação física ASA (pontuação <3),⁹⁰⁴⁻⁹⁰⁶ a escala de fragilidade de Edmonton (pontuação <3)⁹⁰⁷ e a calculadora de risco cirúrgico ACS NSQIP.⁹⁰⁸⁻⁹¹⁰ Recomenda-se que um oncologista ginecológico seja consultado e realize a cirurgia. Deve ser utilizada uma laparotomia aberta, incluindo uma incisão abdominal vertical na linha média, na maioria das doentes para as quais está planeado um procedimento de citorredução intervalada. Em doentes selecionadas, podem ser utilizadas técnicas minimamente invasivas para a IDS. As doentes cuja doença não possa ser citorreduzida de forma ótima utilizando técnicas minimamente invasivas devem ser convertidas para um procedimento aberto. Antes da IDS, as doentes devem ser aconselhadas sobre a inserção de porta, caso esteja a ser considerada a quimioterapia IP subsequente.

Todos os procedimentos de citorredução intervalada devem incluir histerectomia completa e BSO com estadiamento exaustivo. Todas as superfícies peritoneais devem ser visualizadas e qualquer superfície peritoneal ou aderência suspeita de albergar metástases deve ser seletivamente excisada ou biopsiada. Os nódulos suspeitos e/ou aumentados devem ser ressecados, se possível. Deve ser considerada a remoção dos gânglios linfáticos que possam ter metástases na altura do diagnóstico inicial, mesmo que os gânglios não sejam atualmente suspeitos ou estejam aumentados. Deve ser efetuada uma omentectomia e os procedimentos adicionais que podem ser considerados incluem a ressecção intestinal e/ou apendicectomia, remoção do diafragma ou de outras superfícies peritoneais, esplenectomia, cistectomia parcial e/ou ureteroneocistostomia, hepatectomia parcial, gastrectomia parcial, colecistectomia e/ou pancreatectomia distal.

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no momento da IDS

A quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) é uma técnica em que a quimioterapia é administrada numa solução aquecida perfundida em todo o espaço peritoneal. A justificação para a administração hipertérmica é que o calor pode aumentar a penetração da quimioterapia na superfície peritoneal e aumentar a sensibilidade das células cancerígenas à quimioterapia através da inibição da reparação do ADN.⁹¹¹⁻⁹¹³ As preocupações com o incômodo da administração e as toxicidades associadas à quimioterapia IP/IV pós-operatória motivaram os investigadores a determinar se a HIPEC poderia melhorar a segurança e a QdV. Embora o aumento da temperatura corporal acarrete riscos substanciais, foram desenvolvidos métodos para aumentar a temperatura do espaço IP com um aumento mínimo da temperatura do resto do corpo.

Ao longo das últimas décadas, alguns ensaios aleatórios (Tabela 18)⁹¹⁴⁻⁹¹⁷ e inúmeros ensaios não aleatórios prospektivos⁹¹⁸⁻⁹³¹ relataram a utilização de HIPEC em doentes com cancro do ovário. Os métodos de HIPEC evoluíram ao longo dos anos para reduzir as complicações intraoperatórias e pós-operatórias. As técnicas abdominais "abertas" e "fechadas" foram desenvolvidas e testadas nestes estudos prospektivos.^{914,915,917-931} Os protocolos de HIPEC utilizados nestes estudos prospektivos perfundiram normalmente a quimioterapia durante 60 ou 90 minutos (dependendo do agente e da dose utilizada) com solução aquecida para atingir uma temperatura IP de 41 °C a 43 °C.⁹¹⁴⁻⁹³¹ A duração e a segurança da cirurgia citorredutora mais os procedimentos de HIPEC variaram entre os ensaios, com o tempo médio do procedimento a variar entre 300 e 600 minutos e o tempo médio de internamento hospitalar a variar entre 8 e 24 dias.^{917-924,926-931} A perda excessiva de sangue era comum e, em alguns estudos, mais de metade das doentes necessitaram de transfusões. A mortalidade intraoperatória e pós-operatória (<30 dias após a cirurgia) variou de 0% a 7%,^{918-925,927} embora todos os ensaios mais recentes não relatem mortes relacionadas com o



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

procedimento.⁹²⁹⁻⁹³¹ A taxa de complicações da cirurgia varia consoante os ensaios, com complicações maiores/graves (<30 dias após a cirurgia) a ocorrerem em 9% a 40% das doentes.^{918-927,929,930} Os estudos de um centro referiram que as taxas de complicações diminuíram nos anos mais recentes, em comparação com a altura em que o seu centro começou a efetuar procedimentos de citorredução e HIPEC.^{920,932} As complicações maiores/graves mais comuns observadas nos ensaios incluem vários tipos de fistulas, abcessos e infecções (por exemplo, infecção da ferida, septicemia, pneumonia, infecção associada à linha central, infecção intra-abdominal), deiscência da ferida cirúrgica, perfuração intestinal, íleo, hemorragias, tromboembolia venosa, enfarte do miocárdio, derrames pleurais, pneumotórax e insuficiência renal.^{914,919-923,925,927,928,930,933} Muitos estudos relataram que foram necessários procedimentos adicionais para gerir as complicações.^{914,920,921,924,926,927,929,930,933,934}

Tendo em conta os riscos associados à HIPEC, os estudos prospectivos centraram-se na utilização da HIPEC imediatamente após a citorredução (como parte do mesmo procedimento) em doentes com doença IP de elevado volume (estágio III-IV da FIGO no momento do diagnóstico ou da recorrência), em especial as que apresentam carcinomatose peritoneal, que correm o risco de doença microscópica residual generalizada mesmo após a ressecção sem doença visível. Em comparação com a terapia IP pós-operatória, a administração IP intraoperatória pode permitir uma melhor perfusão do espaço peritoneal, uma vez que as aderências ainda não se terão formado. As doentes com doença menos extensa foram excluídas, porque têm menos probabilidades de ter doença microscópica disseminada após a citorredução e, por conseguinte, é pouco provável que o potencial benefício ultrapasse os riscos do procedimento. As doentes com metástases extra-abdominais distantes foram frequentemente excluídas dos estudos de HIPEC devido a preocupações de que a terapia IP não fosse um tratamento eficaz para a doença extra-peritoneal.

Apenas alguns estudos comparativos prospektivos de fase III testaram se a HIPEC melhora os resultados em doentes com cancro do ovário avançado (resumidos na Tabela 18). O mais recente e maior ($n = 245$) destes, o M06OVH-OVHIPEC, apurou que a HIPEC melhorou a sobrevida livre de recorrência e a OS em doentes com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário de estágio III da FIGO que foram submetidas a NACT devido a doença abdominal extensa ou PDS subótima.⁹¹⁷ Embora o tempo total do procedimento para a citorredução + HIPEC tenha sido mais longo do que para a citorredução isolada, a HIPEC não pareceu ter quaisquer efeitos importantes no tempo de internamento hospitalar (mediana, 10 vs. 8 dias) ou na administração de quimioterapia IV pós-operatória (ou seja, tempo até ao início, taxa de conclusão de todos os 3 ciclos). Mais importante ainda, não foram observadas diferenças nas taxas de toxicidade entre os braços (toxicidades de grau 3-4: 27% vs. 25%) ou em qualquer uma das métricas de qualidade de vida relacionadas com a saúde avaliadas.

Devido a estes resultados positivos, as NCCN Guidelines incluem agora uma opção para considerar HIPEC na altura da IDS em doentes com doença de estágio III tratadas com NACT. À semelhança do que aconteceu no ensaio, que exigia que as doentes apresentassem resposta ou doença estável após 3 ciclos de NACT e que tratava as doentes com quimioterapia pós-operatória (3 ciclos), as NCCN Guidelines recomendam a HIPEC como uma opção para as doentes que apresentam resposta ou doença estável após a NACT (3 ciclos preferencialmente, mas 4-6 permitidos) e recomendam que todas as doentes tratadas com NACT e IDS (\pm HIPEC) recebam quimioterapia pós-operatória. As análises do M06OVH-OVHIPEC mostraram que o efeito da HIPEC foi consistente numa grande variedade de subgrupos (por exemplo, idade, tipo de cancro, cirurgia prévia, extensão da doença, laparoscopia antes da cirurgia). Por conseguinte, as NCCN Guidelines indicam que a HIPEC pode ser considerada para todas as doentes com doença de estágio III



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

para as quais se realiza NACT e IDS, sem quaisquer outros requisitos para a seleção de doentes. É importante salientar que a HIPEC não é recomendada para doentes tratadas com PDS (sem NACT) com base nos resultados iniciais de um ensaio controlado aleatório que demonstrou que a HIPEC não melhorou a PFS ou OS numa população de doentes com citorredução ótima (<1 cm residual) após PDS ou após NACT + IDS (Tabela 18).⁹¹⁶ No subconjunto de doentes que foram submetidas a NACT e IDS, no entanto, o acompanhamento a longo prazo apresentou uma tendência para melhorar a PFS e a OS com a HIPEC.⁹¹⁶

Na maioria dos estudos prospectivos que testaram a HIPEC, a cirurgia antes da HIPEC foi realizada com o objetivo de uma citorredução máxima (ressecção R0) e envolveu TAH/BSO, omentectomia e uma variedade de outros procedimentos, dependendo da extensão da doença. A citorredução ótima (doença residual <1 cm) foi alcançada na maioria das doentes nestes ensaios e, em alguns estudos, foi um requisito para receber HIPEC subsequente.^{914,915,917-931} As taxas de citorredução

completa (ressecção R0) variaram entre 50% e 100% nestes ensaios^{918-920,922-928,930,931} e as análises univariáveis e multivariáveis mostraram que a doença residual após a citorredução foi o preditor mais significativo da OS.^{918,919,923-925,933,935} Por conseguinte, a NCCN recomenda o máximo esforço para alcançar uma citorredução completa durante a IDS, independentemente de a HIPEC estar ou não planeada.

O agente de HIPEC recomendado pela NCCN é a cisplatina, 100 mg/m², tal como foi utilizado no M06OVH-OVHIPEC.⁹¹⁷ Embora este ensaio tenha testado apenas um regime para NACT e quimioterapia pós-operatória (carboplatina, área sob a curva [AUC] 5-6 + paclitaxel, 175 mg/m² de área de superfície corporal [BSA]), outros estudos utilizaram uma variedade de agentes e ainda não foi determinada a combinação ideal de regimes pré/pós-operatórios com o agente de HIPEC. Atualmente, as NCCN Guidelines não restringem a recomendação de HIPEC com base no regime selecionado para NACT ou quimioterapia pós-operatória.

Tabela 18. Ensaios comparativos prospectivos que testam a HIPEC no cancro do ovário

Ensaio	Doentes	Braços de tratamento	Método e regime de HIPEC	Resultados cirúrgicos/de segurança, braço A vs. B	Resultados de eficácia, braço A vs. B
Fase III não-R Centro único Grécia 2003-2009 Spiliotis 2011 ⁹¹⁴	Recorrente após CRS + quimio sistémica Estadio IIIC-IV da FIGO ^a	Braço A (n = 24): CRS secundária →HIPEC →Quimio pós-op. Braço B (n = 24): CRS secundária →Quimio pós-op.	Técnica aberta Perfusão de 90 minutos a 42,5 °C Cisplatina 50 mg/m ²	Mediana de PCI: 21,2 vs. 19,8; NS CC-0 ou CC-1: 83% vs. 66%; P < 0,01 Complicações pós-operatórias maiores ou menores, grau 2-3: ^b 40% vs. 20%; P < 0,04	OS, mediana (meses) ^c : 19,4 vs. 11,2; P < 0,05

Ensaio	Doentes	Braços de tratamento	Método e regime de HIPEC	Resultados cirúrgicos/de segurança, braço A vs. B	Resultados de eficácia, braço A vs. B
RCT de fase III Centro único Grécia 2006-2013 Spiliotis 2015 ⁹¹⁵	Recorrente após cirurgia primária + quimio Estádio IIIC, IV da FIGO ^d : 63%, 37%	Braço A (n = 60): CRS secundária →HIPEC →Quimio pós-op. Braço B (n = 60): CRS secundária →Quimio pós-op.	Técnica aberta/fechada: 66%/33% Perfusão de 60 minutos a 42,5 °C Para sensíveis à platina (n = 34): • Cisplatina 100 mg/m ² + paclitaxel 175 mg/m ² Para resistentes à platina (n = 26): • Doxorubicina 35 mg/m ² + paclitaxel 175 mg/m ² • Doxorubicina 35 mg/m ² + mitomicina 15 mg/m ²	Extensão da doença: • PCI <5: 12% vs. 13% • PCI 5 a <10: 40% vs. 37% • PCI ≥10: 48% vs. 50% Citorredução: • CC-0: 65% vs. 55% • CC-1: 20% vs. 33% • CC-2: 15% vs. 12%	OS, média (meses): média 26,7 vs. 13,4; <i>P</i> = 0,006
RCT de fase III Multicêntrico Coreia 2010-2016 Lim ASCO 2017 ⁹¹⁶	Tumor primário Estádio III/IV CRS ótima (<1 cm residual)	Braço A (n = 92): CRS primária →HIPEC →Quimio pós-op. Braço B (n = 92): CRS primária →Quimio pós-op.	Perfusão de 90 minutos a 41,5°C Cisplatina 75 mg/m ²	Extensão da cirurgia: NS Doença residual: NS Perda de sangue, transfusão, neutropenia, trombocitopenia: NS Internamento hospitalar: NS Tempo operatório (minutos): 487 vs. 404; <i>P</i> < 0,001 Morbilidade/mortalidade pós-op.: NS ^e	PFS, taxa de 5 anos: 21% vs. 16%; NS OS, taxa de 5 anos: 51% vs. 49%; NS Doentes com NACT: PFS, taxa de 2 anos: 37% vs. 30% OS, taxa de 5 anos: 48% vs. 28%
RCT de fase III OL M06OVH-OVHIPEC NCT00426257 8 hospitais Países Baixos 2007-2016 Van driel 2018 ⁹¹⁷	Tumor primário Estádio III da FIGO Doença abdominal extensa (90%) ou CRS primária incompleta (>1 cm residual) (10%)	NACT x 3 ciclos ^f →se houver resposta ou doença estável, então: Braço A (n = 122): CRS intervalada →Quimio pós-op. x 3 ciclos ^f Braço B (n = 123): CRS intervalada →HIPEC →Quimio pós-op. x 3 ciclos ^f	Técnica aberta Perfusão de 90 minutos a 40°C Cisplatina 100 mg/m ²	CC-0: 67% vs. 69% Tempo operatório (minutos): mediana 192 vs. 338 Internamento hospitalar (dias): mediana 8 vs. 10 AE de grau 3-4: 25% vs. 27%; NS Morte no pós-op. (n): 1 vs. 0 Tempo desde a CRS até ao início da quimio pós-op. (dias): mediana 30 vs. 33 3 ciclos completos de quimio pós-op.: 90% vs. 94%	Mediana de RFS (meses): 10,7 vs. 14,2; HR, 0,66 (IC de 95%, 0,50-0,87); <i>P</i> = 0,003 Mediana de OS (meses): 33,9 vs. 45,7; HR, 0,67 (IC de 95%, 0,48-0,94); <i>P</i> = 0,02

Abreviaturas: AE, evento adverso; AUC, área sob a curva; CC, pontuação de completude da citorredução; CC-0, sem doença residual; CC-1, nódulos residuais <2,5 mm; CC-2, nódulos residuais 0,25-2,5 cm; CC-3, nódulos residuais >2,5 cm; quimio, quimioterapia; CRS, cirurgia de citorredução; HIPEC, quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; HR, razão de risco; NACT, quimioterapia neoadjuvante; não-R, não aleatorizado; NS, nenhuma diferença significativa (entre os

braços); OL, ensaio aberto; OS, sobrevida geral; PCI, índice de carcinomatose peritoneal; PFS, sobrevida livre de progressão; pós-op., pós-operatório; RCT, ensaio controlado aleatório; RFS, sobrevida livre de recorrência; SD, doença estável.

^a O ensaio excluiu doentes com metástases fora das superfícies peritoneais (por exemplo, extra-abdominais, parenquimatosas, retroperitoneais volumosas).

^b As complicações pós-operatórias maiores ou menores incluiram tanto as relacionadas com a cirurgia como as relacionadas com a quimioterapia. O grau 1 foi definido como ausência de complicações; o grau 2, complicações menores; o grau 3, complicações maiores que exigiram reoperações ou admissão na ICR; o grau 4, mortalidade intra-hospitalar.

^c Uma maior extensão da ressecção e um menor PCI foram correlacionados com uma melhor OS.

^d Excluídas as doentes com doença pleural ou metástases pulmonares, >3 locais de obstrução intestinal, doença volumosa na área retroperitoneal ou mesentérica, doença para além do abdómen ou metástases esplâncnicas.

^e Sem diferenças na morbilidade ou mortalidade, exceto no que se refere à anemia (67% vs. 50%, $P = 0,025$) e à elevação da creatinina (15% vs. 4%, $P = 0,026$).

^f NACT e regime de quimio pós-op.: carboplatina (AUC 5-6) + paclitaxel (175 mg/m²). A aleatorização foi realizada após a NACT, antes do intervalo da CRS.

^g No M06OVH-OVHIPEC, foram comunicados AE de grau 3-4 para o período com início na aleatorização até 6 semanas após o último ciclo de quimioterapia.

Monitorização da resposta à terapia sistémica adjuvante

Após a conclusão da quimioterapia, as doentes devem ser avaliadas quanto à resposta durante e após o tratamento e monitorizadas quanto a eventuais complicações a longo prazo. É necessário considerar a gestão dos sintomas e os melhores cuidados de apoio e encaminhar para uma avaliação de cuidados paliativos, se for caso disso. Consulte as NCCN Guidelines for Palliative Care e as NCCN Guidelines for Survivorship (disponíveis em www.NCCN.org).

As doentes que completaram o tratamento primário para a doença de estádio I (cirurgia isolada ou com terapia sistémica adjuvante) devem ser monitorizadas quanto a recorrência. Consulte *Recomendações de acompanhamento* abaixo.

Para as doentes que concluíram a quimioterapia pós-operatória como parte da terapia primária para a doença de estádio II-IV, recomenda-se a realização de exames imagiológicos conforme indicado clinicamente para determinar a extensão da doença, caso exista. As modalidades imagiológicas recomendadas incluem CT, MRI, PET/CT ou PET torácica/abdominal/pélvica (base do crânio até meio da coxa). Todas as imagens devem ser realizadas com contraste, salvo se contraindicado. As doentes com CR, sem evidência de doença, ou PR podem ser elegíveis

para terapia de manutenção, conforme descrito na secção seguinte (*Opções após quimioterapia de primeira linha*). As pessoas com doença estável, persistente ou progressiva devem ser tratadas conforme descrito na secção intitulada *Terapia para doença persistente ou recorrente*.

Opções após quimioterapia de primeira linha

Após o tratamento inicial (por exemplo, cirurgia seguida de quimioterapia), as doentes devem ser submetidas a uma reavaliação clínica regular. Recomenda-se a observação com acompanhamento para as doentes que tinham doença de estádio I na apresentação e não apresentam sinais de doença nova. As recomendações de vigilância durante a observação podem ser consultadas na secção *Monitorização/acompanhamento* (na secção *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário* do algoritmo).

Para as doentes com doença de estádio II-IV na apresentação, as opções após a cirurgia e a quimioterapia dependem do sucesso destas intervenções. Estas doentes devem ser avaliadas com exames imagiológicos, conforme indicado clinicamente, para determinar a extensão da doença residual ou da progressão e para detetar novas metástases. Os exames imagiológicos devem incluir CT, MRI, PET/CT ou PET torácica/abdominal/pélvica (base do crânio até meio da coxa).



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

As doentes com doença persistente ou progressão durante o tratamento inicial devem ser tratadas com abordagens de segunda linha (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Terapia para doença persistente ou recorrente* no algoritmo e a secção *Doença recorrente* abaixo).^{936,937}

Para as doentes com doença em estádio avançado (estádios II-IV) que, após a terapia primária (cirurgia mais quimioterapia), se encontram em remissão clínica completa (ou seja, resposta completa [CR], definida como nenhuma evidência definitiva de doença^{936,937}), remissão parcial (ou seja, resposta parcial [PR]) ou doença estável, as opções recomendadas dependem da extensão da sua resposta e do tipo de quimioterapia primária que receberam (ver *Após tratamento primário: Terapia de manutenção* na secção *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário* do algoritmo). Estas recomendações foram revistas várias vezes recentemente devido a dados emergentes de ensaios clínicos, resumidos nas Tabelas 19, 20 e 21. Estes dados recentes e o seu impacto nas recomendações são discutidos nas secções seguintes.

Terapia de manutenção com bevacizumab

Tal como descrito em pormenor na secção anterior intitulada *Bevacizumab no contexto de primeira linha*, os resultados dos ensaios de fase III GOG-0218 e ICON7 apoiam a utilização de uma terapia de manutenção com bevacizumab de agente único para doentes com doença de estádio II-IV que apresentem resposta ou doença estável após quimioterapia pós-operatória com um dos regimes de carboplatina/paclitaxel/bevacizumab utilizados nestes ensaios (e recomendados pela NCCN).⁸¹⁷⁻⁸¹⁹ Com base nestes resultados, a monoterapia com bevacizumab foi uma opção recomendada para a manutenção em doentes com doença de estádio II-IV que se

encontravam em CR/PR após um tratamento primário com cirurgia e um dos regimes contendo bevacizumab recomendados no contexto de primeira linha. No entanto, devido aos resultados de ensaios subsequentes que demonstram o benefício dos inibidores de PARP, conforme descrito abaixo, a monoterapia com bevacizumab já não é recomendada para doentes com mutações *BRCA1/2*, mas continua a ser recomendada como opção para doentes com mutações *BRCA1/2* de tipo selvagem ou desconhecidas (em CR/PR após um regime de quimioterapia de primeira linha recomendado com bevacizumab), uma vez que estas doentes têm menos opções de inibidores de PARP (ver Tabela 23).

Terapia de manutenção com inibidor de PARP após quimioterapia primária

Vários inibidores de PARP demonstraram ser ativos no cancro do ovário recorrente⁹³⁸⁻⁹⁴⁵ e foram aprovados pela FDA para múltiplas indicações no cancro do ovário (resumidas na Tabela 22); as recomendações correspondentes podem ser encontradas no algoritmo das NCCN Guidelines para *Após tratamento primário: Terapia de manutenção* (OV-5), *Terapia para doença persistente ou recorrente* (OV-7) e *Princípios da terapia sistémica: Terapias de recorrência aceitáveis para o cancro epitelial do ovário (incluindo LCOC)/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário* (OV-C 7 e 8 de 10).

Mais recentemente, vários ensaios aleatórios de fase III, duplos-cegos, testaram os inibidores de PARP como terapia de manutenção em doentes com cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário de estádio III/IV da FIGO, recentemente diagnosticado e confirmado histologicamente, que tenham completado a quimioterapia de primeira linha.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ As características das populações de doentes nestes ensaios estão resumidas na Tabela 20 e os resultados de eficácia e segurança estão resumidos na Tabela 19 e na Tabela 21.

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 19. RCT de fase III que testam inibidores de PARP para manutenção após quimioterapia de primeira linha: Eficácia

Ensaio	Terapia de manutenção	Acompanhamento, mediana (meses)	PFS ^a (braço A versus B)		
SOLO-1 NCT01844986 ⁷⁵²	Braço A (n=260): Olaparib Braço B (n=131): Placebo	40,7 vs. 41,2	População	3 anos	HR [IC de 95%]
			Global (todas as mut BRCA1/2)	60% vs. 27% ^c	0,30 [0,23-0,41]
PAOLA-1/ ENGOT-OV25, NCT02477644 ⁷⁵³	Braço A (n=537): Olaparib + bevacizumab Braço B (n=269): Placebo + bevacizumab	22,7 vs. 24,0	População	Mediana (meses)	HR [IC de 95%]
			Global	22,1 vs. 16,6 ^d	0,59 [0,49-0,72]
			Mut BRCA1/2	37,2 vs. 21,7	0,31 [0,20-0,47]
			BRCA1/2-wt/ND	18,9 vs. 16,0	0,71 [0,58-0,88]
			BRCA1/2-wt, HRD ^b	28,1 vs. 16,6	0,43 [0,28-0,66]
			HRP	16,6 vs. 16,2	1,00 [0,75-1,35]
PRIMA/ ENGOT-OV26/ GOG-3012, NCT02655016 ⁷⁵⁴	Braço A (n=487): Niraparib Braço B (n=246): Placebo	13,8	População	Mediana (meses)	HR [IC de 95%]
			Global	13,8 vs. 8,2 ^d	0,62 [0,50-0,76]
			HRD	21,9 vs. 10,4 ^d	0,43 [0,31-0,59]
			Mut BRCA1/2	22,1 vs. 10,9	0,40 [0,27-0,62]
			BRCA1/2 wt, HRD ^b	19,6 vs. 8,2	0,50 [0,31-0,83]
			HRP	8,1 vs. 5,4	0,68 [0,48-0,94]
Ensaio	Terapia de manutenção → de primeira linha ^e	Acompanhamento, mediana (meses)	PFS (braço A versus C)		
VELIA/ GOG-3005 NCT02470585 ⁷⁵⁵	Braço A (n=375): Carbo/pac/pbo → pbo Braço B (n=383): Carbo/pac/veli → pbo Braço C (n=382): Carbo/pac/veli → veli	28	População	Mediana (meses)	HR [IC de 95%]
			Global	17,3 vs. 23,5 ^d	0,68 [0,56-0,83]
			Mut BRCA1/2	22,0 vs. 34,0 ^d	0,44 [0,28-0,68]
			BRCA1/2 wt	15,1 vs. 18,2	0,80 [0,64-1,00]
			HRD ^b	20,5 vs. 31,9 ^d	0,57 [0,43-0,76]
			HRP	11,5 vs. 15,0	0,81 [0,69-1,09]

Abreviaturas: BID, duas vezes por dia; carbo, carboplatina; IC, intervalo de confiança; HR, razão de risco; HRD, recombinação homóloga deficiente; HRP, recombinação homóloga proficiente; mut, mutação; ND, não determinado (desconhecido); NR, não reportado; pac, paclitaxel; pbo, placebo; RCT, ensaio controlado aleatório; veli, veliparib; wt, tipo selvagem.

^a Os resultados foram medidos a partir da altura da aleatorização (após a terapia de primeira linha).

^b Para o PAOLA-1 e o PRIMA, a deficiência de recombinação homóloga foi definida como uma mutação BRCA1/2 ou uma pontuação de instabilidade genómica (GIS) ≥42 no ensaio myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories). Para o VELIA, a deficiência de recombinação homóloga foi definida como uma mutação BRCA1/2 ou um GIS ≥33 no ensaio myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).

^c P < 0,0001

^d P < 0,001

^e A terapia de primeira linha foi realizada durante 6 ciclos e a manutenção durante 30. A dose de veliparib durante a quimioterapia foi de 150 mg BID. Apenas as pessoas que completaram os 6 ciclos de terapia de primeira linha sem progressão foram tratadas com veliparib de manutenção de agente único 300 mg (ou placebo) BID x 2 semanas, depois veliparib 400 mg (ou placebo) BID.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 20. RCT de fase III que testam inibidores de PARP para manutenção após quimioterapia de primeira linha: Características das doentes^a

Ensaio	SOLO-1 ⁷⁵²	PAOLA-1 ⁷⁵³	PRIMA ⁷⁵⁴	VELIA ⁷⁵⁵
Terapia de manutenção testada	Olaparib vs. placebo	Bevacizumab + olaparib vs. bevacizumab + placebo	Niraparib vs. placebo	Veliparib vs. placebo
<i>Características das doentes:</i>				
• Estágio da FIGO: III, IV	83%, 17%	70%, 30%	65%, 35%	77%, 23%
• Tipo de cancro: seroso de alto grau, endometrioide de alto grau, outro ^b	96%, 2,3%, 1,5%	96%, 2,5%, 1,7%	95%, 2,7%, 2,3%	100%, 0, 0
• Local do cancro primário: ovário, peritoneal primário, trompa de Falópio	85%, 8%, 6%	86%, 8%, 6%	80%, 6,4%, 13%	NR
• Estado de BRCA1/2: mutação, tipo selvagem, desconhecido	100%, 0, 0	29%, 67%, 4%	30%, NR, NR	26%, 65%, 9%
• Estado da recombinação homóloga: deficiente, proficiente, desconhecido ^c	100%, 0, 0	48%, 34%, 18%	51%, 34%, 15%	55%, 33%, 12%
<i>Tratamento primário e resposta:</i>				
• Cirurgia: PDS, IDS, nenhuma	62%, 35%, 2%	51%, 42%, 7%	NR, 67%, NR	67%, 28%, 4%
• Doença residual macroscópica após a cirurgia (PDS ou IDS): nenhuma, alguma, desconhecida	76%, 19%, 1%	51%, 33%, 0	NR ^d	64%, 30%, 1%
• Terapia sistémica	Quimioterapia à base de platina ^e	Quimioterapia à base de platina-taxano ^f + bevacizumab	Quimioterapia à base de platina ^f	Paclitaxel/carboplatin a/placebo vs. paclitaxel/carboplatin a/veliparib
• Ciclos da terapia sistémica: 6, 7-9, desconhecido	78%, 21%, 0 ^g	6-9 quimioterapia, 2-3 bevacizumab ^g	69%, 25%, 6%	6 ^f
• Resposta após terapia sistémica: CR, PR ^h	82%, 18%	73%, 27%	69%, 31%	NR
• CA-125 ≤ULN após terapia sistémica	95%	86%	92%	NR

Abreviaturas: CA-125,抗原 do cancro 125; CR, resposta completa; HRD, recombinação homóloga deficiente; HRP, recombinação homóloga proficiente; IDS, cirurgia de citorredução intervalada (após terapia neoadjuvante); NED, sem evidência de doença; NR, não reportado; PDS, cirurgia de citorredução primária inicial; PR, resposta parcial; RCT, ensaio controlado aleatório; ULN, limite superior do intervalo normal.

^a Todas as doentes tinham doença recentemente diagnosticada e confirmada histologicamente. Os dados mostram a percentagem da população total aleatorizada (n = 310 para SOLO-1, 806 para PAOLA-1, 733 para PRIMA, 1140 para VELIA).

^b No SOLO-1, os outros tipos de cancro eram mistos, endometrioides e serosos. No PAOLA-1, outros tipos de cancro incluíam cancros de células claras, indiferenciados ou outros; os critérios de entrada permitiam cancros serosos de alto grau, endometrioides de alto grau e outros não mucinosos com mutação germinal BRCA1/2 deletéria. No PRIMA, os critérios de entrada no estudo exigiam histologia serosa de alto grau ou endometrioide de alto grau, mas 17 doentes foram listadas como "outras" sem qualquer explicação adicional. Os critérios de entrada no VELIA exigiam a confirmação histológica de cancro seroso de alto grau, mas não foram comunicados dados sobre este assunto.

^c Para o PAOLA-1 e o PRIMA, a deficiência de recombinação homóloga foi definida como uma mutação BRCA1/2 ou um GIS ≥42 no ensaio myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories). Para o VELIA, a deficiência de recombinação homóloga foi definida como uma mutação BRCA1/2 ou um GIS ≥33 no ensaio myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).

^d Os critérios de entrada para o PRIMA exigiam que as doentes tivessem 1) doença de estádio III com tumor residual visível após a cirurgia primária; 2) doença de estádio III inoperável; ou 3) qualquer doença de estádio IV (não é necessária doença residual após a cirurgia). 23,1% das doentes apresentavam doença de estádio III com doença residual após a cirurgia primária.



^e Os agentes de quimioterapia utilizados em ambos os braços foram paclitaxel (98% das doentes), carboplatina (91%), cisplatina (20%), docetaxel (6%) e gemcitabina (<1%). Foram utilizados outros agentes em <1% das doentes apenas no braço de olaparib: nab-paclitaxel, doxorrubicina, ciclofosfamida e bevacizumab.

^f A informação baseia-se em critérios de entrada, porque os dados não foram comunicados.

^g No SOLO-1, 1% das doentes fizeram 4 ciclos de quimioterapia.

^h No SOLO-1 e no PAOLA-1, a CR foi definida como NED na imagiologia (sem doença mensurável/avaliável) e CA-125 ≤ULN. No SOLO-1, a PR foi definida como uma redução de 30% no volume do tumor ou NED na imagiologia com CA-125 >ULN. No PAOLA-1, a PR foi definida como evidência radiológica de doença, um nível anormal de CA-125, ou ambos. No PRIMA, a CR e a PR foram avaliadas pela "avaliação do investigador"; não foram divulgados critérios mais específicos. No VELIA, a taxa de resposta para toda a população não foi comunicada e a resposta não foi exigida antes da terapia de manutenção.

Monoterapia com olaparib

O ensaio SOLO-1 demonstrou uma melhoria notável na PFS com olaparib de agente único versus placebo como terapia de manutenção para doentes com uma mutação germinal ou somática *BRCA1/2* que tiveram uma CR/PR após a quimioterapia de primeira linha à base de platina (Tabela 19).⁷⁵² O risco de progressão ou morte foi 70% inferior, com uma PFS mediana (desde a aleatorização) de 13,8 meses para o placebo, e a PFS mediana para o olaparib não foi atingida após um acompanhamento mediano de 41 meses; os dados da OS também são imaturos. Uma análise de subgrupo subsequente mostrou que o benefício da PFS era significativo independentemente do tipo de mutação *BRCA* (*BRCA1* vs. *BRCA2*).⁹⁴⁶ Com base nos resultados do SOLO-1, as NCCN Guidelines incluem a monoterapia com olaparib como uma opção de terapia de manutenção para doentes com uma mutação *BRCA1/2* e com uma CR ou PR após a conclusão da terapia primária, incluindo cirurgia e quimioterapia à base de platina (Tabela 23).

O SOLO-1 excluiu as doentes que receberam bevacizumab como parte da terapia sistémica primária, pelo que se desconhece a eficácia do olaparib de agente único após a terapia primária com quimioterapia/bevacizumab. No entanto, o benefício de olaparib foi considerável e significativo em muitos subgrupos analisados.^{752,946} É importante salientar que os efeitos do olaparib de manutenção na PFS (melhoria de 70%; Tabela 19)⁷⁵² são muito superiores aos efeitos na PFS

relatados para a adição de bevacizumab à terapia inicial e de manutenção (melhoria <30%).^{817,819,820} As curvas de PFS do SOLO-1 mostram uma grande separação entre olaparib versus placebo ao longo do tempo do estudo (acompanhamento mediano, 41 meses),⁷⁵² em contraste com os resultados do GOG-0218 e do ICON7 que mostram curvas de PFS que convergem muito antes dos 40 meses, mesmo para os grupos de alto risco que demonstraram beneficiar mais do bevacizumab.^{819,820} Além disso, a análise exploratória do GOG-0218 com base no estado da mutação *BRCA* sugere que o bevacizumab pode não melhorar a PFS em doentes com mutações *BRCA1/2*.⁸²⁴ O ensaio PAOLA-1 (descrito na secção seguinte) sugeriu que o olaparib de manutenção poderia proporcionar benefícios em termos de PFS em doentes que receberam bevacizumab durante a quimioterapia de primeira linha.⁷⁵³ Por estas razões, o olaparib de agente único é uma opção de categoria 1 apenas para as doentes que não receberam bevacizumab como parte da terapia primária, mas é uma opção de categoria 2A para as doentes que receberam bevacizumab previamente, desde que estejam em CR ou PR após a conclusão da quimioterapia (Tabela 23). O painel da NCCN incluiu uma nota de rodapé para esclarecer que os dados são limitados sobre a utilização de olaparib de agente único após quimioterapia de primeira linha à base de platina mais bevacizumab, mas que as evidências de outros subgrupos sugerem que deve ser considerado como uma opção para estas doentes.

Olaparib + Bevacizumab

O ensaio PAOLA-1 de fase III, aleatório e duplo-cego demonstrou uma melhoria notável na PFS (HR, 0,59) quando o olaparib (vs. placebo) foi adicionado ao bevacizumab de manutenção em doentes com CR ou PR após quimioterapia de primeira linha com platina-taxano e bevacizumab para doença avançada (Tabela 19).⁷⁵³ Ao contrário do SOLO-1, o PAOLA-1 incluiu doentes com e sem mutações *BRCA1/2*. As análises de subgrupos mostraram que, à semelhança do ensaio SOLO-1, para as doentes com mutações *BRCA1/2*, o olaparib de manutenção reduziu o risco de progressão ou morte em aproximadamente 70% (Tabela 19).⁷⁵³ Uma subanálise subsequente concluiu que o benefício da PFS da adição do olaparib à manutenção do bevacizumab era semelhante e significativo, independentemente do tipo de mutação *BRCA* (*BRCA1* vs. *BRCA2*).⁹⁴⁷ Com base nestes resultados, a manutenção com bevacizumab + olaparib é uma opção de categoria 1 para doentes que tenham uma CR/PR após completarem a terapia de primeira linha com bevacizumab e o bevacizumab de agente único foi removido como opção de terapia de manutenção neste contexto.

O PAOLA-1 também demonstrou que a adição de olaparib ao bevacizumab de manutenção resultou numa melhoria menor, mas ainda significativa, da PFS para as doentes com *BRCA1/2* de tipo selvagem ou desconhecido (Tabela 19).⁷⁵³ Devido à menor magnitude deste efeito, as NCCN Guidelines incluem a combinação olaparib + bevacizumab e a monoterapia com bevacizumab como opções de terapia de manutenção de categoria 2A para doentes com mutações *BRCA1/2* de tipo selvagem ou desconhecidas que se encontram em CR ou PR após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina/combinação de bevacizumab (Tabela 23).

No PAOLA-1, a população sem mutações *BRCA1/2* foi ainda subdividida com base nos resultados do MyChoice CDx (Myriad Genetic

Laboratories), um ensaio de tecido tumoral patenteado que utiliza múltiplos testes moleculares e combina várias métricas (perda de heterozigosidade [LOH],⁹⁴⁸ desequilíbrio alélico telomérico [TAI]⁹⁴⁹ e transições de estado em grande escala [LST]⁹⁵⁰ para determinar a pontuação de instabilidade genómica (GIS), uma medida de substituição para a presença de deficiência de recombinação homóloga.^{951,952} Foi utilizado um limiar GIS de 42 para definir o estado de deficiência de recombinação homóloga, com base numa análise prévia de uma população de casos de cancro da mama e do ovário, que demonstrou que este limiar identificava 95% das doentes que apresentavam deficiência de *BRCA1/2*, definida como 1) uma mutação deletéria no *BRCA1* ou *BRCA2*, com LOH na cópia de tipo selvagem; 2) duas mutações deletérias no mesmo gene; ou 3) metilação do promotor de *BRCA1* com LOH na cópia de tipo selvagem.⁹⁵³ Entre as doentes sem mutações *BRCA1/2*, o benefício da PFS do olaparib de manutenção foi significativo para as doentes com deficiência de recombinação homóloga (tal como definido pelo ensaio patenteado), mas não foi significativo para as doentes que não tinham deficiência de recombinação homóloga (Tabela 19). Por este motivo, o painel da NCCN incluiu a seguinte nota de rodapé relacionada com a utilização de bevacizumab + olaparib de manutenção: Na ausência de uma mutação *BRCA1/2*, o estado de deficiência de recombinação homóloga pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia com inibidores de PARP (categoria 2B).

Os resultados de OS do PAOLA-1 não estavam maduros.

Monoterapia com niraparib

À semelhança dos resultados do ensaio SOLO-1 para a monoterapia com olaparib, o ensaio PRIMA demonstrou uma melhoria notável na PFS com niraparib de agente único (versus placebo) como terapia de manutenção para doentes com uma mutação *BRCA1/2* que se encontravam numa CR/PR após quimioterapia de primeira linha à base de platina (Tabela



19).⁷⁵⁴ Com base nestes resultados, as NCCN Guidelines incluem o niraparib de agente único como opção terapêutica de manutenção para doentes com mutações *BRCA1/2* que tenham concluído o tratamento primário, incluindo cirurgia e terapia de primeira linha à base de platina (Tabela 23). É provável que o PRIMA não tenha incluído muitas doentes que receberam previamente bevacizumab como parte da terapia sistémica primária, pelo que, para as doentes com uma mutação *BRCA1/2*, a manutenção do niraparib é uma opção de categoria 1 para as doentes que receberam quimioterapia de primeira linha à base de platina sem bevacizumab e uma opção de categoria 2A para as doentes que receberam bevacizumab em conjunto com quimioterapia de primeira linha à base de platina (Tabela 23).

Ao contrário do SOLO-1, a presença de uma mutação *BRCA1/2* não fazia parte dos critérios de entrada no ensaio PRIMA. O PRIMA incluiu doentes que não apresentavam mutações deletérias em *BRCA1/2* e os resultados mostraram uma melhoria significativa da PFS com o niraparib (vs. placebo) para a população em geral. As análises de subgrupo demonstraram que o efeito do niraparib de manutenção na PFS ainda era significativo entre as doentes sem uma mutação *BRCA1/2* (HR, 0,71 [IC de 95%, 0,58-0,88]), embora o tamanho do efeito pareça menor do que o observado em doentes com mutações *BRCA1/2* (Tabela 19). Com base nestes resultados, as NCCN Guidelines incluem o niraparib de agente único como uma opção para a terapia de manutenção para doentes com *BRCA1/2* de tipo selvagem ou desconhecido, desde que se encontrem em CR ou PR após a conclusão da quimioterapia primária à base de platina (sem bevacizumab) (Tabela 23). Dada a menor magnitude do efeito da PFS em doentes sem mutação *BRCA1/2* e o facto de o PRIMA ter provavelmente incluído muito poucas doentes que receberam bevacizumab como parte da terapia primária, o niraparib de agente único não é uma opção de terapia de manutenção recomendada para as

doentes com *BRCA1/2* de tipo selvagem ou desconhecido e que receberam bevacizumab como parte da terapia primária (Tabela 23).

Tal como no PAOLA-1, no PRIMA o grupo de doentes sem mutação *BRCA1/2* foi subdividido em deficientes e proficientes na recombinação homóloga com base num limiar GIS de 42, utilizando o MyChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).⁷⁵⁴ Os resultados revelaram que o efeito da PFS do niraparib (vs. placebo) permaneceu significativo para o subgrupo mais pequeno de doentes com deficiência de recombinação homóloga, mas sem mutação *BRCA1/2*, e foi significativo, com uma tendência para uma menor magnitude, para o subgrupo com deficiência de recombinação homóloga (Tabela 19).⁷⁵⁴ Devido a estes resultados, o painel da NCCN optou por incluir a seguinte nota de rodapé relativa à utilização de niraparib de manutenção: na ausência de uma mutação *BRCA1/2*, o estado de deficiência de recombinação homóloga pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia com inibidores de PARP (categoria 2B).

Foram comunicados dados de OS da análise provisória (Tabela 19), mas é prematuro tirar conclusões a partir desses resultados.

Veliparib

A conceção do estudo VELIA de fase III foi semelhante à dos ensaios GOG-0218 e ICON7 com bevacizumab, na medida em que testou o efeito da adição de veliparib durante a quimioterapia de primeira linha e como manutenção subsequente de agente único após a conclusão da quimioterapia.⁷⁵⁵ O VELIA não exigia que as doentes tivessem CR/PR antes de receberem a terapia de manutenção; apenas precisavam de ter ausência de progressão durante a terapia sistémica de primeira linha (6 ciclos) e ausência de toxicidades limitantes. Os resultados mostraram que, embora a adição de veliparib durante a quimioterapia de primeira linha não tenha melhorado significativamente a PFS em comparação com a quimioterapia isolada, as doentes que receberam veliparib durante a

quimioterapia de primeira linha e a terapia de manutenção melhoraram significativamente a PFS em comparação com as doentes que receberam apenas quimioterapia (com placebo durante a terapia sistémica de primeira linha e a manutenção; Tabela 19). As análises de subgrupos revelaram que, embora o benefício de PFS do veliparib parecesse ser maior para as doentes com uma mutação *BRCA1/2* e fosse significativo para as doentes com deficiência de recombinação homóloga (mutação *BRCA1/2* ou um GIS ≥ 33 no ensaio myChoice CDx), o efeito foi menor e não significativo para o subgrupo sem mutação *BRCA1/2* e para o subgrupo que era proficiente em termos de recombinação homóloga (sem mutação *BRCA1/2* e GIS <33 ; Tabela 19). Os resultados de OS não foram maduros.⁷⁵⁵ O veliparib não é recomendado nas NCCN Guidelines, porque não foi aprovado pela FDA para quaisquer indicações. No entanto, a consistência dos resultados observados no VELIA apoia a utilização dos inibidores de PARP como terapia de manutenção após a quimioterapia de primeira linha à base de platina e sugere que a adição de inibidores de PARP durante a quimioterapia primária pode não proporcionar um benefício clínico substancial.

Segurança dos inibidores de PARP

A Tabela 21 resume os principais dados de segurança dos quatro ensaios de fase III que testaram a terapia com inibidores de PARP como manutenção após a terapia sistémica de primeira linha. Em todos os ensaios, a manutenção com inibidores de PARP foi associada a taxas mais elevadas de uma série de AE não hematológicos comuns, como fadiga/astenia, náuseas e vômitos (Tabela 21). Estes AE não

hematológicos tenderam a ser de baixo grau e raramente levaram à descontinuação do estudo.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ A terapia com inibidores de PARP também foi associada a um risco acrescido de vários AE hematológicos, tais como anemia, neutropenia e trombocitopenia (Tabela 21). Os AE hematológicos foram os AE de alto grau mais comuns (grau ≥ 3) e a causa mais comum de descontinuação do medicamento do estudo devido à toxicidade.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ Embora rara ($\leq 2\%$), a terapia com inibidores de PARP também foi associada ao risco de síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide aguda⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ e é mencionada nos rótulos da FDA.^{954,955} O bevacizumab está associado ao risco de hipertensão; no ensaio PAOLA-1, a hipertensão foi um AE comum e um AE de alto grau comum em ambos os braços, embora não tenha levado à descontinuação.⁷⁵³ Em todos os ensaios, as taxas de AE de alto grau (grau ≥ 3) foram maiores para a terapia de manutenção com inibidor de PARP de agente único em comparação com placebo. No PAOLA-1, no entanto, houve apenas uma pequena diferença entre os braços na taxa de AE de grau ≥ 3 (Tabela 21) e os AE graves ocorreram em 31% em cada braço,⁷⁵³ demonstrando que o risco de AE de alto grau/serosos foi semelhante para o bevacizumabe de manutenção com versus sem olaparib. As taxas de descontinuação do estudo devido a toxicidade foram mais elevadas com a terapia de manutenção com inibidores de PARP em todos os ensaios, incluindo o PAOLA-1, em grande parte devido a AE hematológicos.

Nos ensaios SOLO-1, PAOLA-1, PRIMA e VELIA, não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os braços de tratamento nas métricas de QdV relacionadas com a saúde avaliadas.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 21. Eventos adversos associados à manutenção do inibidor de PARP após terapia sistémica de primeira linha^a

Ensaio	SOLO-1 ⁷⁵²	PAOLA-1 ⁷⁵³	PRIMA ⁷⁵⁴	VELIA ⁷⁵⁵
Terapia de manutenção testada	Olaparib vs. placebo	Bevacizumab + olaparib vs. bevacizumab + placebo	Niraparib vs. placebo	Veliparib vs. placebo ^b
Dose de manutenção do inibidor de PARP	300 mg BID	300 mg BID	300 mg QD ^c	300 mg BID x 2 semanas, depois, 400 mg BID
AE Grau 5	nenhum	<1% vs. 1%	0,4% vs. 0,4%	Nenhum
AE Grau ≥3	39% vs. 18%	57% vs. 51%	71% vs. 19%	45% vs. 32%
AE que levaram à descontinuação	12% vs. 2%	20% vs. 6%	12,0% vs. 2,5%	17% vs. 1%
AE não hematológicos comuns (>20%), de qualquer grau, que diferem entre os braços em ≥9%	Náuseas: 77% vs. 38% Fadiga/astenia: 63% vs. 42% Vómitos: 40% vs. 15% Diarréia: 34% vs. 25% Obstipação: 28% vs. 19% Disgeusia: 26% vs. 4% Diminuição do apetite: 20% vs. 10%	Náuseas: 53% vs. 22% Fadiga/astenia: 53% vs. 32% Vómitos: 22% vs. 11% Hipertensão: 46% vs. 60%	Náuseas: 57 vs. 28% Vómitos: 22% vs. 12% Obstipação: 39% vs. 19% Cefaleia: 26% vs. 15% Insónias: 25% vs. 15%	Náuseas: 56% vs. 24% Vómitos: 34% vs. 12% Artralgia: 16% vs. 20%
AE não hematológicos comuns (>5%), grau ≥3	Nenhum	Fadiga/astenia: 5% vs. 1% Hipertensão: 19% vs. 30%	Hipertensão: 6% vs. 1%	Náuseas: 5% vs. 1% Fadiga: 6% vs. 1%
AE hematológicos comuns (>20%), de qualquer grau, que diferem entre os braços em ≥9%	Anemia: 39% vs. 10% Neutropenia: 23% vs. 12%	Anemia: 41% vs. 10% Linfopenia: 24% vs. 9%	Anemia: 63% vs. 18% Neutropenia: 26% vs. 7% A contagem de neutrófilos diminuiu: 17% vs. 2% Trombocitopenia: 46% vs. 4% A contagem de plaquetas diminuiu: 28% vs. 1%	Trombocitopenia: 20% vs. 5%
AE hematológicos comuns (>5%), grau ≥3	Anemia: 22% vs. 2% Neutropenia: 9% vs. 5%	Anemia: 17 vs. <1% Linfopenia: 7% vs. 1% Neutropenia: 6% vs. 3%	Anemia: 31% vs. 2% Neutropenia: 13% vs. 1% A contagem de neutrófilos diminuiu: 8% vs. 0 Trombocitopenia: 29% vs. <1% A contagem de plaquetas diminuiu: 13% vs. 0	Anemia: 7% vs. 1% Trombocitopenia: 7% vs. <1% Neutropenia: 5% vs. 4%

Abreviaturas: AE, eventos adversos; BID, duas vezes por dia; QD, uma vez por dia.

^a Toxicidades durante a intervenção do ensaio ou até 30 dias após a descontinuação da intervenção.

^b AE apenas durante a fase de manutenção.

^c A revisão do protocolo permitiu uma dose inicial de 200 mg QD em doentes com peso corporal basal <77 kg, uma contagem de plaquetas <15.000/mm³ ou ambos.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Indicações aprovadas pela FDA para terapia de manutenção após terapia sistémica de primeira linha

Embora 3 inibidores de PARP (olaparib, rucaparib e niraparib) estejam aprovados para terapia de manutenção de agente único em doentes selecionadas que se encontram em CR ou PR após quimioterapia à base de platina para doença recorrente, o olaparib, o niraparib e o olaparib + bevacizumab são atualmente os únicos regimes com inibidores de PARP aprovados pela FDA para o tratamento de manutenção após resposta à quimioterapia de primeira linha em doentes com doença avançada recentemente diagnosticada (Tabela 22). As indicações aprovadas pela FDA destinam-se a doentes com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário avançado que se encontrem numa CR/PR à quimioterapia de primeira linha à base de platina (Tabela 22). A indicação da FDA para o olaparib de agente único

neste contexto está limitada às pessoas com uma mutação *BRCA* deletéria, ou suspeita de ser deletéria, e a indicação da FDA para bevacizumab mais olaparib neste contexto está limitada às pessoas com deficiência de recombinação homóloga, definida por uma mutação *BRCA* deletéria, ou suspeita de ser deletéria, e/ou instabilidade genética, medida através de um diagnóstico complementar aprovado pela FDA. O veliparib não está atualmente aprovado pela FDA.

A manutenção com bevacizumab de agente único está aprovada pela FDA neste contexto para doentes com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário de estádio III-IV que tenham sido tratadas com ressecção cirúrgica e combinação de carboplatina/paclitaxel/bevacizumab (Tabela 22).

Tabela 22. Indicações aprovadas pela FDA para o bevacizumab e os inibidores de PARP no cancro do ovário

Agente Data USPI	Quimioterapia de primeira linha	Manutenção após quimioterapia de primeira linha	Terapia de recorrência	Manutenção após terapia de recorrência
Bevacizumab setembro de 2020 ⁹⁵⁶	Para cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, em combinação com carboplatina e paclitaxel, seguido de bevacizumab como agente único, para doença de estádio III ou IV após ressecção cirúrgica inicial.		Para cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário em combinação com paclitaxel, doxorrubicina lipossomal peguilada ou topotecano para doença recorrente resistente à platina que recebeu ≤2 regimes de quimioterapia anteriores.	
			Para cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, em combinação com carboplatina e paclitaxel ou carboplatina e gemcitabina, seguido de bevacizumab como agente único, para doença recorrente sensível à platina.	

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Agente Data USPI	Quimioterapia de primeira linha	Manutenção após quimioterapia de primeira linha	Terapia de recorrência	Manutenção após terapia de recorrência
Niraparib abril de 2020 ⁹⁵⁴	Nenhum	Para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário avançado que se encontrem em CR ou PR à quimioterapia de primeira linha à base de platina.	Para o tratamento de doentes adultas com cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário avançado que tenham sido tratadas com ≥3 regimes de quimioterapia anteriores e cujo cancro esteja associado ao estado positivo para HRD definido por: <ul style="list-style-type: none"> • uma mutação <i>BRCA</i> deletéria ou suspeita de ser deletéria^a ou • instabilidade genómica^a e que tenham progredido >6 meses após a resposta à última quimioterapia à base de platina. 	Para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recorrente que se encontrem em CR ou PR à quimioterapia à base de platina.
Olaparib maio de 2020 ⁹⁵⁵	Nenhum	Para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário avançado com mutações germinais ou somáticas <i>BRCA</i> ^b deletérias ou suspeitas de serem deletérias, que se encontrem em CR ou PR à quimioterapia de primeira linha à base de platina. Em combinação com bevacizumab para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário avançado que se encontrem em CR ou PR à quimioterapia de primeira linha à base de platina e cujo cancro esteja associado a um estado positivo para HRD definido por: <ul style="list-style-type: none"> • uma mutação <i>BRCA</i> deletéria ou suspeita de ser deletéria^b e/ou • instabilidade genómica^b 	Para o tratamento de doentes adultas com cancro do ovário avançado com mutações germinais <i>BRCA</i> ^b deletérias ou suspeitas de serem deletérias, que tenham sido tratadas com ≥3 linhas anteriores de quimioterapia.	Para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recorrente que se encontrem em CR ou PR à quimioterapia à base de platina.

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Agente Data USPI	Quimioterapia de primeira linha	Manutenção após quimioterapia de primeira linha	Terapia de recorrência	Manutenção após terapia de recorrência
Rucaparib outubro de 2020 ⁹⁵⁷	Nenhum	Nenhum	Para o tratamento de doentes adultas com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário associado a mutações (germinais e/ou somáticas) BRCA ^c que tenham sido tratadas com ≥2 linhas anteriores de quimioterapia.	Para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recorrente que se encontrem em CR ou PR à quimioterapia à base de platina.

Abreviaturas: CR, resposta completa; HRD, deficiência de recombinação homóloga; PR, resposta parcial; USPI, informação de prescrição dos EUA.

^a Doentes selecionadas para terapia com base num diagnóstico complementar aprovado pela FDA para o niraparib.

^b Doentes selecionadas para terapia com base num diagnóstico complementar aprovado pela FDA para o olaparib.

^c Doentes selecionadas para terapia com base num diagnóstico complementar aprovado pela FDA para o rucaparib.

Recomendações da NCCN para manutenção após quimioterapia primária

Para as doentes que concluíram a cirurgia primária e a terapia sistémica, as opções recomendadas pela NCCN para o tratamento de doentes que concluíram a terapia primária estão resumidas na Tabela 23, incluindo as opções de terapia de manutenção. As opções recomendadas dependem do estádio da doença, dos agentes utilizados na terapia sistémica primária, da resposta ao tratamento primário e do estado da mutação BRCA1/2. Para as opções de terapia de manutenção, a Tabela 23 também mostra quais as opções recomendadas pela NCCN que são consistentes com uma indicação aprovada pela FDA, bem como as opções consistentes com uma indicação aprovada pela FDA que não são recomendadas nas NCCN Guidelines. As discrepâncias entre as recomendações da NCCN e as indicações aprovadas pela FDA estão assinaladas a amarelo. A Tabela 23 apresenta os ensaios que forneceram dados que apoiam as opções de terapia de manutenção. Conforme ilustrado na Tabela 23, existem várias discrepâncias importantes entre os rótulos da FDA e as recomendações das NCCN Guidelines.

- 1) A indicação aprovada pela FDA para o bevacizumab de manutenção está limitada a doentes com doença de estádio III-IV, enquanto as NCCN Guidelines incluem-no como opção para a doença de estádio II. A justificação para esta situação é discutida abaixo na secção *Seleção de doentes para a terapia de manutenção, estádio da doença*.
- 2) A indicação aprovada pela FDA para o bevacizumab de manutenção não é qualificada com base no estado da mutação BRCA1/2. Em contraste, a manutenção de bevacizumab de agente único das NCCN Guidelines está limitada às pessoas que não apresentam uma mutação BRCA1/2. A justificação para esta situação é discutida acima na secção intitulada *Olaparib + Bevacizumab*.
- 3) A indicação aprovada pela FDA para a terapia de manutenção da combinação olaparib/bevacizumab não especifica que as doentes devem ter recebido bevacizumab prévio, ao passo que as NCCN Guidelines restringem esta opção às doentes com bevacizumab prévio, uma vez que não existem dados de ensaios aleatórios prospectivos que sugiram que o bevacizumab de manutenção

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

proporciona qualquer benefício clínico às doentes que não receberam bevacizumab prévio em combinação com quimioterapia à base de platina.

- 4) A indicação aprovada pela FDA para a terapia de manutenção da combinação olaparib/bevacizumab restringe-se a doentes com mutações *BRCA1/2* ou instabilidade genómica, presumivelmente com base nos resultados da análise de subgrupo no PAOLA-1, que não demonstrou qualquer benefício em termos de PFS para as doentes sem deficiência de recombinação homóloga. As NCCN Guidelines incluem a terapia de manutenção da combinação olaparib/bevacizumab como uma opção independentemente do estado de deficiência de recombinação homóloga, optando por se concentrar no benefício da PFS observado no subgrupo mais alargado de doentes sem mutação *BRCA1/2* (não subdividido por estado de deficiência de recombinação homóloga).

- 5) A indicação aprovada pela FDA para a manutenção do niraparib não é restrinida pelo estado da mutação *BRCA1/2* ou pelo facto de o bevacizumab ter sido administrado em combinação com quimioterapia à base de platina. No entanto, nas NCCN Guidelines, para as doentes que receberam bevacizumab como parte da terapia primária, o niraparib é uma opção de manutenção apenas para as doentes com uma mutação *BRCA1/2*. A justificação para esta situação é descrita na secção acima intitulada *Monoterapia com niraparib*.

Ao determinar se uma doente é candidata a uma terapia de manutenção após a terapia de primeira linha e ao selecionar entre as opções de terapia de manutenção recomendadas, é importante considerar os critérios de elegibilidade e as características da população de doentes incluídos nos ensaios que apoiam as opções de terapia de manutenção. As secções seguintes descrevem considerações para a seleção da terapia de manutenção.

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tabela 23. Opcões recomendadas pela NCCN para a manutenção após quimioterapia de primeira linha^a

Estádio patológico	Estado de <i>BRCA 1/2</i>	Terapia sistémica primária ^b	Resposta à terapia primária	Opções recomendadas	Categoria	Indicação da FDA ^e	Ensaio de apoio (e citações)
Nenhum	Nenhum	Nenhum	SD/PD	Terapia para doença persistente ou recorrente	2A	N/A	N/A
Estádio I	Nenhum	Nenhum	CR/PR	Observação	2A	N/A	N/A
Estádio II-IV	Mutado	Quimioterapia à base de platina	CR	Observação	2A	N/A	N/A
				Olaparib	1	Sim	SOLO-1 ⁷⁵²
			CR/PR	Bevacizumab + olaparib	NR	Sim	Extrapolação do PAOLA-1 ⁷⁵³
				Niraparib	1	Sim	PRIMA ⁷⁵⁴
				Bevacizumab	NR	Apenas para estádio III-IV	GOG-0218, ⁸¹⁷ ICON7 ^{818,819}
Estádio II-IV	Mutado	Quimioterapia à base de platina + bevacizumab	CR/PR	Olaparib ^d	2A	Sim	Extrapolação do SOLO-1 ⁷⁵² e PAOLA-1 ⁷⁵³
				Bevacizumab + olaparib	1	Sim	PAOLA-1 ⁷⁵³
				Niraparib ^d	2A	Sim	Extrapolação do PRIMA ⁷⁵⁴
				Observação	2A	N/A	N/A
			CR/PR	Bevacizumab + olaparib	NR	Sim para doentes com instabilidade genómica	Extrapolação do PAOLA-1 ⁷⁵³
				Niraparib ^c	2A	Sim	PRIMA ⁷⁵⁴
Estádio II-IV	Tipo selvagem ou desconhecido	Quimioterapia à base de platina	SD/PD	Terapia para doença persistente ou recorrente	2A	N/A	N/A
				Bevacizumab	2A	Apenas para estádio III-IV	GOG-0218, ⁸¹⁷ ICON7 ^{818,819}
			CR/PR	Bevacizumab + olaparib ^c	2A	Apenas para doentes com instabilidade genómica	PAOLA-1 ⁷⁵³
				Niraparib	NR	Sim	Extrapolação do PRIMA ⁷⁵⁴

CR, remissão/resposta clínica completa, sem evidência de doença; N/A, não aplicável; PD, doença progressiva; PR, remissão/resposta parcial; NR, não recomendado pela NCCN; SD, doença estável

^a As opções apresentadas nesta tabela destinam-se a doentes com cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário que tenham sido submetidas a tratamento primário de acordo com as recomendações das NCCN Guidelines com 1) cirurgia inicial mais terapia sistémica adjuvante; ou 2) NACT, IDS e terapia sistémica adjuvante pós-operatória.

^b As opções de terapia de manutenção recomendadas destinam-se a doentes que tenham sido submetidas a terapia sistémica primária com um regime recomendado pela NCCN. Consulte *Princípios da terapia sistémica: Regimes de terapia sistémica primária* no algoritmo para conhecer as opções.

^c Na ausência de uma mutação *BRCA1/2*, o estado de deficiência de recombinação homóloga pode fornecer informações sobre a magnitude do benefício da terapia com inibidores de PARP (categoria 2B).

^d Após a terapia de primeira linha com bevacizumab, os dados são limitados sobre a terapia de manutenção com um inibidor de PARP de agente único (olaparib ou niraparib) para doentes com uma mutação *BRCA1/2*. No entanto, com base na magnitude do benefício da terapia de manutenção com inibidores de PARP noutras subgrupos, os inibidores de PARP de agente único podem ser considerados.

^e A coluna de indicação da FDA indica opções consistentes com uma indicação aprovada pela FDA.

Seleção de doentes para a terapia de manutenção

Diagnóstico e tipo de cancro

Conforme apresentado na Tabela 20, os ensaios que testaram os inibidores de PARP como terapia de manutenção após terapia sistémica de primeira linha incluíram doentes com cancro do ovário, cancro peritoneal primário ou cancro da trompa de Falópio recentemente diagnosticado e confirmado histologicamente. As indicações da FDA neste contexto para o olaparib, olaparib + bevacizumab e niraparib aplicam-se a cancros com origem em qualquer um destes locais primários (Tabela 22).

Embora a maioria das doentes nos ensaios que testaram a manutenção do inibidor de PARP após a terapia primária tivesse histologia serosa de alto grau (95%-100%), vários destes ensaios (ou seja, SOLO-1, PAOLA-1, PRIMA) incluíram uma pequena percentagem de doentes com endometrioide de alto grau (2,3%-2,7%) e uma pequena percentagem com outros tipos de cancro (1,5%-2,3%; Tabela 20). As recomendações das NCCN Guidelines para as opções de manutenção aplicam-se a doentes com tipos de cancro seroso de alto grau ou endometrioide de grau 2/3. Não é claro se estas terapias de manutenção são adequadas

para doentes com tipos de cancro epitelial do ovário menos comuns (ou seja, carcinossarcoma, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso, endometrioide de grau 1, seroso de baixo grau). As indicações da FDA para os inibidores de PARP neste contexto são todas para o cancro "epitelial" (Tabela 22).

Estádio da doença

Todos os ensaios que testaram a terapia de manutenção com inibidores de PARP após o tratamento de primeira linha exigiram que as doentes tivessem o estádio III-IV da FIGO e a maioria das doentes tinha doença de estádio III (65%-83%; ver Tabela 20). Os casos de doença de estádio II no momento de diagnóstico inicial são raros, especialmente entre as doentes que foram submetidas a um estadiamento cirúrgico completo, pelo que existem poucos dados e uma baixa probabilidade de ensaios futuros que abordem a questão de saber se é adequado utilizar inibidores de PARP como manutenção depois de completar a terapia primária para a doença de estádio II. Por este motivo, o painel da NCCN decidiu que as opções de terapia de manutenção com inibidores de PARP (ou seja, olaparib, niraparib, olaparib + bevacizumab) para as doentes que completaram a quimioterapia de primeira linha são recomendadas para a



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

doença nos estádios III-IV e devem também ser consideradas para as doentes com doença de estádio II, salientando que os dados de apoio são limitados para o estádio II. Estas opções de terapia de manutenção não são recomendadas para doentes com doença de estádio I (Tabela 23). As indicações da FDA para olaparib, olaparib + bevacizumab e niraparib como opções terapêuticas de manutenção após quimioterapia de primeira linha destinam-se a doentes com doença "avançada", que não está claramente definida (Tabela 22).

Os regimes de GOG-0218 e ICON7 para quimioterapia de primeira linha à base de platina com bevacizumab concomitante seguido de bevacizumab de manutenção de agente único são recomendados nas NCCN Guidelines como opções para a doença de estádio III-IV e o painel da NCCN recomenda que estes podem ser considerados para doentes com doença de estádio II. Não são recomendados para a doença de estádio I. A utilização no estádio II deve ter em consideração que o estudo GOG-0218 incluiu apenas doentes nos estádios III-IV⁸¹⁷ e, embora o estudo ICON7 tenha incluído doentes nos estádios I/II de alto risco, as subanálises revelaram o maior benefício do bevacizumab entre as doentes com doença mais avançada, sem impacto significativo do bevacizumab na OS das doentes com doença em estádios mais precoces.⁸¹⁹ A indicação correspondente aprovada pela FDA para carboplatina/paclitaxel/bevacizumab seguido de bevacizumab de agente único está limitada à doença de estádio III-IV (Tabela 22).

Estado da mutação BRCA1/2

Uma vez que o estado da mutação BRCA1/2 é importante para a seleção da terapia de manutenção em doentes com doença de estádio II-IV que responde ao tratamento primário, as NCCN Guidelines recomendam o rastreio das mutações BRCA1 e BRCA2 numa fase mais precoce da investigação e do tratamento primário. A avaliação do risco genético e os testes BRCA1/2 devem ser iniciados logo que o diagnóstico tenha sido

confirmado histologicamente através da avaliação do tecido tumoral. A quimioterapia primária não deve ser adiada para uma consulta de aconselhamento genético, uma vez que o atraso entre a cirurgia e o início da quimioterapia está associado a piores resultados^{528,958} e a manutenção não seria iniciada até à conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina, que demora (pelo menos) 18 semanas. As NCCN Guidelines recomendam que os testes BRCA sejam realizados mediante um teste aprovado pela FDA ou outro teste validado realizado num estabelecimento aprovado pela CLIA.

Deficiência de recombinação homóloga

É consensual que a presença de uma mutação germinal ou somática deletéria em BRCA1 ou BRCA2 confere um nível de deficiência de recombinação homóloga que é clinicamente relevante para a seleção da terapia para doentes com cancro do ovário. No entanto, no caso de doentes com cancro do ovário que não apresentam uma mutação deletéria ou suspeita de mutação deletéria em BRCA1 ou BRCA2, foram propostos vários marcadores moleculares e métricas para determinar se o cancro está associado a um nível clinicamente relevante de deficiência de recombinação homóloga. Foram utilizados métodos e limiares diferentes nos ensaios PAOLA-1, PRIMA e VELIA.⁷⁵³⁻⁷⁵⁵ Uma vez que, no PRIMA, o regime de estudo testado melhorou a PFS (em comparação com o controlo) mesmo entre os subgrupos "proficientes" de recombinação homóloga, mas o mesmo não se verificou no PAOLA-1 ou no VELIA (Tabela 19), não é claro se os ensaios e os limiares utilizados para atribuir a deficiência de recombinação homóloga nesses estudos devem ser utilizados para esclarecer a seleção da terapia de manutenção após o tratamento de primeira linha. Esta é uma área de investigação em curso e, como tal, o painel da NCCN não está preparado para recomendar qualquer abordagem específica para determinar a deficiência de recombinação homóloga em doentes com cancro do ovário que não tenham uma mutação BRCA1/2.

Tratamento primário

Os quatro ensaios que testaram a manutenção do inibidor de PARP após o tratamento primário incluíram doentes que tinham recebido PDS inicial seguida de quimioterapia adjuvante, bem como doentes que tinham recebido NACT com IDS e quimioterapia adjuvante (Tabela 20). Para os ensaios com dados relatados sobre os tipos de cirurgia primária recebidos (ou seja, SOLO-1, PAOLA-1, VELIA), mais de metade das doentes tiveram PDS inicial, a maioria das restantes tiveram NACT e IDS e muito poucas não tiveram qualquer cirurgia primária ($\leq 7\%$; Tabela 20). Nestes três ensaios, mais de metade da população foi submetida a cirurgia, o que resultou na ausência de doença residual macroscópica após a cirurgia (Tabela 20). No SOLO-1 e no PAOLA-1, as análises de subgrupo revelaram um benefício significativo na PFS com a manutenção do inibidor de PARP, independentemente do tipo de cirurgia primária (PDS vs. IDS) e da presença ou ausência de doença residual macroscópica após a cirurgia primária.^{753,946} As análises de subgrupo do VELIA demonstraram que o veliparib beneficia a PFS independentemente do tipo de cirurgia primária (PDS vs. IDS).⁷⁵⁵

Em contraste com os outros três ensaios, o ensaio PRIMA exigiu que as doentes em estádio III tivessem doença irressecável ou doença residual visível após a cirurgia primária e provavelmente incluiu mais doentes tratadas com IDS (vs. PDS), de modo que uma proporção muito menor da população teve uma cirurgia que não resultou em doença macroscópica. Relativamente ao PRIMA, os dados sobre as cirurgias primárias recebidas e a extensão da doença residual após a cirurgia não foram comunicados de forma clara. O relatório do PRIMA não incluiu análises de subgrupos com base no tipo de cirurgia ou na doença residual após a cirurgia, mas apurou que o benefício da PFS associado ao niraparib de manutenção foi significativo para as doentes com e sem NACT anterior.⁷⁵⁴

No SOLO-1, PAOLA-1 e PRIMA, a maioria das doentes recebeu, pelo menos, 6 ciclos de quimioterapia à base de platina como parte do tratamento primário (Tabela 20). Tanto os regimes IV como os regimes IP/IV foram permitidos no SOLO-1 e no PAOLA-1.^{752,753} Nas NCCN Guidelines, todos os regimes IV e IP/IV recomendados para quimioterapia primária neoadjuvante/adjuvante em doentes com doença serosa de alto grau ou endometrioide nos estádios II-IV incluem 6 ciclos de quimioterapia combinada à base de platina (ver *Princípios da terapia sistémica: Regimes de terapia sistémica primária no algoritmo*).

O SOLO-1, o PAOLA-1 e o PRIMA exigiam que as doentes apresentassem CR ou PR antes de iniciarem a terapia de manutenção e a maioria apresentava CR após a terapia sistémica primária, embora as definições de CR e PR variassem (Tabela 20). As análises de subgrupo no SOLO-1 e PRIMA mostraram que o benefício da PFS com a manutenção do inibidor de PARP de agente único foi significativo, independentemente da profundidade da resposta (CR vs. PR) após a terapia sistémica de primeira linha.^{752,754} O VELIA não exigiu que as doentes tivessem CR ou PR após a quimioterapia primária como critério para receberem a terapia de manutenção com veliparib e não comunicou a taxa de resposta para a população em geral.⁷⁵⁵

As recomendações da NCCN para o bevacizumab de manutenção e os inibidores de PARP aplicam-se a doentes com CR (sem evidência de doença) ou PR após cirurgia de citorredução e quimioterapia, incluindo as doentes tratadas com PDS seguida de quimioterapia adjuvante e as doentes tratadas com NACT, IDS e quimioterapia adjuvante. A terapia de manutenção não é recomendada para doentes com doença progressiva ou estável após o tratamento primário; estas doentes devem ser tratadas com opções de terapia de recorrência, conforme indicado em *Terapia para doença persistente ou recorrente* na secção *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário* do algoritmo.



Terapias de manutenção que deixaram de ser recomendadas

Terapia de manutenção com paclitaxel

Com base nos resultados do ensaio aleatório GOG-178, o paclitaxel costumava ser uma opção de terapia pós-remissão para doentes com estádios II-IV e CR após a terapia de primeira linha. Em doentes com CR após 5-6 ciclos iniciais de combinação de platina/paclitaxel, as que receberam 12 versus 3 ciclos adicionais de paclitaxel mantiveram uma vantagem de PFS (22 vs. 14 meses; $P = 0,006$), embora sem melhoria significativa na OS.^{959,960} A manutenção mais longa com paclitaxel foi associada a taxas mais elevadas de neuropatia de grau 2-3 e dor de grau 3.⁹⁶⁰ Resultados mais recentes de ensaios aleatórios de fase III mostraram que, em doentes com CR após quimioterapia de primeira linha à base de platina/taxano, o tratamento de manutenção com paclitaxel (vs. observação) não melhorou a PFS ou a OS e foi associado a taxas mais elevadas de toxicidade GI e neurotoxicidade.^{961,962} Por estes motivos, as NCCN Guidelines já não incluem o paclitaxel como opção para a terapia de manutenção após a quimioterapia primária.

Terapia de manutenção com pazopanib

O pazopanib costumava ser uma opção terapêutica pós-remissão recomendada para doentes com doença nos estádios II-IV em CR clínica após a quimioterapia de primeira linha. Esta recomendação baseou-se no ensaio aleatório de fase III AGO-OVAR 16, que demonstrou uma melhoria da PFS com pazopanib versus placebo (17,9 vs. 12,3 meses; HR, 0,77; IC de 95%, 0,64-0,91; $P = 0,0021$) em doentes com estádio II-IV da FIGO e sem evidência de progressão ou doença persistente (>2 cm) após cirurgia mais quimioterapia com platina-taxano (≥ 5 ciclos).^{963,964} O pazopanib foi uma recomendação de categoria 2B para a terapia pós-remissão, porque a FDA não aprovou esta indicação,⁹⁶⁵ não houve aumento da OS e o perfil de segurança foi preocupante.⁹⁶⁴ Os resultados de segurança do AGO-OVAR 16 concluíram que o pazopanib estava associado a um aumento significativo das taxas de determinadas toxicidades de grau 3-4, incluindo

hipertensão, neutropenia, toxicidade relacionada com o fígado, diarreia, fadiga, trombocitopenia e eritrodisestesia palmo-plantar, e que muitas destas toxicidades estavam a contribuir para um aumento da taxa de descontinuação do tratamento (taxa de descontinuação devido a AE para o pazopanib vs. controlo: 33,3% vs. 5,6%).⁹⁶³ Uma análise recente do AGO-OVAR 16 demonstrou que o pazopanib de manutenção estava associado a uma pior qualidade de vida, frequentemente devido a diarreia persistente.⁹⁵⁸ Nas instituições associadas da NCCN, o pazopanib é raramente ou nunca utilizado para manutenção após quimioterapia primária para o cancro do ovário. O consenso do painel da NCCN apoiou a remoção do pazopanib pós-remissão como uma opção para a terapia de manutenção após a quimioterapia de primeira linha.

Reações medicamentosas

Praticamente todos os medicamentos têm o potencial de causar reações adversas durante a infusão, que podem ser classificadas como reações à infusão ou reações alérgicas, e podem ocorrer durante a infusão ou após a conclusão da infusão (mesmo dias depois).⁹⁶⁶⁻⁹⁷⁰ Os medicamentos utilizados no tratamento oncológico ginecológico que mais frequentemente causam reações adversas incluem a carboplatina, a cisplatina, o docetaxel, a doxorubicina lipossomal, a oxaliplatina e o paclitaxel.⁹⁷⁰ Podem ocorrer reações medicamentosas com a administração IV ou IP destes medicamentos.⁹⁷¹ A maior parte destas reações medicamentosas são reações ligeiras à infusão, mas podem ocorrer reações de hipersensibilidade (alérgicas) mais graves e anafilaxia com risco de vida.⁹⁷¹⁻⁹⁷⁴

Os sintomas das reações à infusão (ligeiras) incluem afrontamento, erupção cutânea, febre, aperto no peito, alterações ligeiras da tensão arterial, dores nas costas e arrepios (Tabela 24). As reações adversas associadas aos medicamentos taxanos (ou seja, docetaxel, paclitaxel) e aos agentes bioterapêuticos tendem a ser reações ligeiras relacionadas

com a infusão, são frequentemente atribuídas ao cremophor no paclitaxel e tendem a ocorrer durante os primeiros ciclos de tratamento (embora possam ser observadas durante qualquer infusão, independentemente do número de ciclos anteriores administrados). As reações ligeiras à infusão são comuns com o paclitaxel (27% das doentes),⁹⁷⁵ mas também podem ocorrer reações ligeiras com doxorrubicina lipossomal,⁹⁷⁶ docetaxel ou mesmo com agentes de platina (ou seja, carboplatina, cisplatina).

As reações alérgicas (ou seja, as verdadeiras alergias aos medicamentos) são mais comuns com os agentes de platina, como a carboplatina (16% das doentes), a cisplatina e a oxaliplatina,^{975,977} e tendem a ocorrer após a reexposição ao medicamento que as desencadeou ou, menos frequentemente, no final da quimioterapia inicial (ou seja, no ciclo 6 de um plano de 6 tratamentos).⁹⁷⁴ Os sintomas das reações alérgicas incluem erupção cutânea, edema, falta de ar (broncoespasmo), síncope ou pré-síncope, dor no peito, taquicardia, urticária/coceira generalizada, alterações da tensão arterial, náuseas, vómitos, arrepios, alterações do funcionamento intestinal e, ocasionalmente, sensação de fatalidade iminente (Tabela 24). Os sintomas das reações alérgicas podem continuar

a persistir após a interrupção da infusão e/ou após as intervenções de tratamento. As doentes que correm um maior risco de desenvolver uma reação de hipersensibilidade (alérgica) incluem as que são submetidas a uma reintrodução do medicamento após um período sem exposição e após múltiplos ciclos do medicamento durante a primeira exposição e as exposições subsequentes;^{978,979} as que são submetidas a uma administração IV do medicamento em vez de uma administração oral ou IP; as que têm alergias a outros medicamentos; e as que já tiveram uma reação anteriormente. As reações alérgicas graves incluem as que provocam falta de ar, alterações da tensão arterial que requerem tratamento e sintomas GI (por exemplo, náuseas, vómitos). A anafilaxia é um tipo raro de reação alérgica muito grave que pode ocorrer com os agentes de platina e taxano (e outros menos comuns), pode causar colapso cardiovascular e pode ser fatal.^{972,973,980} As reações alérgicas com risco de vida, como a anafilaxia, distinguem-se de outras reações graves pelo início agudo, urticária generalizada, compromisso respiratório e hipotensão grave (Tabela 24).

Tabela 24. Reações medicamentosas: Sintomas

Medicamento que provoca reação	Gravidade da reação		Ligeira (infusão)		Grave (alérgica)		Risco de vida (alérgico)	
	Platina	Não platina ^a	Platina	Não platina ^a	Platina	Não platina ^a	Platina	Não platina ^a
Sintomas								
Afrontamento	x	x						
Dermatológico								
Erupção cutânea	x	x						
Prurido	x	x						
Urticária generalizada						x	x	
Dor no peito, abdómen, pélvis ou costas		x			x			x
Respiratório				x	x			
Falta de ar, dispneia				x	x			
Compromisso respiratório						x	x	
Cardiovascular								
Alterações da TA que requerem Tx			x	x				
Hipotensão grave						x	x	
Sintomas GI [por exemplo, náuseas, vômitos]			x	x	x	x		
Início agudo						x	x	
Sensação de fatalidade iminente, ansiedade ou algo errado					x			x
Os sintomas desaparecem rapidamente após a interrupção da infusão	x	x						

TA, tensão arterial; GI, gastrointestinal; Tx, tratamento.

^a Taxano, doxorrubicina lipossomal ou agentes bioterapêuticos.

Preparação para uma possível reação medicamentosa

As doentes e as suas famílias devem ser aconselhadas sobre a possibilidade de uma reação medicamentosa e sobre os sinais e sintomas de uma reação. As doentes devem ser informadas de que devem comunicar quaisquer sinais e sintomas de uma reação medicamentosa, especialmente depois de saírem da clínica (por exemplo, erupção cutânea tardia). Os médicos e o pessoal de enfermagem devem estar preparados para a possibilidade de uma reação medicamentosa sempre que uma doente recebe um medicamento por infusão. Devem ser redigidas ordens permanentes para intervenção imediata em caso de reação

medicamentosa grave e a área de tratamento deve dispor de equipamento médico adequado em caso de reação potencialmente fatal.⁹⁸⁰ A epinefrina (intramuscular 0,3 ml de solução/EpiPen de 1 mg/ml) deve ser utilizada em qualquer doente que sofra de hipotensão (TA sistólica <90 mm Hg) com ou sem outros sintomas de uma reação alérgica/hipersensibilidade durante ou pouco depois de qualquer tratamento com medicamentos de quimioterapia. Em caso de paragem cardiorrespiratória aguda, devem ser seguidos os procedimentos normais de reanimação (suporte avançado de vida cardiovascular [ACLS]).

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Gestão de reações medicamentosas

São fornecidos algoritmos para a gestão de reações ligeiras, graves e potencialmente fatais (resumidos na Tabela 25).⁹⁸¹ Estes algoritmos de reações medicamentosas também são úteis para doentes com outros cancros ginecológicos (por exemplo, cancros do colo do útero, vulvares e uterinos) que estejam a receber carboplatina, cisplatina, docetaxel, doxorrubicina lipossomal, oxaliplatina ou paclitaxel. As recomendações de tratamento dependem da gravidade da reação e do tipo de medicamento que a causou (platina vs. não platina [taxano, doxorrubicina lipossomal ou agentes bioterapêuticos]; ver Tabela 25). Normalmente, a infusão deve ser interrompida nas doentes que apresentem uma reação. A única exceção a esta regra é que as reações ligeiras à infusão que ocorrem durante a primeira exposição a um agente de platina podem ser tratadas diminuindo a velocidade de infusão e administrando um anti-histamínico bloqueador de H1 (por exemplo, difenidramina ou hidroxizina) e normalmente desaparecem após a interrupção da infusão. Enquanto os anti-histamínicos bloqueadores de H1, como a difenidramina ou a

hidroxizina, são recomendados para o tratamento de reações medicamentosas, independentemente da gravidade, os bloqueadores de H2, como a cimetidina e a famotidina, são reservados a reações graves ou potencialmente fatais. Os corticosteroides também são geralmente reservados a reações graves ou potencialmente fatais, mas podem ser necessários para reações ligeiras aos agentes de platina em doentes com exposição prévia, se os sintomas não desaparecerem rapidamente após a administração de um bloqueador de H1. A epinefrina IM é recomendada para reações potencialmente fatais, mas pode por vezes ser necessária para reações graves (mas não potencialmente fatais) ou para reações ligeiras aos agentes de platina se os sintomas não responderem a outras intervenções. As reações potencialmente fatais requerem oxigénio e broncodilatadores nebulizados, podendo também ser necessário um bólus de soro fisiológico para as reações potencialmente fatais aos agentes de platina. Os procedimentos de reanimação padrão (ou seja, ACLS) devem ser seguidos para doentes com paragem cardiopulmonar aguda.⁹⁸²⁻⁹⁸⁵

Tabela 25: Reações medicamentosas: Gestão

Gravidade da reação	Ligeira (infusão)			Grave (alérgica)		Risco de vida (alérgico)	
Medicamento que provoca reação	Platina	Não platina ^a		Platina	Não platina ^a	Platina	Não platina ^a
Exposição prévia	0	≥1	≥0	≥0	≥0	≥0	≥0
Recomendação de infusão							
Diminuir a velocidade de infusão	x						
Parar a infusão		x	x	x	x	x	x
Terapia recomendada							
Anti-histamínico bloqueador de H1 (por exemplo, difenidramina ou hidroxizina)	x	x	x	x	x	x	x
Bloqueadores de H2 (por exemplo, cimetidina, famotidina)				x	x	x	x
Corticosteroides (por exemplo, metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona)		Se necessário		x	x	x	x
Epinefrina IM		Se necessário		Se necessário	Se necessário	x	x
Oxigénio				x	x	x	x

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Broncodilatadores nebulizados				x	x	x	x
Bólus de soro fisiológico						Se necessário	

IM, intramuscular.

^a Taxano, doxorrubicina lipossomal ou agentes bioterapêuticos.

Reintrodução e dessensibilização

As recomendações para a reintrodução e dessensibilização dependem do número e da gravidade das reações anteriores. As doentes que tenham tido reações ligeiras a um medicamento podem desenvolver reações mais graves após a reexposição, mesmo quando o medicamento é administrado lentamente.⁹⁷⁵ Por conseguinte, as doentes que tenham tido uma reação a um agente de platina devem consultar um alergologista (ou um oncologista médico ou ginecológico qualificado) para realizar testes cutâneos e avaliar a sensibilização e o risco de outras reações mais graves.^{975,981,986,987} Os testes cutâneos estão associados a resultados falsos-negativos.^{988,989} Em casos de reação prévia ligeira à primeira exposição a um agente de platina ou não platina, pode ser tentada uma reintrodução se a doente, o médico e o pessoal de enfermagem estiverem de acordo com este plano e se a doente tiver sido devidamente aconselhada, os sinais vitais permanecerem estáveis, houver equipamento de emergência disponível na área clínica e a doente tiver recebido pré-medicação com anti-histamínico bloqueador de H1, corticosteroides (por exemplo, metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona) e bloqueadores de H2 (por exemplo, cimetidina, famotidina).⁹⁹⁰⁻⁹⁹³ Em caso de reintrodução com agentes não platínicos após uma reação ligeira à primeira exposição, deve ser utilizada uma velocidade de infusão mais lenta. Normalmente, uma infusão de taxano pode ser reiniciada a uma velocidade muito mais lenta e a velocidade pode ser aumentada lentamente, conforme tolerado, de acordo com a opinião do médico assistente.^{975,994} Muitas instituições têm políticas que estipulam a forma de reinfundir o medicamento se a doente tiver tido uma reação de infusão anterior.

Note-se que esta reintrodução com infusão lenta é diferente da dessensibilização. A dessensibilização refere-se a um processo que torna a doente menos suscetível de reagir a um alergénio e pode ser considerada uma opção para as doentes que tenham tido reações medicamentosas.^{970,994-996} Para as doentes com reações alérgicas, foram publicados vários protocolos de dessensibilização.^{967,970,987,994,995,997-1001} Para maximizar a segurança, as doentes podem ser dessensibilizadas numa unidade de cuidados intensivos.^{970,998} Quase todas as doentes concluem o protocolo de dessensibilização apenas com reações "breakthrough" ligeiras (cerca de 90%).^{970,999,1001-1003} Para as doentes com mais de uma reação ligeira prévia ou quaisquer reações graves ou potencialmente fatais, tais como as que envolvem alterações da tensão arterial, dispneia, taquicardia, urticária generalizada, anafilaxia ou hipoxia, o agente implicado não deve ser utilizado novamente, exceto sob a supervisão e orientação de um alergologista ou especialista com experiência em dessensibilização. Para as doentes com mais de uma reação ligeira a um agente não platínico, considerar a mudança para paclitaxel (ligado à albumina) devido a necessidade médica (ou seja, reação de hipersensibilidade)^{1004,1005} ou considerar a mudança para docetaxel; no entanto, não existem dados que apoiem a mudança de taxanos. Ocorreram reações cruzadas que colocaram a vida em risco. Algumas reações ao paclitaxel podem ocorrer devido ao diluente, caso em que a mudança para paclitaxel ligado à albumina pode diminuir os riscos futuros. No caso das doentes com hipersensibilidade aos agentes de platina, os dados sugerem que a readministração do tratamento à base de platina resultou em reações de hipersensibilidade em aproximadamente um terço das doentes, embora nenhuma tenha sido



grave (grau ≥ 3), e a sobrevida foi melhorada em comparação com as doentes que foram transferidas para agentes não platínicos.¹⁰⁰⁶

Se se suspeitar de uma reação alérgica ligeira e for apropriado voltar a administrar o medicamento, as doentes devem ser dessensibilizadas antes de retomarem a quimioterapia, mesmo que os sintomas tenham desaparecido.⁹⁶⁸ As doentes devem ser dessensibilizadas com cada infusão se tiverem tido anteriormente uma reação ao medicamento.⁹⁹⁴⁻⁹⁹⁶ Os dados sugerem que um esquema de infusão alargado e a utilização de pré-medicação podem diminuir o número de reações de hipersensibilidade à carboplatina.^{978,1007}

Radioterapia

A radioterapia abdominal total é raramente utilizada para cancros epiteliais do ovário, peritoneais primários e da trompa de Falópio nas instituições associadas da NCCN. Não está incluída como recomendação de tratamento nas NCCN Guidelines for Ovarian Cancer. A RT localizada paliativa é uma opção para o controlo dos sintomas em doentes com doença recorrente (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Terapia para doença persistente ou recorrente no algoritmo*).¹⁰⁰⁸⁻¹⁰¹² As doentes que recebem radiação pélvica são propensas a desenvolver estenose vaginal, o que pode prejudicar a função sexual.¹⁰¹³ Os dilatadores vaginais podem ser utilizados para prevenir ou tratar a estenose vaginal. A utilização do dilatador pode começar 2 a 4 semanas após a conclusão da RT e pode ser realizada indefinidamente.¹⁰¹⁴

Recomendações de acompanhamento

A doença recorrente pode ser identificada clinicamente (por exemplo, dor pélvica, perda de peso), bioquimicamente (ou seja, níveis elevados de CA-125) e/ou com exames imagiológicos. Após a conclusão da cirurgia primária e da quimioterapia em doentes com cancro do ovário

de todos os estádios (ou cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário) que tenham tido uma CR, a recomendação padrão é a observação com acompanhamento para monitorizar a doença recorrente. As recomendações para a monitorização estão descritas no algoritmo e também se aplicam a alguns dos LCOC (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Monitorização/acompanhamento no algoritmo*). Podem ser pedidos exames CT, MRI, FDG-PET/CT, FDG-PET ao tórax/abdómen/pélvis (base do crânio até meio da coxa) e radiografia ao tórax, se clinicamente indicado; a imagiologia é realizada com contraste, salvo se contraindicado.¹⁰¹⁵⁻¹⁰¹⁸ As doentes devem ser informadas sobre os sinais e sintomas sugestivos de recorrência (por exemplo, dor pélvica, inchaço, saciedade precoce, obstrução, perda de peso, fadiga). As doentes que foram submetidas a cirurgia de preservação da fertilidade devem ser monitorizadas por exames de US ao abdómen e à pélvis, se indicado; deve ser considerada a cirurgia de conclusão (categoria 2B) depois de terminado o período fértil. Para a atualização de 2017 (Versão 1), o painel da NCCN acrescentou uma recomendação para os cuidados de bem-estar a longo prazo (ver as NCCN Guidelines for Survivorship, disponíveis em www.NCCN.org).

Se o nível de CA-125 tiver sido inicialmente elevado, recomenda-se a medição de um nível de CA-125 ou de outros marcadores tumorais. Um ensaio europeu multi-institucional avaliou a utilização do CA-125 para monitorizar a recorrência do cancro do ovário após a terapia primária.^{1019,1020} Os dados sugerem que o tratamento precoce das recorrências (com base em níveis detetáveis de CA-125 em doentes assintomáticas) não está associado a um aumento da sobrevida e está associado a uma diminuição da qualidade de vida.¹⁰²¹ As recomendações da SGO indicam que a utilização dos níveis de CA-125 para vigilância é opcional.¹⁰¹⁷ O painel da NCCN considera que o ensaio europeu tem limitações e que as doentes devem discutir os prós e os

contras da monitorização do CA-125 com os seus médicos. Além disso, as doentes parecem relutantes em abdicar da monitorização.¹⁰²² Outras já discutiram este estudo em maior pormenor.^{385,1023,1024}

Gestão de um aumento do nível de CA-125

Os cuidados a ter com as doentes em remissão clínica completa são algo controversos; isto inclui as doentes que apresentam um aumento do nível de CA-125 (durante a monitorização de rotina e o acompanhamento), mas sem sinais ou sintomas de doença recorrente (por exemplo, dor pélvica, inchaço, obstrução), após uma avaliação que inclui um exame pélvico negativo e uma CT torácica/abdominal/pélvica negativa.¹⁰²⁵ As doentes que nunca receberam quimioterapia (ou seja, naïve para quimioterapia) devem ser tratadas de acordo com as recomendações para doentes recém-diagnosticadas, devem ser submetidas a estudos imagiológicos clinicamente apropriados e a citorredução cirúrgica e devem ser tratadas conforme descrito anteriormente (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Tratamento primário* no algoritmo).

A terapia de recorrência refere-se a medicamentos, radiação ou outro tratamento que seja administrado para diminuir a carga tumoral, controlar os sintomas ou aumentar a duração e/ou a QdV das doentes com doença recorrente. Após a documentação de um aumento do nível de CA-125 (ou seja, recidiva bioquímica), o tempo médio para uma recidiva clínica é de 2 a 6 meses. Os dados sugerem que o tratamento imediato da recidiva bioquímica não é benéfico; por conseguinte, o tratamento imediato é uma recomendação de categoria 2B nas NCCN Guidelines.¹⁰¹⁹ Após uma recidiva bioquímica, as opções recomendadas incluem a participação num ensaio clínico, o adiamento do tratamento (ou seja, observação) até surgirem sintomas clínicos ou o tratamento imediato (categoria 2B) (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Terapia para doença persistente*

ou recorrente no algoritmo). Uma vez que o tamoxifeno e outros agentes hormonalmente ativos têm uma taxa de resposta definida para doentes com doença recorrente que progrediram após quimioterapia à base de platina,¹⁰²⁶ estes agentes são frequentemente administrados a doentes que apenas têm um nível crescente de CA-125¹⁰²⁷ como evidência de progressão do tumor.¹⁰²⁸ O tamoxifeno, outros agentes hormonais ou outra terapia de recorrência são recomendações aceitáveis para esta situação clínica (categoria 2B para todos).

Doença recorrente

O prognóstico é desfavorável 1) para as doentes que progridem após 2 regimes de quimioterapia consecutivos sem nunca obterem um benefício clínico (refratários);¹⁰²⁹ ou 2) para aquelas cuja doença recorre em menos de 6 meses (resistentes à platina). Note-se que a progressão é normalmente definida utilizando os critérios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor).^{936,937} Os membros do painel sublinharam a importância dos ensaios clínicos para identificar agentes ativos neste grupo de doentes.^{1030,1031} Uma vez que a sua doença era resistente ao regime de indução primário, o retratamento com um composto de platina ou paclitaxel não é geralmente recomendado. Embora os membros do painel não recomendem o retratamento com agentes de platina, reconhecem que a alteração do esquema de paclitaxel pode produzir respostas secundárias.^{1032,1033} Antes de qualquer medicamento ser administrado no contexto recorrente, o médico deve estar familiarizado com o metabolismo do medicamento e deve certificar-se de que a doente é uma candidata adequada para o medicamento (por exemplo, que a doente tem uma função renal ou hepática adequada). A seleção da quimioterapia pós-operatória deve ser feita com base no julgamento clínico.

As opções para as doentes com doença resistente à platina ou para as doentes com doença nos estádios II a IV que têm uma PR incluem



ensaios clínicos, terapia de recorrência (ver *Princípios da terapia sistémica*): *Terapias de recorrência aceitáveis para o cancro epitelial do ovário [incluindo LCOC/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário no algoritmo]*¹⁰³⁴ e/ou melhores cuidados de apoio (ver NCCN Guidelines for Palliative Care, disponíveis em www.NCCN.org). Embora os cuidados paliativos sejam adequados em muitos estádios de evolução da doença, uma avaliação dos cuidados paliativos é especialmente adequada para as pessoas com doença resistente à platina que podem estar a receber terapia sistémica contínua. As doentes que recidivam 6 meses ou mais após a quimioterapia inicial são consideradas *sensíveis à platina*.^{1035,1036} Dá-se preferência à quimioterapia combinada à base de platina durante um total de 6 ciclos para a primeira recorrência (categoria 1) em doentes com doença sensível à platina (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Terapia para doença persistente ou recorrente no algoritmo*); outras terapias de recorrência também são uma opção.^{1036,1037} Os regimes possíveis são discutidos na secção seguinte (ver *Modalidades de recorrência aceitáveis* nesta Discussão).

As doentes com cancro do ovário são frequentemente submetidas a múltiplas terapias de recorrência. Deve ter-se cuidado com as doentes que recebem vários ciclos sequenciais de quimioterapia, uma vez que podem sofrer toxicidade excessiva e podem não ser capazes de tolerar as doses utilizadas na terapia de recorrência de primeira linha; assim, deve ser aplicado o julgamento clínico ao selecionar as doses (ver *Princípios da terapia sistémica* no algoritmo). Os potenciais procedimentos auxiliares paliativos, cirúrgicos e/ou de cuidados de apoio para as doentes selecionadas estão resumidos no algoritmo (ver *Princípios da cirurgia* no algoritmo).¹⁰³⁸⁻¹⁰⁴³ A cirurgia citorreductora secundária pode ser considerada para as doentes que recidivam (ou seja, recidiva radiográfica e/ou clínica) após um longo intervalo livre de doença (6 meses ou mais).^{694,1044-1049} Uma meta-análise sugere que a

sobrevida aumenta para as doentes com doença recorrente que realizam uma citorredução completa.⁶⁹⁶ A duração do intervalo livre de doença não foi estabelecida, embora os membros do painel tenham concordado que deve ser de, pelo menos, 6 meses antes de se considerar a cirurgia.^{588,1050}

Embora os ensaios de quimioterapia/resistência e/ou outros ensaios de biomarcadores estejam a ser utilizados em algumas instituições associadas da NCCN para ajudar a selecionar a quimioterapia em situações em que estão disponíveis várias opções de quimioterapia equivalentes, o atual nível de evidência (categoria 3) não é suficiente para suplantar a quimioterapia padrão.^{1051,1052} O painel da NCCN considera que os testes de quimiosensibilidade in vitro para a escolha de um regime de quimioterapia em situações de doença recorrente não devem ser recomendados (categoria 3), devido à falta de eficácia demonstrável desta abordagem. A ASCO também não recomenda a utilização de ensaios de sensibilidade e resistência à quimioterapia, exceto num contexto de ensaio clínico.¹⁰⁵³ Note-se que uma recomendação de categoria 3 reflete um forte desacordo sobre a intervenção. Pelo menos 3 instituições associadas da NCCN diferentes devem concordar em incluir a intervenção de categoria 3 nas diretrizes, caso contrário, a mesma é eliminada.

Independentemente do regime selecionado inicialmente, deve proceder-se a uma reavaliação após 2 a 4 ciclos de quimioterapia (dependendo do agente) para determinar se as doentes beneficiaram da quimioterapia. As doentes que progrediram primariamente com 2 regimes de quimioterapia consecutivos sem evidência de benefício clínico podem não beneficiar de terapia adicional.¹⁰²⁹ As decisões de oferecer cuidados de apoio, terapia adicional ou ensaios clínicos devem ser tomadas numa base altamente individual. A RT localizada também

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

pode proporcionar uma paliação eficaz quando as portas de radiação são adaptadas a locais específicos de doença sintomática.^{1008,1009}

Modalidades de recorrência aceitáveis

O painel da NCCN considera que nenhum agente terapêutico único deve ser atualmente recomendado como tratamento de escolha para o carcinoma do ovário recorrente. Alguns regimes e agentes são preferenciais com base na opinião de especialistas, principalmente por razões de toxicidade reduzida e/ou eficácia marginalmente aumentada (ver *Princípios da terapia sistémica: Terapias de recorrência aceitáveis para o cancro epitelial do ovário (incluindo LCOC)/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário no algoritmo)*).⁸⁷⁷ Em 2007, foi publicada uma meta-análise da quimioterapia para o cancro do ovário recorrente.¹⁰³⁵ A terapia de recorrência refere-se à terapia (por exemplo, medicamentos, radiação ou outro tratamento) que é administrada para o cancro recorrente para controlar os sintomas e aumentar a duração ou a QdV para a evidência clínica, bioquímica ou radiográfica de cancro recorrente após o tratamento inicial.

Terapias preferenciais

O consenso do painel da NCCN para o tratamento da doença recorrente está resumido no algoritmo (ver *Princípios da terapia sistémica: Terapias de recorrência aceitáveis para o cancro epitelial do ovário (incluindo LCOC)/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário no algoritmo)*). Recomenda-se a quimioterapia combinada à base de platina (categoria 1) para um total de 6 ciclos para recorrência sensível à platina (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Terapia para doença persistente ou recorrente no algoritmo*).^{1035,1036} Para as doentes com doença sensível à platina que não toleram a terapia combinada, o agente único preferencial é a carboplatina ou a cisplatina.^{1036,1054,1055} As combinações preferenciais para a doença recorrente sensível à platina incluem

carboplatina/paclitaxel (categoria 1),¹⁰³⁶ carboplatina/doxorrubicina lipossomal (categoria 1),¹⁰⁵⁶⁻¹⁰⁵⁸ carboplatina/paclitaxel semanal,⁷⁶⁰ carboplatina/paclitaxel ligado à albumina (para hipersensibilidade aos taxanos), carboplatina/docetaxel,^{1059,1060} carboplatina/gemcitabina (que demonstrou melhorar a PFS),^{1036,1054,1055} cisplatina/gemcitabina ou carboplatina/gemcitabina/bevacizumab.¹⁰⁵⁴

A recomendação de categoria 1 para carboplatina/doxorrubicina lipossomal baseia-se em dados recentes e num consenso uniforme do painel.^{1056,1057,1061-1064} A carboplatina/doxorrubicina lipossomal é equivalente à carboplatina/paclitaxel, mas tem um perfil de toxicidade diferente. A carboplatina/doxorrubicina lipossomal é mais fácil de tolerar; as doentes tendem a descontinuar a terapia com carboplatina/paclitaxel mais frequentemente do que com carboplatina/doxorrubicina lipossomal. Outros regimes combinados, incluindo aqueles com bevacizumab, são discutidos nos parágrafos seguintes. Para a atualização de 2017 (Versão 1), o painel da NCCN acrescentou uma recomendação (categoria 2A) para carboplatina/paclitaxel ligado à albumina como terapia de recorrência para quem sofre de doença sensível à platina e hipersensibilidade confirmada aos taxanos. Os dados preliminares de um estudo de fase 2 de carboplatina/nab-paclitaxel em doentes sensíveis à platina indicaram que a taxa de resposta global foi de 79%; 39% (15/38) das doentes tiveram uma taxa de CR.¹⁰⁶⁵ Um estudo recente de carboplatina/paclitaxel ligado à albumina em doentes com tumores ginecológicos incluiu 22 doentes com cancro do ovário; o regime foi bem tolerado e nenhuma doente apresentou reações de hipersensibilidade.¹⁰⁰⁵

Para a doença resistente à platina, dá-se preferência a agentes ou regimes não baseados na platina (ou seja, docetaxel, etopósido oral, gemcitabina, paclitaxel semanal com ou sem pazopanib, doxorrubicina lipossomal com ou sem bevacizumab, paclitaxel/bevacizumab semanal,

topotecano com ou sem bevacizumab); é normalmente utilizada uma terapia sequencial com agentes únicos.^{943,1066} Um ensaio de fase 2 (MITO-11) avaliou o paclitaxel semanal com (ou sem) pazopanib em doentes com cancro do ovário avançado resistente ou refratário à platina.¹⁰⁶⁶ Os dados revelam que a PFS aumentou no braço de paclitaxel/pazopanib quando comparado com o paclitaxel isolado (mediana de 6,35 meses [IC de 95%, 5,36-11,02] vs. 3,49 meses [2,01-5,66]; HR, 0,42 [IC de 95%, 0,25-0,69]; $P = 0,0002$). Os regimes combinados com bevacizumab (ensaio AURELIA) são descritos mais adiante nesta secção (ver *Bevacizumab* nesta Discussão). A terapia combinada não é preferível em relação à terapia de agente único para a doença resistente à platina. Para a atualização de 2017 (Versão 2), o painel da NCCN esclareceu este ponto, acrescentando uma nota de rodapé que indica que o painel recomenda regimes combinados à base de platina para a doença recorrente sensível à platina, especialmente nas primeiras recidivas.

A taxa de resposta dos seguintes agentes parece ser semelhante: topotecano, 20%;¹⁰⁶⁷ gemcitabina, 19%;^{1068,1069} doxorrubicina lipossomal, 26%;¹⁰⁶⁸⁻¹⁰⁷⁰ e etopósido oral, 27%.¹⁰⁷¹ Em doentes com doença resistente à platina, a taxa de resposta para o docetaxel é de 22% e para o paclitaxel semanal é de 21%.^{1032,1072,1073} Os relatórios sugerem que o topotecano semanal é menos tóxico do que o regime diário.^{1074,1075} Foi demonstrado que a quimioterapia paliativa reduz os sintomas em doentes com doença resistente à platina.¹⁰⁷⁶

Outros agentes potencialmente ativos

Outros agentes potencialmente ativos incluem altretamina, capecitabina, ciclofosfamida, doxorrubicina, ifosfamida, irinotecano, melfalano, oxaliplatina, paclitaxel, nanopartículas de paclitaxel ligado à albumina (nab-paclitaxel), pemetrexedo e vinorelbina (ver *Princípios da terapia sistémica: Terapias de recorrência aceitáveis para o cancro epitelial do*

ovário (incluindo LCOC)/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário no algoritmo).^{1073,1077-1081} Nab-paclitaxel tem uma taxa de resposta global de 64%.¹⁰⁸² A vinorelbina tem uma taxa de resposta de 20%.^{1083,1084} A altretamina tem uma taxa de resposta de 14%,¹⁰⁸⁵ e a ifosfamida tem uma taxa de resposta de 12%,¹⁰⁸⁶ embora haja menos informações disponíveis sobre a sua utilização em doentes com doença refratária ao paclitaxel. Nas doentes com doença resistente à platina, a taxa de resposta ao pemetrexedo é de 21%.^{1032,1072,1073} O paclitaxel de agente único, o nab-paclitaxel e a oxaliplatina podem ser utilizados em doentes adequadas.^{959,1036,1072,1087} A capecitabina tem atividade se a doença for resistente à platina e aos taxanos.¹⁰⁸⁸ Podem também ser utilizados outros agentes alquilantes, incluindo a ciclofosfamida e o melfalano.^{783,791} Além disso, a terapia hormonal com tamoxifeno ou outros agentes, incluindo inibidores da aromatase (como o anastrozol e o letrozol), acetato de leuprorelin ou acetato de megestrol, continua a ser uma opção terapêutica viável para as doentes que não toleram ou cuja doença não respondeu aos regimes citotóxicos.¹⁰⁸⁹⁻¹⁰⁹⁵ Estão a decorrer estudos sobre novos agentes para tratar a doença resistente à platina.¹⁰⁹⁶ O painel da NCCN também recomenda (categoria 2B) o pazopanib de agente único como uma terapia de recorrência dirigida potencialmente ativa em doentes que tiveram uma CR à terapia inicial.¹⁰⁹⁷ Num ensaio de fase 2 em 36 doentes, a taxa de resposta global foi de 18% com elevações de grau 3 na ALT e AST num pequeno número de doentes (8%).

Bevacizumab

Com base nos ensaios de fase 2, os membros do painel consideram que o bevacizumab de agente único é uma opção preferencial em doentes com doença recorrente (especialmente os que têm ascite), o que se reflete na recomendação da categoria 2A para o bevacizumab isolado para as doentes com doença sensível à platina ou resistente à platina.^{542,943,1098,1099} A taxa de resposta do bevacizumab de agente único



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

é de cerca de 20%;^{542,1098,1100-1103} pode causar hipertensão, trombose arterial ou perfuração intestinal. Os regimes combinados de bevacizumab, ou o bevacizumab de agente único, estão contraindicados em doentes com risco acrescido de perfuração GI.^{825,1104} Para a atualização de 2017 (Versão 2), o painel da NCCN acrescentou uma nota de rodapé que refere que existem dados limitados sobre a eficácia do bevacizumab como terapia de recorrência (terapia de agente único ou terapia combinada) para doentes previamente tratadas com bevacizumab. O painel da NCCN acrescentou outra nota de rodapé para esclarecer que o bevacizumab pode ser continuado como terapia de manutenção de agente único até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável se a doença responder aos regimes de quimioterapia/bevacizumab de recorrência inicial descritos nos parágrafos seguintes (ver *Princípios da terapia sistémica: Terapias de recorrência aceitáveis para o cancro epitelial do ovário (incluindo LCOC)/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário no algoritmo)*).

Vários ensaios aleatórios de fase 3 avaliaram a terapia combinada com bevacizumab para o cancro do ovário recorrente (ou seja, AURELIA, OCEANS).^{1104,1105} O ensaio AURELIA avaliou o bevacizumab combinado com quimioterapia - doxorrubicina lipossomal, paclitaxel semanal ou topotecano - versus quimioterapia isolada em doentes com cancro do ovário avançado resistente à platina. Para as doentes que receberam bevacizumab/quimioterapia, o parâmetro de avaliação primário de PFS foi de 6,7 meses versus 3,4 meses com quimioterapia isolada. A OS média foi de 16,6 meses para o braço de bevacizumab/quimioterapia versus 13,3 meses para a quimioterapia isolada; a HR da OS foi de 0,85 (IC de 95%, 0,66-1,08; $P < 0,174$). A hipertensão e a proteinúria (\geq grau 2) foram mais comuns com o bevacizumab. Ocorreu perfuração GI em 2,2% das doentes no braço de bevacizumab. Com base nos resultados do ensaio AURELIA, o painel da NCCN recomenda os seguintes

regimes combinados para doentes com cancro do ovário recorrente resistente à platina: paclitaxel/bevacizumab semanal, doxorrubicina lipossomal/bevacizumab e topotecano/bevacizumab.^{1104,1106}

Um ensaio aleatório de fase 3 (OCEANS) avaliou a carboplatina/gemcitabina com e sem bevacizumab em doentes com cancro do ovário recorrente sensível à platina, que não tinham recebido previamente bevacizumab. No ensaio OCEANS, a PFS aumentou nas doentes que receberam o braço de quimioterapia/bevacizumab em comparação com a quimioterapia isolada (12,4 vs. 8,4 meses, $P < 0,0001$).¹¹⁰⁵ A análise de sobrevida final não mostrou um aumento na OS com o braço de quimioterapia/bevacizumab quando comparado com a quimioterapia isolada (bevacizumab/quimioterapia: 33,6 meses; quimioterapia isolada: 32,9 meses; HR, 0,95; $P = 0,65$).¹¹⁰⁷ Ocorreu perfuração GI em 2 doentes no braço de quimioterapia/bevacizumab. Uma doente morreu de hemorragia intracraniana no braço de quimioterapia/bevacizumab. Para a atualização de 2017, o painel da NCCN reviu a recomendação para carboplatina/gemcitabina/bevacizumab para a categoria 2A (da categoria 2B) com base na experiência clínica. No entanto, os regimes combinados da categoria 1 são recomendados em relação a este regime com bevacizumab. O regime de carboplatina/gemcitabina/bevacizumab não é recomendado em doentes com risco de perfuração GI.

Um recente ensaio aleatório de fase 3 (GOG-0213) avaliou a terapia combinada de recorrência com carboplatina/paclitaxel/bevacizumab em doentes com cancro do ovário recorrente sensível à platina.¹¹⁰⁸ As doentes que receberam quimioterapia/bevacizumab tiveram uma OS média ligeiramente superior quando comparados com a quimioterapia isolada (42,2 meses [IC de 95%, 37,7-46,2] versus 37,3 meses (32,6-39,7) (HR, 0,829; IC de 95%, 0,683-1,005; $P=0,056$). A maioria das doentes em ambos os braços teve, pelo menos, um AE de grau 3 ou



pior; 96% (317/325) das doentes no grupo de quimioterapia/bevacizumab versus 86% (282/332) com quimioterapia isolada; os AE mais comuns foram hipertensão, fadiga e proteinúria. Ocorreram nove (3%) mortes relacionadas com o tratamento no braço de bevacizumab versus 2 (1%) mortes no braço de quimioterapia isolada. Para a atualização de 2017, o painel da NCCN acrescentou carboplatina/paclitaxel/bevacizumab como um regime potencialmente ativo com base neste ensaio.

Inibidores de PARP

Olaparib

Os dados sugerem que o olaparib (AZD2281), que é um inibidor de PARP, é ativo em doentes selecionadas (as que têm mutações *BRCA1* e *BRCA2* têm taxas de resposta mais elevadas do que as que são *BRCA* negativo), especialmente as que têm doença sensível à platina.⁹³⁸⁻⁹⁴³ Se a doença for resistente ou refratária à platina, observa-se uma taxa de resposta mais baixa ao olaparib.^{939,941} Um ensaio avaliou o olaparib em indivíduos com cancro do ovário avançado recorrente; a taxa de resposta global foi de 34% (CR, 2%; e PR, 32%).^{1109,1110} A FDA aprovou o olaparib para doentes com cancro do ovário avançado que tenham recebido tratamento com 3 ou mais linhas de quimioterapia e que tenham uma mutação *BRCA* germinal.^{1110,1111} O painel da NCCN recomenda o olaparib de agente único como terapia de recorrência para doentes com cancro do ovário avançado (sensível ou resistente à platina) que tenham recebido 3 ou mais linhas de quimioterapia e que tenham uma mutação *BRCA* germinal (detetada utilizando um teste aprovado pela FDA ou outro teste validado realizado num estabelecimento aprovado pela CLIA) com base neste ensaio e na aprovação da FDA.¹¹¹²

Um recente ensaio aleatório de fase 3 (SOLO2/ENGOT-Ov21) avaliou o olaparib (comprimidos) como terapia de manutenção para as doentes

(n=295) com cancro do ovário seroso de alto grau sensível à platina e mutações *BRCA* que tinham recebido 2 ou mais linhas de quimioterapia; o ensaio também incluiu doentes com cancro endometrioidé de alto grau, cancro peritoneal primário ou cancro da trompa de Falópio.⁹⁴⁴ Os dados demonstram que a mediana da PFS foi significativamente mais longa nas doentes que receberam olaparib (19,1 meses [IC de 95%, 16,3-25,7]) do que nas que receberam placebo (5,5 meses [5,2-5,8]; HR, 0,30 [IC de 95%, 0,22-0,41], $P<0,0001$). Mais doentes que receberam terapia de manutenção com olaparib tiveram AE graves (18% [35/195]) em comparação com placebo (8% [8/99]). Os AE graves mais comuns (grau 3 ou pior) incluíram anemia (19% [38/195] no grupo de olaparib vs. 2% [2/99] no grupo de placebo), fadiga ou astenia (4% [8/195] vs. 2% [2/99]) e neutropenia (5% [10/195] vs. 4% [4/99]). No grupo de olaparib, uma (1%) doente morreu devido a um AE relacionado com o tratamento (leucemia mieloide aguda). A FDA aprovou recentemente o olaparib (comprimidos) como terapia de manutenção para as doentes com cancro epitelial do ovário, cancro da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recorrente que tenham tido uma CR ou PR à quimioterapia à base de platina.

Para a atualização de 2017 (Versão 3), o painel da NCCN recomenda que o olaparib (comprimidos) seja considerado como terapia de manutenção para as pessoas com cancro do ovário que tenham recebido 2 ou mais linhas de quimioterapia com base neste ensaio (SOLO2/ENGOT-Ov21) e na aprovação da FDA.⁹⁴⁴ Note-se que o olaparib está a fazer a transição de cápsulas (aprovação original da FDA) para comprimidos para as indicações de terapia de manutenção e de recorrência. Os comprimidos de olaparib (100 mg e 150 mg) não devem ser substituídos pelas cápsulas de olaparib (50 mg) devido a diferenças na dosagem e biodisponibilidade de cada formulação.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Rucaparib

O rucaparib é também um inibidor oral de PARP.¹¹¹³ Um ensaio recente de fase 2 (ARIEL2) avaliou o rucaparib como terapia de recorrência em doentes com cancro do ovário sensível à platina.¹¹¹⁴ A PFS aumentou em doentes ($n = 40$) com mutações *BRCA* (12,8 meses [IC de 95%, 9,0-14,7]) quando comparada com o tipo selvagem ($n = 70$) (5,2 meses [IC de 95%, 3,6-5,5]) (HR, 0,27; IC de 95%, 0,16-0,44, $P < 0,0001$). Nas doentes que tomaram rucaparib, os AE graves foram obstrução do intestino delgado (10 [5%] de 204 doentes), progressão de neoplasia maligna (10 [5%]) e anemia (9 [4%]). Durante o ensaio, 3 doentes morreram (2 com progressão da doença; uma com septicemia e progressão da doença); as mortes não foram comunicadas como estando relacionadas com o tratamento. Com base neste ensaio e na aprovação da FDA, o painel da NCCN recomenda o rucaparib como terapia de recorrência para doentes com cancro do ovário sensível à platina ou resistente à platina, que tenham sido tratadas com 2 ou mais linhas de quimioterapia e que tenham mutações *BRCA* (detetadas conforme descrito anteriormente).^{1114,1115} O painel da NCCN considera que o rucaparib é preferencial para as doentes com doença resistente à platina, uma vez que existem menos opções favoráveis para este cenário. Numa análise agrupada, a taxa de resposta global com o rucaparib foi comunicada como sendo de 66% (52/79; IC de 95%, 54-76) para a doença sensível à platina e de 25% (5/20; IC de 95% [9-49]) para a doença resistente à platina.¹¹¹³ Um estudo recente de fase 1 a 2 comunicou uma taxa de resposta de 59,5% em doentes com doença sensível à platina e mutações *BRCA* que tinham recebido 2 a 4 ciclos de terapia.¹¹¹³

Niraparib

O niraparib é outro inibidor oral de PARP 1/2.¹¹¹⁶ Um ensaio de fase 3 (NOVA) avaliou o niraparib como terapia de manutenção em doentes cujo cancro do ovário sensível à platina respondeu à terapia de

recorrência.¹¹¹⁶ Para a atualização de 2017 (Versão 1), o painel da NCCN acrescentou uma recomendação para repetir os exames imagiológicos anteriores para avaliar a resposta. Os dados revelaram que o niraparib aumentou a PFS, independentemente de as doentes terem ou não uma mutação *BRCA*, em comparação com o placebo. As doentes que receberam niraparib sem uma mutação *BRCA* germinal tiveram uma maior PFS (12,9 meses vs. 3,8 meses). Os indivíduos com uma mutação *BRCA* germinal tiveram um aumento muito maior na PFS (21,0 vs. 5,5 meses) (HR, 0,27; IC de 95%, 0,17-0,41). Nas doentes que tomaram niraparib, os AE de grau 3 ou 4 mais frequentemente comunicados incluíram trombocitopenia (33,8%), anemia (25,3%) e neutropenia (19,6%). Para a atualização de 2017 (Versão 1), o painel da NCCN recomenda o niraparib como terapia de manutenção para doentes com doença sensível à platina que tenham tido 2 ou mais linhas de terapia à base de platina e uma CR ou PR à linha mais recente de terapia de recorrência com base neste ensaio e na aprovação da FDA.^{1116,1117}

Cancros do ovário menos comuns

Os LCOC incluem carcinossarcomas (MMMT), carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso, carcinoma epitelial seroso/endometrioide de baixo grau (grau 1), tumores epiteliais limítrofes, tumores estromais do cordão sexual malignos e tumores de células germinativas malignos.¹³⁹ A classificação histológica completa para o cancro do ovário da OMS descreve os diferentes tipos de LCOC (ver *Classificação histológica da OMS no algoritmo*).¹ O sistema de estadiamento AJCC/FIGO para o cancro do ovário também é utilizado para o estadiamento do LCOC (ver *Estadiamento: Tabela 1* e outras tabelas de estadiamento no algoritmo). Os membros do painel consideram que é importante identificar as vias que podem servir de alvos terapêuticos para o LCOC devido à promessa de abordagens novas e inovadoras ao tratamento.¹³⁹ No entanto, os dados relativos a estas histologias raras



são limitados devido à sua raridade, pelo que será difícil obter dados prospetivos. Os ensaios clínicos para as doentes elegíveis e os planos de tratamento individualizados, para aquelas que não são elegíveis para os ensaios, podem ser as abordagens mais adequadas para o tratamento destas doentes nesta altura. Os diferentes regimes de quimioterapia IV e IV/IP utilizados para o cancro do ovário seroso de alto grau também podem ser recomendados para doentes com LCOC; no entanto, as recomendações são apenas de categoria 2A para o LCOC devido aos dados limitados.

Exames complementares de diagnóstico recomendados

As doentes podem obter uma consulta numa instituição associada da NCCN para obter recomendações e tratamento de uma massa pélvica não diagnosticada ou para o tratamento de um tumor do ovário maligno previamente submetido a biópsia. Muitas destas doentes chegam às instituições associadas da NCCN depois de terem sido operadas anteriormente noutras instituições. As doentes com uma massa pélvica histologicamente não diagnosticada devem ser submetidas a avaliação e estadiamento conforme descrito no algoritmo (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Exames complementares de diagnóstico no algoritmo*). Muitas vezes, o diagnóstico de LCOC só é feito após a cirurgia de uma massa pélvica suspeita (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Tratamento primário no algoritmo*). Por conseguinte, os exames complementares de diagnóstico do LCOC são idênticos aos de outros tipos de cancro do ovário, exceto no que diz respeito à medição dos marcadores tumorais e à realização de outros testes para determinar a histopatologia específica (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Exames complementares de diagnóstico no algoritmo*). Os marcadores tumorais podem incluir CA-125, inibina, beta-hCG, alfa-fetoproteína e antigénio carcinoembrionario (CEA). Os níveis de AFP devem ser

medidos em indivíduos com menos de 35 anos com uma massa pélvica para avaliar a existência de tumores de células germinativas e excluir a possibilidade de gravidez.⁴³³⁻⁴³⁵ Recomenda-se uma avaliação do trato GI para histologia mucinosa para determinar se um tumor primário GI oculto metastizou para os ovários.⁵²⁷ Recomenda-se uma avaliação de secção congelada intraoperatória para as pessoas que gostariam de manter a sua fertilidade (ver secção seguinte).

Cirurgia

Em contraste com o cancro epitelial do ovário seroso de alto grau ou com os MMMT, muitas doentes com outros LCOC apresentam-se numa fase inicial. Alguns dos tumores podem estar confinados a um ovário. Assim, algumas destas doentes são candidatas a cirurgia de preservação da fertilidade, que pode ser efetuada por via laparoscópica (ver *Princípios da cirurgia no algoritmo*).^{675,676,679,1118-1122} A cirurgia de preservação da fertilidade pode ser efetuada (se for tecnicamente viável) se os resultados de secção congelada intraoperatória forem positivos para tumores aparentes em fase inicial e/ou tumores de baixo risco (ou seja, tumores malignos de células germinativas, tumores epiteliais limítrofes, tumores epiteliais do ovário em estádio clínico I, tumores mucinosos em estádio clínico I ou tumores estromais do cordão sexual em estádio clínico I).^{675,676,679,1119-1122} As doentes que não desejam a preservação da fertilidade; as que têm um cancro epitelial do ovário em estádio clínico II, III ou IV; as que têm um tumor estromal do cordão sexual em estádio clínico II, III ou IV; ou as que têm MMMT devem ser submetidas a um estadiamento cirúrgico exaustivo de acordo com as diretrizes relativas ao cancro do ovário (ver *Princípios da cirurgia no algoritmo*).

As doentes podem ter sido encaminhadas para uma instituição associada da NCCN após terem recebido um diagnóstico de um tumor LCOC. A recomendação cirúrgica inicial recomendada depende do



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

diagnóstico histológico específico. Frequentemente, as doentes foram submetidas a um estadiamento completo (tendo cumprido as normas de estadiamento cirúrgico do GOG) e foram submetidas a cirurgia citorreductora. Em alguns casos, são encaminhadas após um estadiamento *incompleto* (ou seja, útero e/ou adnexos intactos, omento não removido, estádio cirúrgico não documentado).

Carcinoma de células claras

Os carcinomas de células claras são considerados tumores de alto grau; são mais comuns do que os outros LCOC.⁵⁶² A maioria dos carcinomas de células claras são negativos para WT1 e receptores de estrogénio.⁵⁶² As NCCN Guidelines fornecem um algoritmo para os carcinomas de células claras (ver *Cancros do ovário menos comuns: Carcinoma de células claras do ovário e Classificação histológica da OMS no algoritmo*).¹ Uma vez que as doentes são normalmente diagnosticadas com carcinoma de células claras após a análise patológica de uma peça cirúrgica, os exames complementares de diagnóstico de massas pélvicas suspeitas ou palpáveis são efetuados antes da cirurgia, tal como descrito no algoritmo (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Exames complementares de diagnóstico no algoritmo*).

O tratamento primário para estas doentes inclui cirurgia completa com estadiamento exaustivo seguido de terapia pós-operatória (ver *Cancros do ovário menos comuns: Carcinoma de células claras do ovário no algoritmo*).¹¹²³ A cirurgia de preservação da fertilidade não é recomendada para carcinomas de células claras de estádio IA a C. Foi demonstrado que a linfadenectomia melhora a sobrevida.¹¹²⁴ O sistema de estadiamento para o cancro do ovário e cancro peritoneal primário seroso de alto grau é também utilizado para os carcinomas de células claras (ver *Estadiamento: Tabela 1* no algoritmo).⁵⁴⁷ A síndrome de Lynch está associada ao risco de carcinomas endometrioides,

carcinomas de células claras e carcinomas serosos papilares.¹¹²⁵⁻¹¹²⁷ Para as doentes com doença de estádio IA a IC, o tratamento pós-operatório recomendado é o regime taxano-carboplatina IV padrão (com paclitaxel ou docetaxel) utilizado para o cancro do ovário seroso de alto grau.¹¹²⁴ A cirurgia de preservação da fertilidade e/ou a observação/monitorização são uma opção para doentes com tumores limítrofes de células claras unilaterais (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores epiteliais limítrofes do ovário [baixo potencial maligno]* no algoritmo). Para as doentes com carcinoma de células claras de estádio II a IV, o tratamento pós-operatório consiste em regimes padrão utilizados para o cancro epitelial do ovário (por exemplo, carboplatina IV com paclitaxel, docetaxel ou doxorrubicina lipossomal). As doentes com carcinoma de células claras avançado têm um prognóstico desfavorável.^{1123,1124} Os dados sugerem que 6 ou 3 ciclos de quimioterapia pós-operatória são equivalentes para as doentes com carcinoma de células claras.^{802,1128}

Carcinomas mucinosos

Os tumores mucinosos são invulgares, porque podem ser massas quísticas muito grandes que podem preencher o abdómen e a pélvis; esta apresentação sugere frequentemente uma histologia mucinosa. As doentes com carcinoma mucinoso do ovário são frequentemente diagnosticadas com doença em estádio inicial e têm um prognóstico favorável; a DFS aos 5 anos é de aproximadamente 80% a 90%.^{527,1129} Os indivíduos com tumores mucinosos apresentam-se tipicamente numa idade mais jovem (20-40 anos) do que os indivíduos com cancro do ovário seroso de alto grau. As NCCN Guidelines fornecem um algoritmo para o carcinoma mucinoso (ver *Cancros do ovário menos comuns: Carcinoma mucinoso do ovário e a Classificação histológica da OMS no algoritmo*).¹ Para a atualização de 2017 (Versão 1), o painel da NCCN adicionou uma recomendação para a cirurgia de preservação da



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

fertilidade, se não tiver sido feita anteriormente, para doentes selecionadas com doença de estádio IA a C.

As doentes são normalmente diagnosticadas com carcinoma mucinoso após a cirurgia de uma massa pélvica suspeita (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Tratamento primário* no algoritmo). Por conseguinte, os exames iniciais são os mesmos que para outros tipos de cancro do ovário (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Exames complementares de diagnóstico* no algoritmo). O tratamento primário para estas doentes inclui cirurgia completa com estadiamento exaustivo seguido de terapia pós-operatória ou observação (ver *Cancros do ovário menos comuns: Carcinoma mucinoso do ovário* no algoritmo).⁵²⁷ A apendicectomia é também recomendada na cirurgia primária em doentes com tumores do ovário mucinosos suspeitos ou confirmados. A cirurgia de preservação da fertilidade é uma opção para doentes selecionadas com tumores mucinosos de estádio I (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores epiteliais limítrofes do ovário [baixo potencial maligno]* no algoritmo). O sistema de estadiamento para o cancro epitelial do ovário e cancro peritoneal primário seroso de alto grau também é utilizado para os carcinomas mucinosos (ver *Estadiamento: Tabela 1* no algoritmo).⁵⁴⁷

Os exames complementares de diagnóstico adicionais incluem uma avaliação do trato GI e o nível de CEA para doentes com histologia mucinosa para determinar se as doentes têm um tumor primário GI oculto que metastizou para os ovários ou um carcinoma mucinoso primário dos ovários (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Exames complementares de diagnóstico* no algoritmo).⁵²⁷ As metástases para os ovários são mais comuns e os tumores mucinosos primários dos ovários são pouco frequentes; é difícil distinguir entre adenocarcinomas metastáticos para

os ovários e carcinomas mucinosos primários.⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁶ A imunocoloração para PAX8 pode ser útil.⁵⁷⁴

A observação e monitorização pós-operatórias são recomendadas para doentes com tumores mucinosos de estádio IA ou IB, porque a maioria destes tumores são benignos ou limítrofes.^{527,562} Para as doentes com carcinomas mucinosos de estádio IC, as opções pós-operatórias incluem: 1) observação; 2) carboplatina IV com paclitaxel ou docetaxel; 3) 5-FU/leucovorina/oxaliplatina (regime GI); ou 4) capecitabina/oxaliplatina (regime GI).⁵²⁷ Alguns médicos consideram que os regimes GI são adequados, porque os carcinomas mucinosos do ovário são semelhantes aos tumores GI.¹¹³⁰ Para as doentes com carcinomas mucinosos nos estádios II a IV, as opções pós-operatórias incluem: 1) quimioterapia utilizando os regimes para o cancro epitelial do ovário (por exemplo, carboplatina IV com paclitaxel, docetaxel ou doxorrubicina lipossomal); 2) 5-FU/leucovorina/oxaliplatina (regime GI); ou 3) capecitabina/oxaliplatina (regime GI). Para a atualização de 2017 (Versão 1), o painel da NCCN acrescentou recomendações para a terapia de recorrência para carcinomas mucinosos: 1) 5-FU/leucovorina/oxaliplatina com ou sem bevacizumab (categoria 2B para bevacizumab); ou 2) capecitabina/oxaliplatina.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Carcinoma seroso de baixo grau

O carcinoma seroso de baixo grau é um subtipo de carcinoma seroso que é considerado patologicamente distinto do carcinoma seroso de alto grau, mais frequentemente diagnosticado, e representa menos de 5% dos cancros epiteliais do ovário.^{139,1131} O carcinoma seroso de baixo grau é caracterizado por uma atipia nuclear ligeira a moderada e até 12 mitoses por 10 campos de alta potência (HPF), enquanto o carcinoma seroso de alto grau é caracterizado por uma atipia nuclear acentuada e mais de 12 mitoses por 10 HPF.^{560,1131,1132} Além disso, as mutações ativadoras na via da proteína quinase ativada por mitogénio (MAPK) são frequentemente identificadas em carcinomas serosos de baixo grau, mas não de alto grau; em contrapartida, as mutações *TP53* estão geralmente associadas a carcinomas serosos de alto grau, mas não de baixo grau.¹¹³³⁻¹¹³⁸ Os carcinomas serosos de baixo grau estão associados a uma doença mais indolente e apresentam-se numa idade mais jovem do que os carcinomas serosos de alto grau; no entanto, também estão frequentemente avançados no momento do diagnóstico.^{560,579,1132,1139} Aproximadamente 60% dos carcinomas serosos de baixo grau (vs. 2% dos carcinomas serosos de alto grau) estão também associados a tumores limítrofes serosos (baixo potencial maligno).⁵⁶⁰ Devido a estas distinções, as doentes com carcinomas serosos de baixo grau são geralmente tratadas de forma diferente das doentes com carcinomas serosos de alto grau, conforme descrito abaixo.

Tratamento primário

O tratamento primário para os carcinomas serosos de baixo grau consiste numa cirurgia completa com estadiamento exaustivo, seguida de terapia adjuvante ou observação.⁵⁷⁹ Normalmente, o diagnóstico de carcinoma seroso de baixo grau é efetuado através de uma análise patológica exaustiva após a cirurgia inicial. O sistema de estadiamento para o cancro do ovário, cancro da trompa de Falópio e cancro

peritoneal primário seroso de alto grau também é utilizado para o cancro seroso de baixo grau.⁵⁴⁷ Muitas vezes, os carcinomas serosos de baixo grau respondem de forma desfavorável à quimioterapia em comparação com os carcinomas serosos de alto grau¹¹⁴⁰; por conseguinte, a quimioterapia neoadjuvante é menos favorável para as doentes com carcinoma seroso de baixo grau.⁵⁷⁹

As recomendações para o tratamento adjuvante são estratificadas por estádio nas diretrizes (ver LCOC-6). A observação pós-operatória é uma recomendação da categoria 2A para as doentes com doença nos estádios IA e IB e uma recomendação da categoria 2B para as doentes com doença no estádio IC. São recomendadas várias opções de terapia sistémica adjuvante, incluindo regimes contendo paclitaxel/platina, para doentes com doença em estádio IC ou em estádio II-IV, embora existam dados limitados sobre regimes de terapia sistémica em doentes com carcinoma seroso de baixo grau em geral.

As doentes com carcinomas serosos de baixo grau podem também beneficiar de uma terapia hormonal de manutenção após quimioterapia adjuvante. Um estudo de base de dados observou que as doentes com carcinoma seroso de baixo grau em estádio II-IV que receberam terapia hormonal de manutenção após completarem a cirurgia citorredutora primária e a quimioterapia de primeira linha à base de platina tiveram uma sobrevida livre de progressão (PFS) mais longa do que aquelas que não receberam terapia hormonal de manutenção (PFS média, 64,9 vs. 26,4 meses; $P < 0,001$).¹¹⁴¹ A maioria das doentes no estudo recebeu letrozol (54,3%), com uma proporção menor a receber tamoxifeno (28,6%). Com base nestes dados, a terapia hormonal de manutenção (letrozol, anastrozol, exemestano, acetato de leuprorida ou tamoxifeno) é uma recomendação de categoria 2B nas diretrizes.

A terapia hormonal adjuvante como substituto da quimioterapia adjuvante é outra opção potencial para estas doentes.¹¹⁴² No entanto, como não



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

existem dados prospectivos de apoio, esta é uma opção recomendada de categoria 2B nas diretrizes. Está atualmente em curso um ensaio aleatório de quimioterapia com paclitaxel/carboplatina seguida de terapia hormonal de manutenção versus terapia hormonal isolada em doentes com carcinoma seroso de baixo grau.¹¹⁴³

Monitorização/acompanhamento da doença recorrente

Infelizmente, as doentes com carcinoma seroso de baixo grau, particularmente aquelas com doença em estádio avançado, podem sofrer uma recidiva da doença; por conseguinte, a monitorização contínua destas doentes é essencial. As diretrizes recomendam a monitorização da potencial recorrência do carcinoma seroso de baixo grau através de consultas de acompanhamento a cada 2 a 4 meses durante 2 anos, seguidas de 3 a 6 meses durante 3 anos e, depois, anualmente após 5 anos (ver LCOC-7). Estas consultas devem consistir num exame físico, incluindo um exame pélvico. Recomenda-se a realização de testes moleculares ao tumor, caso não tenham sido efetuados anteriormente; um teste genético somático mais abrangente pode ser particularmente importante no carcinoma seroso de baixo grau, que tem opções terapêuticas aprovadas limitadas. São também recomendados exames imagiológicos e um hemograma completo (CBC)/perfil químico, conforme indicado clinicamente. O CA-125 ou outros marcadores tumorais devem ser avaliados se estiverem inicialmente elevados. Encaminhar as doentes para uma avaliação de risco genético, caso não tenha sido feita anteriormente. Para obter orientações sobre os cuidados de bem-estar a longo prazo para as doentes que foram tratadas para o carcinoma seroso de baixo grau, consulte as NCCN Guidelines for Survivorship (www.NCCN.org).

Terapia de recorrência

As NCCN Guidelines recomendam várias opções para as doentes com carcinoma seroso de baixo grau recorrente (ver LCOC-7). A citorredução

secundária pode ser considerada em doentes com um longo intervalo livre de doença, massas isoladas em vez de carcinomatose difusa na imagiologia e/ou obstrução intestinal. A terapia sistémica é outra opção para esta população de doentes; no entanto, as diretrizes sublinham que não existe uma sequência padrão de medicamentos para a doença recorrente. Por conseguinte, cada doente deve ser avaliada individualmente, tendo em consideração as terapias anteriores, a carga da doença, o perfil molecular e o perfil relativo de eficácia e toxicidade antes de iniciar a terapia sistémica. As terapias sistémicas recomendadas para esta população de doentes neste contexto incluem quimioterapia (se não tiver sido utilizada anteriormente) e terapia hormonal.^{579,1144}

No entanto, foi referido que o carcinoma seroso de baixo grau pode ser mais resistente à quimioterapia do que o carcinoma seroso de alto grau no contexto recorrente.¹¹⁴⁵ Assim, as opções sistémicas eficazes para o carcinoma seroso de baixo grau recorrente continuam a ser uma necessidade não satisfeita. É importante referir que estudos recentes sugeriram que os inibidores de MEK têm atividade no carcinoma seroso de baixo grau recorrente. Um estudo aleatório, aberto, de fase 2/3 avaliou a eficácia e segurança do trametinib, um inibidor de MEK1/2, em comparação com cinco opções de tratamento padrão (SOC; paclitaxel, doxorrubicina lipossomal pegilada, topotecano, letrozol ou tamoxifeno) em 260 doentes com carcinoma seroso de baixo grau recorrente.¹¹⁴⁶ A sobrevida livre de progressão média foi de 13,0 meses no braço de trametinib, em comparação com 7,2 meses no grupo de tratamento padrão (HR, 0,48; IC de 95%, 0,36-0,64; $P < 0,0001$). A taxa de resposta global (ORR) do grupo de trametinib foi de 26%, significativamente superior à ORR de 6% do grupo de SOC ($P < 0,0001$). Os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais frequentes registados no grupo de trametinib foram erupção cutânea, anemia, hipertensão, diarreia, náuseas e fadiga. Devido aos resultados superiores relatados neste ensaio, o



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

painel da NCCN recomenda o trametinib como uma opção de categoria 2A para doentes com carcinoma seroso de baixo grau recorrente.

A eficácia e a segurança de outro inibidor de MEK1/2, o binimetonib, foram avaliadas num estudo aberto de fase 3 em 303 doentes com carcinoma seroso de baixo grau recorrente.¹¹⁴⁷ As doentes foram aleatorizadas para receber binimetonib ou quimioterapia ao critério do médico (PCC; doxorrubicina lipossomal pegilada, paclitaxel ou topotecano). A PFS média para o grupo de binimetonib foi de 9,1 versus 10,6 meses no grupo de PCC (HR, 1,21; IC de 95%, 0,79-1,86; $P = 0,807$); por conseguinte, o parâmetro de avaliação primário da PFS por revisão central independente cega (BICR) não foi cumprido neste estudo. No entanto, o binimetonib foi numericamente superior ao PCC em determinados parâmetros, como a PFS por avaliação do investigador local (12,5 meses no grupo de binimetonib em comparação com 11,6 meses no grupo de PCC) e a ORR por BICR (16% no grupo de binimetonib em comparação com 13% no grupo de PCC). Além disso, os dados de PFS e ORR de uma análise post-hoc sugeriram que uma resposta ao binimetonib pode estar associada à presença de uma mutação KRAS. Com base nestes dados, o painel da NCCN recomenda o binimetonib como uma opção de categoria 2B para doentes com carcinoma seroso de baixo grau recorrente.

Recentemente, foi disponibilizada uma nova opção para doentes com carcinoma seroso de baixo grau recorrente com uma mutação BRAF V600E. Em junho de 2022, a U.S. Food and Drug Administration concedeu aprovação acelerada ao inibidor seletivo BRAF dabrafenib em combinação com trametinib para o tratamento de doentes adultas e pediátricas (a partir de 6 anos) com tumores sólidos irisessecáveis ou metastáticos com mutação BRAF V600E que tenham progredido após tratamento prévio e não tenham opções de tratamento alternativas satisfatórias.¹¹⁴⁸⁻¹¹⁵⁰ Esta aprovação baseou-se em vários estudos; um

deles foi o ensaio NCI-MATCH (subprotocolo H) de fase 2, aberto e de braço único, em que o dabrafenib em combinação com trametinib foi avaliado em doentes com tumores sólidos, linfoma ou mieloma múltiplo que progrediram com, pelo menos, uma terapia padrão.¹¹⁵¹ Das 29 doentes incluídas na análise primária, cinco tinham carcinoma seroso de baixo grau e uma tinha adenocarcinoma seroso mucinoso-papilar do peritoneu. A ORR da população geral foi de 38%, com uma PFS de 11,4 meses. Foi observado um benefício clínico em todas as 6 doentes com cancro ginecológico primário; 5 doentes obtiveram uma resposta parcial (PR) (>12 meses em 3 doentes) e 1 doente teve uma doença estável (SD) durante 8 meses após o tratamento. Com base nos resultados, a combinação de dabrafenib e trametinib foi adicionada às diretrizes como uma opção de terapia de recorrência de categoria 2A para doentes com tumores BRAF V600E-positivos (incluindo carcinoma seroso de baixo grau).

Além das opções descritas acima, podem ser consideradas outras terapias aceitáveis para a recorrência sistémica enumeradas na secção *Princípios da terapia sistémica* das diretrizes (OV-C 8 de 11 e OV-C 9 de 11, disponíveis em <http://www.NCCN.org>). A inclusão em ensaios clínicos e a observação são outras opções recomendadas para doentes com carcinoma seroso de baixo grau recorrente.

Em resposta à disponibilidade de novas opções de tratamento para o carcinoma seroso de baixo grau recorrente, o painel da NCCN desenvolveu uma nova página de algoritmo com recomendações para o tratamento do carcinoma seroso de baixo grau recorrente; consulte LCOC-7 para obter mais informações.

Carcinoma epitelial endometrial

Desenvolvimento da secção em curso



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Tumores malignos de células germinativas

Estes tumores malignos incluem disgerminomas, teratomas imaturos, tumores embrionários e tumores do seio endodérmico (saco vitelino) (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores malignos de células germinativas e Classificação histológica da OMS no algoritmo*).¹ Ocorrem principalmente em indivíduos mais jovens que são frequentemente diagnosticados com doença de estádio I; a idade média do diagnóstico é de 16 a 20 anos.^{428,1152} Os tumores de células germinativas são o tumor do ovário predominante neste grupo etário.⁴⁷⁰ Os exames complementares de diagnóstico recomendados podem incluir estudos da função pulmonar se a bleomicina estiver a ser considerada (ver *Cancro epitelial do ovário/cancro da trompa de Falópio/cancro peritoneal primário: Exames complementares de diagnóstico no algoritmo*).^{433,1153} Em indivíduos jovens (<35 anos) com uma massa pélvica, os níveis de AFP podem indicar a presença de tumores de células germinativas.⁴³³⁻⁴³⁵ No entanto, a gravidez também deve ser excluída. A disgenesia gonadal é um fator de risco para os tumores de células germinativas.⁴⁷⁰ Os tumores malignos de células germinativas têm um excelente prognóstico.¹¹⁵⁴ Após tratamento adequado, a sobrevida aos 5 anos é superior a 85%.^{1152,1155,1156}

Tratamento

A cirurgia de preservação da fertilidade é recomendada para as doentes que desejam preservar a fertilidade, independentemente do estádio (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores malignos de células germinativas no algoritmo*).^{428,679,1156-1159} A cirurgia para crianças ou adolescentes pode ser diferente da cirurgia para adultos (ver *Princípios da cirurgia no algoritmo*). Em crianças ou adolescentes com tumores de células germinativas em estádio inicial, o estadiamento exaustivo pode ser omitido.^{685,1160} Recomenda-se a cirurgia completa com estadiamento exaustivo como cirurgia inicial para doentes que não desejam a preservação da fertilidade (ver *Cancros do ovário menos comuns*:

Tumores malignos de células germinativas no algoritmo).⁴⁷⁰ O sistema de estadiamento para o cancro do ovário e cancro peritoneal primário seroso de alto grau é também utilizado para os tumores malignos de células germinativas (ver *Estadiamento: Tabela 1 no algoritmo*).⁵⁴⁷ Apesar de um estadiamento cirúrgico exaustivo, recomenda-se a observação com monitorização para doentes com disgerminoma de estádio I ou teratoma imaturo de grau 1 em estádio I.¹¹⁶¹ Se as doentes tiverem tido um estadiamento cirúrgico incompleto, as opções recomendadas dependem do tipo de tumor, dos resultados dos exames imunohistoquímicos e dos testes de marcadores tumorais (por exemplo, AFP, beta-HCG), da idade da doente e do facto de a doente desejar preservar a fertilidade (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores malignos de células germinativas no algoritmo*). As doentes que optaram pela cirurgia de preservação da fertilidade devem ser monitorizadas por exames de US, se necessário; a cirurgia de conclusão (categoria 2B) deve ser considerada depois de terminado o período fértil.

Após a cirurgia, a observação com vigilância é a opção recomendada para doentes com disgerminoma de estádio I ou teratoma imaturo de grau I em estádio I, com base em relatórios europeus e pediátricos.^{448,450,451,1162} A observação ou a quimioterapia pode ser considerada para crianças ou adolescentes com tumores selecionados de estádio IA ou IB (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores malignos de células germinativas no algoritmo*).^{428,448,1162-1165} Para doentes com disgerminomas malignos nos estádios II a IV ou teratomas imaturos, recomenda-se a quimioterapia pós-operatória (ver *Princípios da terapia sistémica: Regimes de terapia sistémica - Tumores de células germinativas/tumores estromais do cordão sexual malignos no algoritmo*).

A quimioterapia pós-operatória durante 3 a 4 ciclos com bleomicina/etopósido/cisplatina (BEP) (categoria 2B para 3 vs. 4 ciclos)



é recomendada para: 1) tumores embrionários ou tumores do seio endodérmico em qualquer estádio; 2) disgerminoma nos estádios II a V; ou 3) teratoma imaturo de grau 2 a 3 no estádio I ou nos estádios II a IV (ver *Princípios da terapia sistémica: Regimes de terapia sistémica - Tumores de células germinativas/tumores estromais do cordão sexual malignos no algoritmo*).^{1153,1166-1168} Se for considerada a utilização de bleomicina, recomenda-se a realização de testes de função pulmonar.^{1153,1155} O regime BEP de 4 ciclos é recomendado (categoria 2A) como regime padrão. Embora a maioria dos médicos evite um regime BEP de 3 semanas, alguns consideram que um regime BEP de 3 semanas (3 ciclos) pode ser útil em doentes com doença de baixo risco ou doença de estádio 1, embora esta seja uma recomendação de categoria 2B; os critérios do Memorial Sloan Kettering Cancer Center podem ser utilizados para identificar tumores de baixo risco.^{444,448,1169-1175} Em doentes selecionadas com disgerminoma em estádio IB a III, para as quais a minimização da toxicidade é fundamental, podem ser utilizados 3 ciclos de etopósido/carboplatina (carboplatina 400 mg/m² [AUC =~5-6] no dia 1 mais etopósido 120 mg/m² nos dias 1-3 a cada 4 semanas durante 3 ciclos).¹¹⁷⁶ Não são recomendadas reduções ou atrasos da dose, mesmo em caso de neutropenia.

As recomendações de vigilância para os tumores de células germinativas estão descritas no algoritmo (ver *Vigilância de tumores de células germinativas e tumores estromais do cordão sexual malignos no algoritmo*).¹⁰¹⁷ As doentes que obtêm uma resposta clínica completa após a quimioterapia devem ser observadas clinicamente a cada 2 a 4 meses com os níveis de AFP e beta-HCG (se inicialmente elevados) durante 2 anos. Para as doentes com marcadores anormais e doença recorrente definitiva, as opções (categoria 2B) incluem: 1) quimioterapia de dose elevada;¹¹⁷⁷ ou 2) considerar quimioterapia adicional (ver *Princípios da terapia sistémica: Regimes de terapia sistémica - Tumores de células germinativas/tumores estromais do cordão sexual malignos no algoritmo*).

no algoritmo). Recomenda-se vivamente o encaminhamento destas doentes para um centro de cuidados terciários para consulta de transplante de células estaminais e terapia potencialmente curativa. Vários relatórios de casos sugerem que as doentes que receberam quimioterapia para tumores de células germinativas podem mais tarde apresentar a síndrome do teratoma em crescimento.¹¹⁷⁸⁻¹¹⁸¹

Doença residual ou recorrente

Para as doentes com evidência radiográfica de tumor residual (após cirurgia e quimioterapia), mas com níveis de AFP e beta-HCG normais, considerar a ressecção cirúrgica do tumor; a observação com monitorização é também uma opção. A frequência da imagiologia deve ser avaliada com base no parecer clínico.¹¹⁸² As opções adicionais dependem dos resultados presentes: malignidade residual, teratoma benigno ou tecido necrótico (ver *Terapia para doença recorrente/persistente para Tumores malignos de células germinativas no algoritmo*). Para as doentes com doença residual definitiva e com níveis de AFP e/ou beta-HCG persistentemente elevados após a quimioterapia de primeira linha, as recomendações incluem TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatina)¹¹⁸³ ou quimioterapia de dose elevada. Recomenda-se vivamente o encaminhamento para um centro de cuidados terciários para tratamento potencialmente curativo.¹¹⁸⁴ Existem pequenas séries, mas não existem grandes ensaios em doentes adultas.

As doentes com malignidade recorrente ou residual após múltiplos regimes quimioterapêuticos podem ser tratadas com uma modalidade de recorrência (ver *Princípios da terapia sistémica: Regimes de terapia sistémica aceitáveis - Tumores de células germinativas/tumores estromais do cordão sexual malignos no algoritmo*), incluindo quimioterapia de dose elevada potencialmente curativa ou TIP. Outros regimes incluem VAC (vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida), VeIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatina), VIP (etopósido, ifosfamida,



cisplatina), cisplatina/etopósido, docetaxel/carboplatina, paclitaxel/carboplatina, paclitaxel/gemcitabina, paclitaxel/ifosfamida, docetaxel, paclitaxel, RT ou apenas cuidados de apoio.^{1171,1184-1188} Estes regimes de recorrência (ver *Princípios da terapia sistémica: Regimes de terapia sistémica - Tumores de células germinativas/tumores estromais do cordão sexual malignos* no algoritmo) não são generalizáveis para todos os tumores de histologia invulgar; por conseguinte, as doentes devem ser encaminhadas para instituições de cuidados terciários para tratamento.

Tumores estromais do cordão sexual malignos

Os tumores estromais do cordão sexual malignos são raros e incluem os tumores das células da granulosa (mais comuns) e os tumores das células de Sertoli-Leydig; estão normalmente associados a um prognóstico favorável.^{660,1189} A maioria das doentes com tumores da granulosa apresenta uma doença em estádio inicial; a doença é tipicamente indolente.⁶⁵⁹ A classificação histológica completa para o cancro do ovário da OMS inclui os diferentes tipos de tumores estromais do cordão sexual; é importante determinar se o tumor estromal do cordão sexual é benigno ou maligno (ver *Classificação histológica da OMS: Tumores estromais do cordão sexual* no algoritmo).¹ O sistema de estadiamento para o cancro do ovário e cancro peritoneal primário seroso de alto grau também é utilizado para os tumores estromais do cordão sexual (ver *Estadiamento: Tabela 1* no algoritmo).⁵⁴⁷

As doentes com tumores estromais do cordão sexual em estádio IA ou IC que desejem preservar a sua fertilidade devem ser tratadas com cirurgia de preservação da fertilidade (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores estromais do cordão sexual malignos* no algoritmo).^{658,659,1190,1191} Embora o estadiamento completo seja recomendado para todas as outras doentes, a linfadenectomia pode ser omitida no caso de tumores grosseiramente confinados ao ovário.¹¹⁹²

Para as doentes que optam pela cirurgia de preservação da fertilidade, a cirurgia de conclusão (categoria 2B) deve ser considerada depois de terminado o período fértil. As opções pós-operatórias nas NCCN Guidelines têm recomendações de categoria 2B (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores estromais do cordão sexual malignos* no algoritmo).¹¹⁹⁰ Para as doentes com tumores de estádio I de alto risco (ruptura do tumor, estádio 1C, tumor pouco diferenciado e tamanho do tumor >10-15 cm⁴⁶⁷), as recomendações pós-operatórias (todas de categoria 2B) incluem a observação ou a consideração de quimioterapia à base de platina.¹¹⁹³ Recomenda-se a observação para as doentes com resultados cirúrgicos de um tumor de estádio I de baixo risco (ou seja, sem características de alto risco) (ver *Vigilância de tumores de células germinativas e tumores estromais do cordão sexual malignos* no algoritmo). Nas doentes com tumores das células da granulosa que estão a ser observadas, os níveis de inibina podem ser seguidos se estiverem inicialmente elevados (categoria 2B). Para as doentes com tumores nos estádios II a IV, as opções recomendadas (todas de categoria 2B) incluem RT para doença limitada ou quimioterapia à base de platina (os regimes BEP ou paclitaxel/carboplatina são preferenciais).¹¹⁹⁴⁻¹¹⁹⁷

As recomendações de vigilância para tumores estromais do cordão sexual malignos são fornecidas no algoritmo, que se baseiam nas recomendações da SGO (ver *Vigilância de tumores de células germinativas e tumores estromais do cordão sexual malignos* no algoritmo).¹⁰¹⁷ Recomenda-se a vigilância prolongada para os tumores das células da granulosa, porque podem recidivar anos mais tarde (por exemplo, 30 anos).^{660,1158,1189,1198} Para as doentes com tumores nos estádios II a IV que subsequentemente tenham uma recidiva clínica, as opções incluem um ensaio clínico ou terapia de recorrência (ver *Princípios da terapia sistémica: Regimes de terapia sistémica - Tumores de células germinativas/tumores estromais do cordão sexual malignos*



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

no algoritmo).^{1189,1198-1201} A terapia de recorrência citotóxica inclui: docetaxel, paclitaxel, paclitaxel/ifosfamida, paclitaxel/carboplatina e VAC. A terapia de recorrência hormonal inclui: inibidores da aromatase, leuprorele e tamoxifeno. Note-se que o bevacizumab ou leuprorele de agente único é uma opção para doentes com tumores das células da granulosa recorrentes.^{1201,1202} Pode também ser considerada uma cirurgia citorredutora secundária. A RT localizada paliativa também pode ser útil.

Carcinossarcomas (tumores müllerianos mistos malignos)

Os MMTM são tumores raros com um prognóstico desfavorável; são os tumores mais agressivos do algoritmo.¹²⁰³⁻¹²⁰⁶ A maioria dos patologistas considera atualmente os MMTM como uma variante do cancro epitelial do ovário pouco diferenciado (carcinoide metaplásico).⁵⁶⁶ As doentes com MMTM não são candidatas a cirurgia de preservação da fertilidade, independentemente da idade ou do estádio. O sistema de estadiamento para o cancro do ovário e cancro peritoneal primário é também utilizado para os MMTM (ver *Estadiamento: Tabela 1* no algoritmo).^{547,1205}

Recomenda-se uma citorredução cirúrgica ótima para as doentes com MMTM (ver *Princípios da cirurgia* no algoritmo).^{1205,1207-1209} Apesar do estadiamento cirúrgico completo, são recomendados vários regimes de quimioterapia pós-operatória para doentes com MMTM em estádio I a IV. As doentes com MMTM nos estádios I a IV ou recorrência podem ser tratadas utilizando os mesmos regimes de quimioterapia primária recomendados para o cancro epitelial do ovário; para a atualização de 2017 (Versão 1), o painel decidiu que estes regimes de quimioterapia são as opções preferenciais (ver *Princípios da terapia sistémica: Regimes de terapia sistémica primária* no algoritmo).^{566,1210-1215} Por exemplo, recomenda-se carboplatina IV com paclitaxel, docetaxel ou doxorrubicina lipossomal para doentes com MMTM em estádio I-IV. O regime de quimioterapia IP descrito para o cancro do ovário pode ser

utilizado em doentes selecionadas com MMTM. Outras opções de quimioterapia pós-operatória recomendadas incluem cisplatina/ifosfamida (categoria 2A), carboplatina/ifosfamida (categoria 2A) e ifosfamida/paclitaxel (categoria 2B).^{566,1203,1210,1216} Após o tratamento, as recomendações de vigilância e acompanhamento para o cancro epitelial do ovário são também utilizadas para os MMTM.

Tumores epiteliais limítrofes (baixo potencial maligno)

Diagnóstico

Os tumores epiteliais limítrofes são tumores raros e são geridos de forma diferente dos carcinomas de alto grau (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores epiteliais limítrofes do ovário [baixo potencial maligno]* no algoritmo).^{1118,1217} A sobrevida aos cinco anos é superior a 80%.¹²¹⁸ Em contraste com as doentes com carcinoma do ovário francamente invasivo, as doentes com tumores epiteliais limítrofes tendem a ser mais jovens, são frequentemente diagnosticadas com doença de estádio I e são candidatas a cirurgia de preservação da fertilidade.^{1219,1220} Um tumor limítrofe é uma lesão epitelial primária com características citológicas que sugerem malignidade, mas sem invasão franca e com um curso clinicamente indolente e prognóstico favorável.^{1221,1222}

Os termos para os tumores epiteliais limítrofes (também conhecidos como tumores LMP ou tumores proliferativos atípicos) têm mudado ao longo dos anos.⁵⁶² Os protocolos de cancro do CAP de 2016 e 2017 para o cancro do ovário utilizam limítrofe e não utilizam LMP.^{1223,1224} Os tumores epiteliais limítrofes são tipicamente serosos ou mucinosos; também podem ocorrer outros subtipos histológicos (ver *Classificação histológica da OMS* no algoritmo).^{1,1118}

A marca patológica característica do cancro epitelial do ovário típico é a identificação de implantes peritoneais, que invadem o peritoneu de



forma microscópica e/ou macroscópica. Um tumor epitelial limítrofe pode assemelhar-se grosseiramente a um cancro invasivo. No entanto, a avaliação microscópica não revela evidência de invasão franca pelos nódulos tumorais, embora raramente os implantes invasivos (que continuam a ser consistentes com o diagnóstico de lesões epiteliais limítrofes) possam ser identificados microscopicamente pelo patologista.

Tratamento

A cirurgia é o tratamento primário para os tumores epiteliais limítrofes, incluindo a cirurgia de citorredução padrão do cancro do ovário ou a cirurgia de preservação da fertilidade, dependendo da avaliação cirúrgica e de outros fatores (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores epiteliais limítrofes do ovário [baixo potencial maligno]* no algoritmo).¹²²⁵ As diretrizes de tratamento para os tumores epiteliais limítrofes dependem das características histológicas e clínicas, da idade da doente¹²²⁰ e da presença ou não de implantes invasivos. As doentes devem ser avaliadas por um oncologista ginecológico. Nas instituições associadas da NCCN, as doentes podem ser inicialmente avaliadas com uma massa pélvica não diagnosticada ou com um diagnóstico estabelecido de tumor epitelial limítrofe. Os membros do painel da NCCN são menos suscetíveis de recomendar um tratamento agressivo após a cirurgia; a observação é uma das várias abordagens possíveis.^{1118,1226} Embora o sistema de estadiamento do cancro epitelial do ovário seja utilizado para tumores epiteliais limítrofes, as NCCN Guidelines utilizam a presença ou ausência de implantes invasivos para determinar a necessidade de terapia pós-operatória (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores epiteliais limítrofes do ovário [baixo potencial maligno]* no algoritmo).

As doentes com um tumor epitelial limítrofe que desejem manter a sua fertilidade podem ser submetidas a uma cirurgia limitada a uma USO (preservando o útero, o ovário contralateral e a trompa de Falópio

contralateral) com ressecção da doença residual.^{675,676,1227} A BSO e a preservação do útero são uma opção para doentes selecionadas. Se a doente não desejar uma cirurgia de preservação da fertilidade, recomenda-se a cirurgia padrão do cancro do ovário (TAH, BSO e citorredução, conforme necessário) e a ressecção da doença residual. Os dados não demonstram um aumento da sobrevida com a linfadenectomia e a omentectomia para o tumor epitelial limítrofe, embora ocorra um aumento do estádio.^{728,1228} A avaliação dos gânglios linfáticos pode ser considerada numa base de caso a caso.

Para doentes com tumores epiteliais limítrofes conhecidos que foram submetidas a uma cirurgia prévia incompleta e/ou que foram submetidas a um estadiamento incompleto aquando da laparotomia inicial, as recomendações dependem da presença de implantes invasivos e do desejo de preservação da fertilidade (ver a via de ressecção cirúrgica incompleta prévia em *Cancros do ovário menos comuns: Tumores epiteliais limítrofes do ovário [baixo potencial maligno]* no algoritmo). As doentes que pretendem preservar a sua fertilidade devem ser submetidas a uma cirurgia de preservação da fertilidade e à ressecção da doença residual. Alguns médicos consideram que o aparecimento de implantes invasivos nas superfícies peritoneais em doentes com tumores epiteliais limítrofes pressagia um prognóstico menos favorável; por conseguinte, a quimioterapia pós-operatória com os mesmos regimes utilizados para o cancro epitelial do ovário seroso de baixo grau (grau 1) pode ser considerada para estas doentes (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores epiteliais limítrofes do ovário [baixo potencial maligno]* no algoritmo).^{1219,1220,1229} Recomenda-se a utilização de carboplatina IV pós-operatória com docetaxel ou paclitaxel. O benefício da quimioterapia, quer IP quer IV, é controverso em doentes com tumores epiteliais limítrofes. O significado dos implantes invasivos continua a ser objeto de investigação.^{1118,1230} O benefício da quimioterapia pós-operatória não foi demonstrado em doentes que não



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

têm implantes invasivos microscópicamente demonstráveis.¹²³¹ Embora a observação seja uma opção para todas as doentes, é uma recomendação de categoria 3 para as doentes com implantes invasivos e uma recomendação de categoria 2B para as doentes sem implantes invasivos (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores epiteliais limítrofes do ovário [baixo potencial maligno]* no algoritmo).

Acompanhamento

As recomendações de tratamento após a cirurgia dependem da presença ou ausência de implantes invasivos. A abordagem terapêutica inicial para doentes com implantes invasivos pode incluir o tratamento com os mesmos regimes quimioterapêuticos utilizados para o cancro epitelial do ovário seroso de baixo grau (grau 1) ou observação (categoria 3) (ver *Cancros do ovário menos comuns: Tumores epiteliais limítrofes do ovário [baixo potencial maligno]* no algoritmo).¹²³⁰ As doentes sem implantes invasivos podem ser observadas (categoria 2B) e monitorizadas (ver *Monitorização/acompanhamento em Cancros do ovário menos comuns: Tumores epiteliais limítrofes do ovário [baixo potencial maligno]* no algoritmo).^{1219,1232} As doentes que optaram pela cirurgia de preservação da fertilidade devem ser monitorizadas por exames de US, se necessário. Depois de terminado o período fértil, deve ser considerada a cirurgia de conclusão (categoria 2B).¹¹¹⁸

Recidiva

No momento da recidiva clínica, recomenda-se a avaliação cirúrgica e a citorredução, se necessário. As doentes com carcinoma invasivo de baixo grau ou implantes invasivos de tumores epiteliais limítrofes podem ser tratadas utilizando as mesmas recomendações que para o cancro epitelial do ovário seroso de baixo grau (grau 1); as doentes com implantes invasivos de alto grau podem ser tratadas utilizando as mesmas recomendações que para o cancro epitelial do ovário (ver *Terapia de recorrência em Cancros do ovário menos comuns: Tumores*

epiteliais limítrofes do ovário [baixo potencial maligno] no algoritmo). A observação é recomendada para as doentes com doença não invasiva.

Resumo

O cancro epitelial do ovário é a principal causa de morte por cancro ginecológico nos Estados Unidos e é a quinta causa mais comum de mortalidade por cancro nas mulheres. Mais de 70% das doentes apresentam uma doença avançada. A bibliografia não apoia o rastreio de rotina do cancro do ovário na população geral e o rastreio de rotina não é atualmente recomendado por nenhuma sociedade profissional. Estas NCCN Guidelines abordam o cancro epitelial do ovário e o LCOC, incluindo carcinossarcomas (MMMT do ovário), carcinomas de células claras, carcinomas mucinosos, carcinomas serosos de baixo grau/carcinomas epiteliais endometrioides, tumores epiteliais limítrofes (também conhecidos como tumores LMP), tumores estromais do cordão sexual malignos e tumores malignos de células germinativas. O cancro peritoneal primário e o cancro da trompa de Falópio são tratados da mesma forma que o cancro epitelial do ovário.

A classificação histológica completa para o cancro do ovário da OMS descreve os diferentes tipos de LCOC. Os membros do painel consideram que é importante identificar as vias que podem servir de alvos terapêuticos para o LCOC devido à promessa de abordagens novas e inovadoras ao tratamento. No entanto, os dados relativos a estas histologias raras são limitados devido à sua raridade, pelo que será difícil obter dados prospetivos. Os ensaios clínicos para as doentes elegíveis e os planos de tratamento individualizados, para aquelas que não são elegíveis para os ensaios, podem ser as abordagens mais adequadas para o tratamento destas doentes nesta altura.

A maioria dos cancros do ovário, incluindo os LCOC, é diagnosticada após análise patológica de uma biópsia ou peça cirúrgica. Com base



nos melhores resultados publicados, recomenda-se (categoria 1) que a cirurgia primária seja efetuada por um oncologista ginecológico. O tratamento primário para o presumível cancro do ovário consiste num estadiamento cirúrgico adequado e numa cirurgia de citorredução, seguida, na maioria das doentes (mas não em todas), de quimioterapia sistémica. A cirurgia de citorredução é a recomendação inicial de tratamento para doentes com doença de estádio clínico II, III ou IV. Para a maioria das doentes, a cirurgia inicial deve incluir histerectomia, BSO e citorredução, conforme necessário. Os procedimentos que podem ser considerados para uma citorredução cirúrgica ótima incluem: dissecção pélvica radical, ressecção intestinal e/ou apendicectomia, linfadenectomia, remoção do diafragma ou de outra superfície peritoneal, esplenectomia, hepatectomia parcial, gastrectomia parcial ou cistectomia parcial e/ou ureteroneocistostomia, colecistectomia e/ou pancreatectomia distal. A maioria das doentes é submetida a histerectomia com BSO, omentectomia e linfadenectomia de nódulos suspeitos/aumentados. As doentes com doença residual de baixo volume após citorredução cirúrgica para cancro epitelial invasivo do ovário ou peritoneal em estádio II ou III são candidatas à terapia IP. Nestas doentes, deve ser considerada a inserção de um cateter IP com a cirurgia inicial. Nas doentes com cancro em estádio III com citorredução ótima, o regime IP produziu uma sobrevida média de 65,6 meses. Nas doentes que receberam um regime de paclitaxel/carboplatina semanal em dose densa, a OS média foi de 100,5 meses.

Para uma doente jovem que pretenda manter a fertilidade, uma USO (preservando o útero e o ovário contralateral) e um estadiamento cirúrgico exaustivo podem ser adequados para tumores unilaterais selecionados de estádio I (estádio 1A e 1C, mas não estádio 1B) e/ou tumores do ovário de baixo risco (ou seja, estádio inicial, tumores de grau 1; tumores limítrofes). Para as pessoas com tumores em estádio IB

que pretendam manter a fertilidade, recomenda-se a realização de uma BSO (preservação do útero) e um estadiamento cirúrgico exaustivo.

A maioria das doentes com cancro epitelial do ovário recebe quimioterapia sistémica pós-operatória. A consideração de intervenções de cuidados paliativos é adequada em vários estádios do curso da doença. As recomendações relativas à terapia sistémica primária inicial incluem opções IV com [ou sem] IP. Todos os regimes (incluindo a quimioterapia combinada IV/IP) podem ser utilizados para os cancros epiteliais do ovário, peritoneais primários e da trompa de Falópio; alguns destes regimes são recomendados para alguns dos LCOC. A NACT pode ser considerada (categoria 1) para doentes com doença volumosa em estádio III a IV ou candidatas a cirurgia de alto risco; um oncologista ginecológico deve efetuar esta avaliação antes de ser administrada a NACT.

Para todas as doentes, as NCCN Guidelines recomendam a gestão dos sintomas, os melhores cuidados de apoio e cuidados de bem-estar a longo prazo; as doentes devem ser encaminhadas para uma avaliação de cuidados paliativos, se for caso disso. As doentes devem ser informadas sobre os sinais e sintomas sugestivos de recorrência, como dor pélvica, inchaço, saciedade precoce, obstrução, perda de peso e fadiga. A doença recorrente pode ser identificada clinicamente (por exemplo, dor pélvica, perda de peso), bioquimicamente (ou seja, níveis elevados de CA-125) e/ou com exames imagiológicos. As NCCN Guidelines recomendam uma série de regimes e agentes diferentes para a terapia de recorrência; alguns deles são designados como regimes preferenciais. As doentes com cancro do ovário são frequentemente submetidas a múltiplas terapias de recorrência. As doentes que recidivam 6 meses ou mais após a quimioterapia inicial são consideradas *sensíveis à platina*. As doentes que recidivam após menos de 6 meses são designadas por *resistentes à platina*. Dá-se preferência



à quimioterapia combinada à base de platina em doentes com doença sensível à platina, especialmente na primeira recorrência. No caso de doença resistente à platina, dá-se preferência a agentes ou regimes não baseados na platina. Algumas das novas adições para 2017 incluem: 1) carboplatina/doxorrubicina lipossomal para terapia de primeira linha; 2) niraparib e olaparib para terapia de manutenção; e 3) rucaparib, carboplatina/paclitaxel ligado à albumina e carboplatina/paclitaxel/bevacizumab para terapia de recorrência.

Discussion
update in
progress



Leituras recomendadas

Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:706-717. &

Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. &

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.

Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S55-60.

Brown J, Friedlander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S48-54.

Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187.

Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care, Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. Todos os direitos reservados; 2016.

Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1083-1090.

Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2873-2883. &

Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-227.

Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S9-13.

Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S5-8.

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.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014.

Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S14-9.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:951-963.

Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S20-5.

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200. &

Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S42-7.

Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10:718-726. &

Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105-112.

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. &

Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1021-1027. &

As referências assinaladas com o símbolo " & " constituem a base dos algoritmos.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Referências

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014. Available at: <https://www.iarc.fr/news-events/iarc-publications-who-classification-of-tumours-of-female-reproductive-organs-fourth-edition/>.
2. Chan JK, Cheung MK, Husain A, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol* 2006;108:521-528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946210>.
3. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x111-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987944>.
4. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:183-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521830>.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>.
6. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Kobel M, et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:60-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718305>.
7. Park HK, Ruterbusch JJ, Cote ML. Recent Trends in Ovarian Cancer Incidence and Relative Survival in the United States by Race/Ethnicity and Histologic Subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:1511-1518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751475>.
8. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
9. Stewart SL, Harewood R, Matz M, et al. Disparities in ovarian cancer survival in the United States (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer* 2017;123 Suppl 24:5138-5159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205312>.
10. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed
11. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol* 2016;34:2888-2898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325851>.
12. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10883018>.
13. Fleming GF, Seidman J, Lengyel E, et al. Epithelial ovarian cancer. In: Chi DS, Berchuck A, D. D, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017:611-705.
14. Skold C, Bjorge T, Ekbom A, et al. Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. *Int J Cancer* 2018;143:1858-1867. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29737528>.
15. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol* 2018;4:516-521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346467>.
16. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol* 2018;149:127-132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29482839>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

17. Iversen L, Fielding S, Lidegaard O, et al. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ* 2018;362:k3609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30257920>.
18. Gaitskell K, Green J, Pirie K, et al. Histological subtypes of ovarian cancer associated with parity and breastfeeding in the prospective Million Women Study. *Int J Cancer* 2018;142:281-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28929490>.
19. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:580 e581-580 e589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188769>.
20. Sung HK, Ma SH, Choi JY, et al. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health* 2016;49:349-366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27951628>.
21. McGuire V, Hartge P, Liao LM, et al. Parity and Oral Contraceptive Use in Relation to Ovarian Cancer Risk in Older Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1059-1063. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197274>.
22. Huang Z, Gao Y, Wen W, et al. Contraceptive methods and ovarian cancer risk among Chinese women: A report from the Shanghai Women's Health Study. *Int J Cancer* 2015;137:607-614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556333>.
23. Gay GM, Lim JS, Chay WY, et al. Reproductive factors, adiposity, breastfeeding and their associations with ovarian cancer in an Asian cohort. *Cancer Causes Control* 2015;26:1561-1573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26342607>.
24. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104:96-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26172878>.
25. Li DP, Du C, Zhang ZM, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4829-4837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998548>.
26. Feng LP, Chen HL, Shen MY. Breastfeeding and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *J Midwifery Womens Health* 2014;59:428-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066743>.
27. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602689>.
28. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and different ovarian cancers: a national cohort study. *Am J Epidemiol* 2012;175:1234-1242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517811>.
29. Lin HW, Tu YY, Lin SY, et al. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet Oncol* 2011;12:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835693>.
30. Lokkegaard ECL, Mørch LS. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *Int J Cancer* 2018;142:2435-2440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29349823>.
31. Stewart LM, Spilsbury K, Jordan S, et al. Risk of high-grade serous ovarian cancer associated with pelvic inflammatory disease, parity and breast cancer. *Cancer Epidemiol* 2018;55:110-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29935395>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

32. Del Pup L, Peccatori FA, Levi-Setti PE, et al. Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance to fertility counselors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:8042-8059. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536354>.
33. Rasmussen CB, Kjaer SK, Albieri V, et al. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies. *Am J Epidemiol* 2017;185:8-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941069>.
34. Rasmussen CB, Jensen A, Albieri V, et al. Is Pelvic Inflammatory Disease a Risk Factor for Ovarian Cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:104-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27672055>.
35. Zhou Z, Zeng F, Yuan J, et al. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2017;28:415-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342087>.
36. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835-1842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684585>.
37. Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:447-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7549798>.
38. Shen CC, Hu LY, Yang AC, et al. Risk of uterine, ovarian and breast cancer following pelvic inflammatory disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2016;16:839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27809870>.
39. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:251-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404857>.
40. Bethea TN, Palmer JR, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. A prospective study of reproductive factors and exogenous hormone use in relation to ovarian cancer risk among Black women. *Cancer Causes Control* 2017;28:385-391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025764>.
41. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:667-669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8824371>.
42. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod* 2011;26:3456-3465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031719>.
43. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD008215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31207666>.
44. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ* 2018;362:k2644. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29997145>.
45. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TA, et al. Cancer Risk in Women Treated with Fertility Drugs According to Parity Status-A Registry-based Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:953-962. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28108444>.
46. Stewart LM, Holman CD, Finn JC, et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. *Gynecol Oncol* 2013;129:372-376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385152>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

47. Foong KW, Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post Reprod Health* 2017;23:183-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28720017>.
48. Huang T, Tworoger SS, Willett WC, et al. Associations of early life and adulthood adiposity with risk of epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019;30:303-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30576422>.
49. Liu Z, Zhang TT, Zhao JJ, et al. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:1107-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491203>.
50. Dixon SC, Nagle CM, Thrift AP, et al. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016;45:884-895. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401727>.
51. Faber MT, Kjaer SK, Dehlendorff C, et al. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2013;24:989-1004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23456270>.
52. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Gaitskell K, et al. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13:946-956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863523>.
53. Gram IT, Lukanova A, Brill I, et al. Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2012;130:2204-2210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678398>.
54. Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, et al. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008;112:1169-1177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18213613>.
55. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;103:1122-1129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005245>.
56. Kadry Taher M, Farhat N, Karyakina NA, et al. Critical review of the association between perineal use of talc powder and risk of ovarian cancer. *Reprod Toxicol* 2019;90:88-101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31472245>.
57. Gabriel IM, Vitonis AF, Welch WR, et al. Douching, Talc Use, and Risk for Ovarian Cancer and Conditions Related to Genital Tract Inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:1835-1844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31455671>.
58. Penninkilampi R, Eslick GD. Perineal Talc Use and Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiology* 2018;29:41-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28863045>.
59. Berge W, Mundt K, Luu H, Boffetta P. Genital use of talc and risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2018;27:248-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28079603>.
60. Gonzalez NL, O'Brien KM, D'Aloisio AA, et al. Douching, Talc Use, and Risk of Ovarian Cancer. *Epidemiology* 2016;27:797-802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27327020>.
61. Cramer DW, Vitonis AF, Terry KL, et al. The Association Between Talc Use and Ovarian Cancer: A Retrospective Case-Control Study in Two US States. *Epidemiology* 2016;27:334-346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26689397>.
62. Houghton SC, Reeves KW, Hankinson SE, et al. Perineal powder use and risk of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214560>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

63. Terry KL, Karageorgi S, Shvetsov YB, et al. Genital powder use and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 8,525 cases and 9,859 controls. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:811-821. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23761272>.
64. Crawford L, Reeves KW, Luisi N, et al. Perineal powder use and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2012;23:1673-1680. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875750>.
65. Merritt MA, Green AC, Nagle CM, et al. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008;122:170-176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721999>.
66. Chen Y, Wu PC, Lang JH, et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Beijing, China. *Int J Epidemiol* 1992;21:23-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1544753>.
67. Jervis S, Song H, Lee A, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet* 2014;51:108-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24277755>.
68. Poole EM, Merritt MA, Jordan SJ, et al. Hormonal and reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer by tumor aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:429-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307531>.
69. Soegaard M, Frederiksen K, Jensen A, et al. Risk of ovarian cancer in women with first-degree relatives with cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:449-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19266357>.
70. Moghadasi S, Meeks HD, Vreeswijk MP, et al. The BRCA1 c. 5096G>A p.Arg1699Gln (R1699Q) intermediate risk variant: breast and ovarian cancer risk estimation and recommendations for clinical management from the ENIGMA consortium. *J Med Genet* 2018;55:15-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28490613>.
71. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol* 2018;150:85-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29793803>.
72. Girardi F, Barnes DR, Barrowdale D, et al. Risks of breast or ovarian cancer in BRCA1 or BRCA2 predictive test negatives: findings from the EMBRACE study. *Genet Med* 2018;20:1575-1582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29565421>.
73. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol* 2017;147:375-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888541>.
74. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. *JCO Precision Oncology* 2017;1:1-12. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.16.00066>.
75. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, et al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376175>.
76. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317:2402-2416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632866>.
77. Brohet RM, Velthuizen ME, Hogervorst FB, et al. Breast and ovarian cancer risks in a large series of clinically ascertained families with a high proportion of BRCA1 and BRCA2 Dutch founder mutations. *J Med Genet* 2014;51:98-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285858>.



78. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, et al. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2015;136:3-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25238946>.
79. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA* 2015;313:1347-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849179>.
80. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res* 2008;14:2861-2869. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451254>.
81. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer* 2008;98:1457-1466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349832>.
82. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-1333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416853>.
83. Ryan NAJ, Morris J, Green K, et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncol* 2017;3:1702-1706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28772289>.
84. Ryan NAJ, Evans DG, Green K, Crosbie EJ. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;144:491-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065618>.
85. Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HF, et al. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *Eur J Cancer* 2016;55:65-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26773421>.
86. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305:2304-2310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642682>.
87. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398828>.
88. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188721>.
89. Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ, Kozlowski P. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes - Providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecol Oncol* 2019;153:452-462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30733081>.
90. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppala TT, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med* 2020;22:15-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31337882>.
91. Karimi M, von Salome J, Aravidis C, et al. A retrospective study of extracolonic, non-endometrial cancer in Swedish Lynch syndrome families. *Hered Cancer Clin Pract* 2018;16:16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30386444>.
92. Lu HM, Li S, Black MH, et al. Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol* 2019;5:51-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30128536>.



93. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315354>.
94. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:1104-1107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21964575>.
95. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2:482-490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720728>.
96. Castera L, Harter V, Muller E, et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genet Med* 2018;20:1677-1686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988077>.
97. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:879-882. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822267>.
98. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2012;44:475-476; author reply 476. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22538716>.
99. Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol* 2015;33:2901-2907. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261251>.
100. Thompson ER, Rowley SM, Sawyer S, et al. Analysis of RAD51D in ovarian cancer patients and families with a history of ovarian or breast cancer. *PLoS One* 2013;8:e54772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23372765>.
101. Arvai KJ, Roberts ME, Torene RI, et al. Age-adjusted association of homologous recombination genes with ovarian cancer using clinical exomes as controls. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31341520>.
102. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol* 2020;38:674-685. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31841383>.
103. Velazquez C, Esteban-Cardenosa EM, Lastra E, et al. A PALB2 truncating mutation: Implication in cancer prevention and therapy of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Breast* 2019;43:91-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521987>.
104. Song H, Dicks EM, Tyrer J, et al. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies PALB2 as a susceptibility gene for high-grade serous ovarian cancer. *J Med Genet* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32546565>.
105. da Costa ESCS, Cury NM, Brotto DB, et al. Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome: analysis of a 21 gene panel in the Brazilian population. *BMC Med Genomics* 2020;13:21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32039725>.
106. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2019;37:1305-1315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964716>.
107. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, et al. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2016;61:137-145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209246>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

108. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet* 2014;23:4703-4709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728189>.

109. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2654-2663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711857>.

110. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:353-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324516>.

111. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1694-1706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148771>.

112. Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M, et al. Spectrum and Prevalence of Pathogenic Variants in Ovarian Cancer Susceptibility Genes in a Group of 333 Patients. *Cancers (Basel)* 2018;10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30441849>.

113. Harter P, Hauke J, Heitz F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One* 2017;12:e0186043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053726>.

114. Plaskocinska I, Shipman H, Drummond J, et al. New paradigms for BRCA1/BRCA2 testing in women with ovarian cancer: results of the Genetic Testing in Epithelial Ovarian Cancer (GTEOC) study. *J Med Genet* 2016;53:655-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208206>.

115. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD012464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30141832>.

116. Xiao YL, Wang K, Liu Q, et al. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Breast Cancer* 2019;19:e48-e65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470623>.

117. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health* 2014;14:150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494812>.

118. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, et al. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer* 2013;49:132-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921157>.

119. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141781>.

120. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *J Clin Oncol* 2014;32:3275-3283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199754>.

121. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32:1547-1553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567435>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

122. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *BJOG* 2011;118:814-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392246>.
123. Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:846-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670699>.
124. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:195-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180014>.
125. Lamb JD, Garcia RL, Goff BA, et al. Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1702-1709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731090>.
126. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008;26:1331-1337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268356>.
127. Harmsen MG, Piek JMJ, Bulten J, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 2018;124:952-959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29315498>.
128. Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. *Mod Pathol* 2014;27:1002-1013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309326>.
129. Stanciu PI, Ind TEJ, Barton DPJ, et al. Development of Peritoneal Carcinoma in women diagnosed with Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO). *J Ovarian Res* 2019;12:50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31128592>.
130. Blok F, Dasgupta S, Dinjens WNM, et al. Retrospective study of a 16-year cohort of BRCA1 and BRCA2 carriers presenting for RRSO: Prevalence of invasive and in-situ carcinoma, with follow-up. *Gynecol Oncol* 2019;153:326-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30894273>.
131. Van der Hoeven NMA, Van Wijk K, Bonfrer SE, et al. Outcome and Prognostic Impact of Surgical Staging in Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: A Cohort Study and Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30:463-471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691126>.
132. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nat Commun* 2017;8:1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061967>.
133. Kar T, Kar A, Dhal I, et al. Serous Tubal Carcinogenesis: The Recent Concept of Origin of Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube High-Grade Serous Carcinoma. *J Obstet Gynaecol India* 2017;67:432-441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29162958>.
134. Zakhour M, Danovitch Y, Lester J, et al. Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in BRCA mutation carriers. *Gynecol Oncol* 2016;143:231-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27623252>.
135. Mittal N, Srinivasan R, Gupta N, et al. Secretory cell outgrowths, p53 signatures, and serous tubal intraepithelial carcinoma in the fallopian tubes of patients with sporadic pelvic serous carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol* 2016;59:481-488. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27721278>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

136. Malmberg K, Klynning C, Floter-Radestad A, Carlson JW. Serous tubal intraepithelial carcinoma, chronic fallopian tube injury, and serous carcinoma development. *Virchows Arch* 2016;468:707-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27003156>.
137. Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, et al. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): A comprehensive review. *Gynecol Oncol* 2015;139:568-572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407480>.
138. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM. Ovarian cancer is an imported disease: fact or fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep* 2012;1:1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506137>.
139. Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research, Board on Health Care Services, Institute of Medicine, et al. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016.
140. National Institutes of Health. A Study to Compare Two Surgical Procedures in Women With BRCA1 Mutations to Assess Reduced Risk of Ovarian Cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251052>. Accessed Dec 10, 2020.
141. Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:123-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457647>.
142. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078660>.
143. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ovarian Cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. Vol. Clinical guideline [CG122]. Cardiff, Wales: National Collaborating Centre for Cancer; 2011.
144. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17154394>.
145. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:484-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615684>.
146. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* 2010;119:7-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692025>.
147. American Congress 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343791>.
148. Ore RM, Baldwin L, Woolom D, et al. Symptoms Relevant to Surveillance for Ovarian Cancer. *Diagnostics (Basel)* 2017;7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28335512>.
149. Lim AW, Mesher D, Gentry-Maharaj A, et al. Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire, interview, and general practitioner notes. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:114-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247022>.
150. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:222-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110551>.
151. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009;361:170-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587342>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

152. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol* 2012;13:285-291. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257524](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257524).

153. Goff BA, Agnew K, Neradilek MB, et al. Combining a symptom index, CA125 and HE4 (triple screen) to detect ovarian cancer in women with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2017;147:291-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28860006>.

154. Urban RR, Smith A, Agnew K, et al. Evaluation of a Validated Biomarker Test in Combination With a Symptom Index to Predict Ovarian Malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:233-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870706>.

155. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642681>.

156. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. *Gynecol Oncol* 2016;143:270-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27615399>.

157. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. Committee Opinion No. 716: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. *Obstet Gynecol* 2017;130:e146-e149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832487>.

158. Expert Panel on Women's Imaging, Pandharipande PV, Lowry KP, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Ovarian Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S490-S499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29101987>.

159. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US

Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319:595-606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450530>.

160. Committee Opinion No. 716 Summary: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. *Obstet Gynecol* 2017;130:664-665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832478>.

161. Rimel BJ, Burke WM, Higgins RV, et al. Improving quality and decreasing cost in gynecologic oncology care. Society of Gynecologic Oncology recommendations for clinical practice. *Gynecol Oncol* 2015;137:280-284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735256>.

162. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2015;65:30-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581023>.

163. Moyer VA, Force USPST. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964825>.

164. Brown DL, Andreotti RF, Lee SI, et al. ACR appropriateness criteria(c) ovarian cancer screening. *Ultrasound Q* 2010;26:219-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084936>.

165. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707054>.

166. Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. *Int J Cancer* 2013;132:2127-2133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065684>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

167. Marchetti C, De Felice F, Perniola G, et al. Screening program in ovarian cancer: A logical step in clinical management? A meta-analysis. *Curr Probl Cancer* 2018;42:235-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433824>.
168. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10217079>.
169. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282241>.
170. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305319>.
171. Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA125 in ovarian cancer screening. *BJOG* 2014;121 Suppl 7:35-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488086>.
172. Lu KH, Skates S, Bevers TB, et al. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 5003. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/5003.
173. Barrett J, Jenkins V, Farewell V, et al. Psychological morbidity associated with ovarian cancer screening: results from more than 23,000 women in the randomised trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *BJOG* 2014;121:1071-1079. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24865441>.
174. Jenkins V, Fallowfield L, Langridge C, et al. Psychosocial Factors Associated With Withdrawal From the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening After 1 Episode of Repeat Screening. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1519-1525. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222482>.
175. Andersen MR, Drescher CW, Zheng Y, et al. Changes in cancer worry associated with participation in ovarian cancer screening. *Psychooncology* 2007;16:814-820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17225260>.
176. Blyuss O, Burnell M, Ryan A, et al. Comparison of Longitudinal CA125 Algorithms as a First-Line Screen for Ovarian Cancer in the General Population. *Clin Cancer Res* 2018;24:4726-4733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30084833>.
177. Sharma A, Burnell M, Gentry-Maharaj A, et al. Quality assurance and its impact on ovarian visualization rates in the multicenter United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:228-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095052>.
178. Menon U, Ryan A, Kalsi J, et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol* 2015;2062-2071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964255>.
179. Stott W, Gentry-Maharaj A, Ryan A, et al. Audit of transvaginal sonography of normal postmenopausal ovaries by sonographers from the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *F1000Res* 2018;7:1241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345030>.
180. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:338-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911637>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

181. Fortner RT, Schock H, Le Cornet C, et al. Ovarian cancer early detection by circulating CA125 in the context of anti-CA125 autoantibody levels: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2018;142:1355-1360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159934>.
182. Anderson GL, McIntosh M, Wu L, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:26-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042715>.
183. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:345-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585547>.
184. Urban RR, Pappas TC, Bullock RG, et al. Combined symptom index and second-generation multivariate biomarker test for prediction of ovarian cancer in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2018;150:318-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29929922>.
185. Teh BH, Yong SL, Sim WW, et al. Evaluation in the predictive value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA 125) and a combination of both in detecting ovarian malignancy. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018;35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30063463>.
186. Shimada K, Matsumoto K, Mimura T, et al. Ultrasound-based logistic regression model LR2 versus magnetic resonance imaging for discriminating between benign and malignant adnexal masses: a prospective study. *Int J Clin Oncol* 2018;23:514-521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236181>.
187. Salim E, Zubairi AM, Danish SH, Ali U. Diagnostic Accuracy of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) in Post-Menopausal Patients with Ovarian Mass. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018;28:440-444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848419>.
188. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:424-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26800772>.
189. Akinwunmi BO, Babic A, Vitonis AF, et al. Chronic Medical Conditions and CA125 Levels among Women without Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:1483-1490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237250>.
190. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. *Clin Cancer Res* 2017;23:3628-3637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28143870>.
191. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol* 2017;35:1411-1420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240969>.
192. Lai T, Kessel B, Ahn HJ, Terada KY. Ovarian cancer screening in menopausal females with a family history of breast or ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102249>.
193. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol* 2013;31:49-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213100>.
194. Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007;96:1335-1342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426707>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

195. Skates SJ, Mai P, Horick NK, et al. Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1401-1408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893500>.
196. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:378-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945742>.
197. Zhang R, Pu W, Zhang S, et al. Clinical value of ALU concentration and integrity index for the early diagnosis of ovarian cancer: A retrospective cohort trial. *PLoS One* 2018;13:e0191756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29401471>.
198. Wilson AL, Moffitt LR, Duffield N, et al. Autoantibodies against HSF1 and CCDC155 as Biomarkers of Early-Stage, High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:183-192. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141850>.
199. Kobayashi M, Sawada K, Nakamura K, et al. Exosomal miR-1290 is a potential biomarker of high-grade serous ovarian carcinoma and can discriminate patients from those with malignancies of other histological types. *J Ovarian Res* 2018;11:81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219071>.
200. Chen F, Shen J, Wang J, et al. Clinical analysis of four serum tumor markers in 458 patients with ovarian tumors: diagnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarian tumors. *Cancer Manag Res* 2018;10:1313-1318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29861641>.
201. Russell MR, Graham C, D'Amato A, et al. A combined biomarker panel shows improved sensitivity for the early detection of ovarian cancer allowing the identification of the most aggressive type II tumours. *Br J Cancer* 2017;117:666-674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28664912>.
202. Widschwendter M, Zikan M, Wahl B, et al. The potential of circulating tumor DNA methylation analysis for the early detection and management of ovarian cancer. *Genome Med* 2017;9:116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268796>.
203. Gschwantler-Kaulich D, Weingartshofer S, Rappaport-Furhauser C, et al. Diagnostic markers for the detection of ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. *PLoS One* 2017;12:e0189641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29244844>.
204. Fortner RT, Damms-Machado A, Kaaks R. Systematic review: Tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. *Gynecol Oncol* 2017;147:465-480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28800944>.
205. Montagnana M, Danese E, Ruzzennete O, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011;49:521-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288178>.
206. Molina R, Escudero JM, Auge JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol* 2011;32:1087-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21863264>.
207. Jacob F, Meier M, Caduff R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* 2011;121:487-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420727>.
208. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2159-2166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368574>.
209. Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1065-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258665>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

210. Cramer DW, Bast RC, Jr., Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:365-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372036>.
211. Mai PL, Wentzensen N, Greene MH. Challenges related to developing serum-based biomarkers for early ovarian cancer detection. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:303-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372029>.
212. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606739>.
213. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol* 2013;128:252-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23178277>.
214. Longoria TC, Ueland FR, Zhang Z, et al. Clinical performance of a multivariate index assay for detecting early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:78 e71-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055582>.
215. Bristow RE, Hodeib M, Smith A, et al. Impact of a multivariate index assay on referral patterns for surgical management of an adnexal mass. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:581 e581-588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942039>.
216. Goodrich ST, Bristow RE, Santoso JT, et al. The effect of ovarian imaging on the clinical interpretation of a multivariate index assay. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:65 e61-65 e11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530816>.
217. FDA 510(k) K081754: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (OVA1 Test); 2009. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K081754.pdf.
218. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol* 2013;121:1226-1234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812456>.
219. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005;99:447-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126262>.
220. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449677>.
221. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239238>.
222. Visvanathan K, Shaw P, May BJ, et al. Fallopian tube lesions in women at high risk for ovarian cancer: A multicenter study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30232083>.
223. Yates MS, Meyer LA, Deavers MT, et al. Microscopic and early-stage ovarian cancers in BRCA1/2 mutation carriers: building a model for early BRCA-associated tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:463-470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278312>.
224. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25:3985-3990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761984>.
225. Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Gynecol Oncol 2006;100:58-64. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137750>.

226. Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. Br J Cancer 2004;90:1492-1497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15083174>.

227. Salazar H, Godwin AK, Daly MB, et al. Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a cancer-prone phenotype in prophylactic oophorectomies. J Natl Cancer Inst 1996;88:1810-1820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8961970>.

228. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006;30:230-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434898>.

229. Laokulrath N, Warnnissorn M, Chuangsawanich T, Hanamornroongruang S. Sectioning and extensively examining the fimbriated end (SEE-FIM) of the fallopian tube in routine practices, is it worth the effort? J Obstet Gynaecol Res 2019;45:665-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30506766>.

230. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.1.1.0: College of American Pathologists; 2020. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-female-reproductive-ovary-fallopian-20-1110.pdf>.

231. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.1.0.0: College of American Pathologists; 2018. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-female-reproductive-ovary-fallopian-18protocol-1100.pdf>.

232. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.0.0.0: College of American

Pathologists; 2017. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-ovary-fallopian-tube-peritoneum-2017-v1000.pdf>.

233. Bhyan SB, Wee Y, Liu Y, et al. Integrative analysis of common genes and driver mutations implicated in hormone stimulation for four cancers in women. PeerJ 2019;7:e6872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31205821>.

234. Zheng G, Yu H, Kanerva A, et al. Familial Ovarian Cancer Clusters with Other Cancers. Sci Rep 2018;8:11561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069056>.

235. Lavie O, Ben-Arie A, Segev Y, et al. BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma--still a debate. Int J Gynecol Cancer 2010;20:1531-1534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119368>.

236. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, et al. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. Eur J Surg Oncol 2006;32:1097-1100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650962>.

237. Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, et al. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. Gynecol Oncol 2004;92:521-524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766242>.

238. Kim H, Choi DH, Park W, et al. The association between non-breast and ovary cancers and BRCA mutation in first- and second-degree relatives of high-risk breast cancer patients: a large-scale study of Koreans. Hered Cancer Clin Pract 2019;17:1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30622657>.

239. de Jonge MM, Mooyaart AL, Vreeswijk MP, et al. Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report. Eur J Cancer 2017;72:215-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049106>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

240. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2013;130:127-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562522>.
241. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1358-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12237281>.
242. Duffy DL, Antill YC, Stewart CJ, et al. Report of Endometrial Cancer in Australian BRCA1 and BRCA2 mutation-positive Families. *Twin Res Hum Genet* 2011;14:111-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425892>.
243. Lee YC, Milne RL, Lheureux S, et al. Risk of uterine cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer* 2017;84:114-120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802188>.
244. Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001;80:395-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11263938>.
245. Streff H, Profato J, Ye Y, et al. Cancer Incidence in First- and Second-Degree Relatives of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Oncologist* 2016;21:869-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306910>.
246. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;104:7-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962648>.
247. Laitman Y, Michaelson-Cohen R, Levi E, et al. Uterine cancer in Jewish Israeli BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 2019;125:698-703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30489631>.
248. Saule C, Mouret-Fourme E, Briaux A, et al. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women With Pathogenic BRCA1/2 Variant After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst* 2018;110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954295>.
249. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol* 2016;2:1434-1440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367496>.
250. Reitsma W, Mourits MJ, de Bock GH, Hollema H. Endometrium is not the primary site of origin of pelvic high-grade serous carcinoma in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Mod Pathol* 2013;26:572-578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23080033>.
251. Niskakoski A, Pasanen A, Porkka N, et al. Converging endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas. *Gynecol Oncol* 2018;150:92-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29716739>.
252. Rossi L, Le Frere-Belda MA, Laurent-Puig P, et al. Clinicopathologic Characteristics of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome: A French Multicenter Study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:953-960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28525912>.
253. Rambau PF, Duggan MA, Ghatare P, et al. Significant frequency of MSH2/MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas. *Histopathology* 2016;69:288-297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799366>.
254. Kast K, Dobberschutz C, Sadowski CE, et al. Prevalence of Lynch syndrome in unselected patients with endometrial or ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:1299-1303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535758>.
255. Walsh CS, Blum A, Walts A, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol* 2010;116:516-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034658>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

256. Troisi R, Bjorge T, Gissler M, et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med* 2018;283:430-445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29476569>.
257. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:105-123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255514>.
258. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2013;1:514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423062>.
259. Harvey LFB, Abramson VG, Alvarez J, et al. Surgical Findings and Outcomes in Premenopausal Breast Cancer Patients Undergoing Oophorectomy: A Multicenter Review From the Society of Gynecologic Surgeons Fellows Pelvic Research Network. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:111-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28821472>.
260. Nair N, Schwartz M, Guzzardi L, et al. Hysterectomy at the time of risk-reducing surgery in BRCA carriers. *Gynecol Oncol Rep* 2018;26:71-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30364812>.
261. Bogani G, Tagliabue E, Signorelli M, et al. Assessing the Risk of Occult Cancer and 30-day Morbidity in Women Undergoing Risk-reducing Surgery: A Prospective Experience. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:837-842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479170>.
262. Kucera E, Holub Z, Svobodova G. Laparoscopic oophorectomy either with or without hysterectomy for early breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:294-296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713096>.
263. Chen LM, Yang KY, Little SE, et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007;110:18-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601891>.
264. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421367>.
265. Obermair A, Youlden DR, Baade PD, Janda M. The impact of risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy on survival in patients with a history of breast cancer--a population-based data linkage study. *Int J Cancer* 2014;134:2211-2222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127248>.
266. Manchanda R, Menon U. Setting the Threshold for Surgical Prevention in Women at Increased Risk of Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:34-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29252925>.
267. Long Roche KC, Abu-Rustum NR, Nourmoussavi M, Zivanovic O. Risk-reducing salpingectomy: Let us be opportunistic. *Cancer* 2017;123:1714-1720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28334425>.
268. Gan C, Chenoy R, Chandrasekaran D, et al. Persistence of fimbrial tissue on the ovarian surface after salpingectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:425 e421-425 e416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28610900>.
269. Tscherlichovsky R, Goodman A. Risk-Reducing Strategies for Ovarian Cancer in BRCA Mutation Carriers: A Balancing Act. *Oncologist* 2017;22:450-459. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314837>.
270. Ayres C, Ratnayake G, McNally O, Quinn M. Challenging Salpingectomy as a Risk-Reducing Measure for Ovarian Cancer: Histopathological Analysis of the Tubo-Ovarian Interface in Women



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Undergoing Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy. Int J Gynecol Cancer 2017;27:703-707. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399030>.

271. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 620: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Obstet Gynecol 2015;125:279-281. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560145>.

272. Oliver Perez MR, Magrina J, Garcia AT, Jimenez Lopez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. Surg Oncol 2015;24:335-344. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690823>.

273. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628372>.

274. Gaitskell K, Green J, Pirie K, et al. Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type. Int J Cancer 2016;138:1076-1084. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378908>.

275. Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. N Engl J Med 2016;374:454-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840135>.

276. Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. Arch Gynecol Obstet 2015;292:231-234. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914073>.

277. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. Obstet Gynecol 2013;121:709-716. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635669>.

278. Kenkhuis MJ, de Bock GH, Elferink PO, et al. Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. Maturitas 2010;66:310-314. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409655>.

279. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, et al. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;97:476-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863147>.

280. Bacha OM, Gregoire J, Grondin K, et al. Effectiveness of risk-reducing salpingo-oophorectomy in preventing ovarian cancer in a high-risk French Canadian population. Int J Gynecol Cancer 2012;22:974-978. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740003>.

281. Hall E, Finch A, Jacobson M, et al. Effects of bilateral salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual functioning among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Gynecol Oncol 2019;152:145-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30414741>.

282. Vermeulen RFM, Beurden MV, Kieffer JM, et al. Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimises endocrine and sexual problems: A prospective study. Eur J Cancer 2017;84:159-167. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28818705>.

283. Chapman JS, Powell CB, McLennan J, et al. Surveillance of survivors: follow-up after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA 1/2 mutation carriers. Gynecol Oncol 2011;122:339-343. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531449>.

284. Challberg J, Ashcroft L, Laloo F, et al. Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT. Br J Cancer 2011;105:22-27. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654687>.

285. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006;24:3576-3582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877724>.

286. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6890-6898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129845>.

287. Collins E, Strandell A, Granasen G, Idahl A. Menopausal symptoms and surgical complications after opportunistic bilateral salpingectomy, a register-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:85 e81-85 e10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30321526>.

288. Chan JL, Senapati S, Johnson LNC, et al. Risk factors for sexual dysfunction in BRCA mutation carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Menopause* 2019;26:132-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020253>.

289. Arts-de Jong M, DeJong CAJ, Hermens RP, et al. High demoralization in a minority of oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers influences quality of life. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2018;39:96-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28279121>.

290. Tucker PE, Saunders C, Bulsara MK, et al. Sexuality and quality of life in women with a prior diagnosis of breast cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Breast* 2016;30:26-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592287>.

291. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, et al. Prevalence of sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2016;140:95-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545955>.

292. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, et al. The effects of pre-operative menopausal status and hormone replacement therapy (HRT) on sexuality and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy.

Maturitas 2016;85:42-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857878>.

293. Johansen N, Liavaag AH, Tanbo TG, et al. Sexual activity and functioning after risk-reducing salpingo-oophorectomy: Impact of hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol* 2016;140:101-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597462>.

294. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2011;121:163-168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216453>.

295. Robson M, Hensley M, Barakat R, et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2003;89:281-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713992>.

296. Nathorst-Boos J, von Schoultz B, Carlstrom K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy--effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993;14:283-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8142982>.

297. Heiniger L, Butow PN, Coll J, et al. Long-term outcomes of risk-reducing surgery in unaffected women at increased familial risk of breast and/or ovarian cancer. *Fam Cancer* 2015;14:105-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283514>.

298. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:111-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30447915>.

299. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol* 2018;4:1059-1065. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29710224>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

300. Birrer N, Chinchilla C, Del Carmen M, Dizon DS. Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA Mutation?: A Systematic Review of the Contemporary Literature. *Am J Clin Oncol* 2018;41:313-315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840041>.
301. Vermeulen RFM, Beurden MV, Korse CM, Kenter GG. Impact of risk-reducing salpingo-oophorectomy in premenopausal women. *Climacteric* 2017;20:212-221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28509627>.
302. Siyam T, Ross S, Campbell S, et al. The effect of hormone therapy on quality of life and breast cancer risk after risk-reducing salpingo-oophorectomy: a systematic review. *BMC Womens Health* 2017;17:22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28320467>.
303. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804-7810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219936>.
304. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2018;25:1275-1285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30358723>.
305. Rocca WA, Gazzuola-Rocca L, Smith CY, et al. Accelerated Accumulation of Multimorbidity After Bilateral Oophorectomy: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1577-1589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693001>.
306. Garcia C, Lyon L, Conell C, et al. Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2015;138:723-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086567>.
307. Michelsen TM, Tonstad S, Pripp AH, et al. Coronary heart disease risk profile in women who underwent salpingo-oophorectomy to prevent hereditary breast ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:233-239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20169665>.
308. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2009;113:1027-1037. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384117>.
309. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008;70:200-209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761549>.
310. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074-1083. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761551>.
311. Expert Panel on Women's Imaging, Atri M, Alabousi A, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Clinically Suspected Adnexal Mass, No Acute Symptoms. *J Am Coll Radiol* 2019;16:S77-S93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31054761>.
312. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. *J Ultrasound Med* 2017;36:849-863. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266033>.
313. Sadowski EA, Rockall AG, Maturen KE, et al. Adnexal lesions: Imaging strategies for ultrasound and MR imaging. *Diagn Interv Imaging* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30177450>.
314. Expert Panel on Women's Imaging, Kang SK, Reinhold C, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Staging and Follow-Up of Ovarian Cancer. *J Am Coll Radiol* 2018;15:S198-S207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29724422>.
315. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

2012;19:e244-257. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876153>.

316. Pereira PN, Sarian LO, Yoshida A, et al. Accuracy of the ADNEX MR scoring system based on a simplified MRI protocol for the assessment of adnexal masses. *Diagn Interv Radiol* 2018;24:63-71. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467113>.

317. Forstner R, Thomassin-Naggara I, Cunha TM, et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. *Eur Radiol* 2017;27:2248-2257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27770228>.

318. Foti PV, Attina G, Spadola S, et al. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis. *Insights Imaging* 2016;7:21-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671276>.

319. Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2014;132:661-668. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183731>.

320. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, et al. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102:124-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423470>.

321. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28:589-595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625380>.

322. Risum S, Hogdall C, Loft A, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer--a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105:145-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229460>.

323. Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;58:17-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922169>.

324. Akturk E, Dede M, Yenen MC, et al. Comparison of nine morphological scoring systems to detect ovarian malignancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36:304-308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189258>.

325. Abbas AM, Zahran KM, Nasr A, Kamel HS. A new scoring model for characterization of adnexal masses based on two-dimensional gray-scale and colour Doppler sonographic features. *Facts Views Vis Obgyn* 2014;6:68-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25009729>.

326. Van Holsbeke C, Van Calster B, Valentin L, et al. External validation of mathematical models to distinguish between benign and malignant adnexal tumors: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *Clin Cancer Res* 2007;13:4440-4447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671128>.

327. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res* 2012;18:815-825. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22114135>.

328. Shetty J, Saradha A, Pandey D, et al. IOTA Simple Ultrasound Rules for Triage of Adnexal Mass: Experience from South India. *J Obstet Gynaecol India* 2019;69:356-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31391744>.

329. Nunes N, Ambler G, Foo X, et al. Prospective evaluation of IOTA logistic regression models LR1 and LR2 in comparison with subjective pattern recognition for diagnosis of ovarian cancer in an outpatient setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:829-835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976616>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

330. Nohuz E, De Simone L, Chene G. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29709594>.
331. Tongsong T, Wanapirak C, Tantipalakorn C, Tinnangwattana D. Sonographic Diagnosis of Tubal Cancer with IOTA Simple Rules Plus Pattern Recognition. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:3011-3015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29172273>.
332. Piovano E, Cavallero C, Fuso L, et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of different strategies to triage women with adnexal masses: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:395-403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27706929>.
333. Knafl A, Banas T, Nocun A, et al. The Prospective External Validation of International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Simple Rules in the Hands of Level I and II Examiners. *Ultraschall Med* 2016;37:516-523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126150>.
334. Alcazar JL, Pascual MA, Graupera B, et al. External validation of IOTA simple descriptors and simple rules for classifying adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:397-402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26748432>.
335. Ruiz de Gauna B, Rodriguez D, Olartecoechea B, et al. Diagnostic performance of IOTA simple rules for adnexal masses classification: a comparison between two centers with different ovarian cancer prevalence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;191:10-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066289>.
336. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;341:c6839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156740>.
337. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:681-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504770>.
338. Stukan M, Badocha M, Ratajczak K. Development and validation of a model that includes two ultrasound parameters and the plasma D-dimer level for predicting malignancy in adnexal masses: an observational study. *BMC Cancer* 2019;19:564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31185938>.
339. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer* 2013;108:2448-2454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674083>.
340. Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2013;129:377-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360924>.
341. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:226-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20455203>.
342. Ma FH, Li YA, Liu J, et al. Role of proton MR spectroscopy in the differentiation of borderline from malignant epithelial ovarian tumors: A preliminary study. *J Magn Reson Imaging* 2019;49:1684-1693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353967>.
343. Zhuang Y, Wang T, Zhang G. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DWI) Parameters in Benign and Malignant Ovarian Tumors with Solid and Cystic Components. *J Coll Physicians Surg Pak* 2019;29:105-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30700345>.
344. Ma X, Huang X, Chen C, Ding Y. A Preliminary Report Requiring Continuation of Research to Confirm Fallopian Tube Adenocarcinoma: A



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Non-Experimental, Non-Randomized, Cross-Sectional Study. Med Sci Monit 2018;24:5301-5308. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30059956>.

345. Yin B, Li W, Cui Y, et al. Value of diffusion-weighted imaging combined with conventional magnetic resonance imaging in the diagnosis of thecomas/fibrotheomas and their differential diagnosis with malignant pelvic solid tumors. World J Surg Oncol 2016;14:5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744173>.

346. Fathi Kazerooni A, Nabil M, Haghishat Khah H, et al. ADC-derived spatial features can accurately classify adnexal lesions. J Magn Reson Imaging 2018;47:1061-1071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28901638>.

347. Zhang H, Zhang GF, He ZY, et al. Prospective evaluation of 3T MRI findings for primary adnexal lesions and comparison with the final histological diagnosis. Arch Gynecol Obstet 2014;289:357-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934242>.

348. Malek M, Oghabian Z, Tabibian E, et al. Comparison of Qualitative (Time Intensity Curve Analysis), Semi-Quantitative, and Quantitative Multi-Phase 3T DCEMRI Parameters as Predictors of Malignancy in Adnexal. Asian Pac J Cancer Prev 2019;20:1603-1611. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31244278>.

349. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. J Am Coll Radiol 2013;10:822-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183551>.

350. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. AJR Am J Roentgenol 2010;194:311-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093590>.

351. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. Obstet Gynecol 2007;110:201-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601923>.

352. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. Gynecol Oncol 2010;116:389-394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926121>.

353. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1912-1920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682935>.

354. Pfannenberg C, Konigsrainer I, Aschoff P, et al. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol 2009;16:1295-1303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252950>.

355. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. AJR Am J Roentgenol 2004;182:227-233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684544>.

356. Moore RG, Blackman A, Miller MC, et al. Multiple biomarker algorithms to predict epithelial ovarian cancer in women with a pelvic mass: Can additional makers improve performance? Gynecol Oncol 2019;154:150-155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30992143>.

357. Oranratanaphan S, Wanishpongpan S, Termrungruanglert W, Triratanachat S. Assessment of Diagnostic Values among CA-125, RMI, HE4, and ROMA for Cancer Prediction in Women with Nonfunctional Ovarian Cysts. Obstet Gynecol Int 2018;2018:7821574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30402106>.

358. Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. Gynecol Oncol 2018;151:159-165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30149898>.

359. Liest AL, Omran AS, Mikiver R, et al. RMI and ROMA are equally effective in discriminating between benign and malignant gynecologic



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

tumors: A prospective population based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30216407>.

360. Abdalla N, Piorkowski R, Bachanek M, et al. Does the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Provide Better Diagnostic Performance Than HE4 and CA125 in the Presurgical Differentiation of Adnexal Tumors in Polish Women? *Dis Markers* 2018;2018:5289804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29849823>.

361. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, et al. Utility of human epididymis protein 4 serum marker for the detection of adnexal malignancy: a multicentric prospective study. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:346-350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116243>.

362. Shen F, Lu S, Peng Y, et al. Performance of ROMA based on Architect CA 125 II and HE4 values in Chinese women presenting with a pelvic mass: A multicenter prospective study. *Clin Chim Acta* 2017;471:119-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549533>.

363. Dolgun ZN, Kabaca C, Karateke A, et al. The Use of Human Epididymis 4 and Cancer Antigen 125 Tumor Markers in the Benign or Malignant Differential Diagnosis of Pelvic or Adnexal Masses. *Balkan Med J* 2017;34:156-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418343>.

364. Yildirim N, Dikmen Y, Terek MC, et al. Do preoperative serum vascular endothelial growth factor and migration-inhibitory factor predict the nature of the adnexal masses? A prospective-controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:533-537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758243>.

365. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, et al. Evaluation of HE4, CA-125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Preoperative Assessment of Patients with Adnexal Mass. *Oman Med J* 2016;31:336-344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27602187>.

366. Zhang P, Wang C, Cheng L, et al. Comparison of HE4, CA125, and ROMA Diagnostic Accuracy: A Prospective and Multicenter Study for Chinese Women With Epithelial Ovarian Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26717395>.

367. Moore RG, Hawkins DM, Miller MC, et al. Combining clinical assessment and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm for the prediction of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014;135:547-551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449569>.

368. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio AS, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2016;141:303-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26801941>.

369. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118:280-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775843>.

370. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18851871>.

371. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005;105:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625139>.

372. Abdurrahman HA, Jawad AK, Alalaf SK. Preoperative assessment of ovarian tumors using a modified multivariate index assay. *J Ovarian Res* 2018;11:41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29843758>.

373. Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW, et al. Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:82 e81-82 e11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970494>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

374. FDA 510(k) K150588: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (OVA1 Next Generation); 2016. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K150588.pdf.

375. FDA 510(k) K103358: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (ROMA); 2011. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K103358.pdf.

376. American College of Obstetricians Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstet Gynecol* 2016;128:e210-e226. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776072>.

377. Suh DH, Chang SJ, Song T, et al. Practice guidelines for management of ovarian cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *J Gynecol Oncol* 2018;29:e56. Available at:

378. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, et al. Risk scores to guide referral decisions for people with suspected ovarian cancer in secondary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2018;22:1-264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165935>.

379. Ware Miller R, Smith A, DeSimone CP, et al. Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. *Obstet Gynecol* 2011;117:1298-1306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555961>.

380. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer* 2011;104:863-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304524>.

381. Juretzka MM, Barakat RR, Chi DS, et al. CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer patients

with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. *Gynecol Oncol* 2007;104:176-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996584>.

382. Krivak TC, Tian C, Rose GS, et al. A Gynecologic Oncology Group Study of serum CA-125 levels in patients with stage III optimally debulked ovarian cancer treated with intraperitoneal compared to intravenous chemotherapy: an analysis of patients enrolled in GOG 172. *Gynecol Oncol* 2009;115:81-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596139>.

383. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, et al. The prognostic significance of the half-life of serum CA 125 in patients responding to chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1395-1399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2620051>.

384. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, et al. The clinical correlates of serum CA125 in 169 patients with epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1989;60:634-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2803938>.

385. Karam AK, Karlan BY. Ovarian cancer: the duplicity of CA125 measurement. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:335-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368726>.

386. Santillan A, Garg R, Zahurak ML, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005;23:9338-9343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361633>.

387. Wilder JL, Pavlik E, Straughn JM, et al. Clinical implications of a rising serum CA-125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation. *Gynecol Oncol* 2003;89:233-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713985>.

388. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Serum tumor marker CA 125 for monitoring ovarian cancer during follow-up. *Scand J Clin Lab*



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Invest 2002;62:177-188. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12088336>.

389. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol 1996;7:361-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805927>.

390. Bridgewater JA, Nelstrop AE, Rustin GJ, et al. Comparison of standard and CA-125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel. J Clin Oncol 1999;17:501-508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080591>.

391. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. J Clin Oncol 2001;19:4054-4057. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600607>.

392. Fehm T, Heller F, Kramer S, et al. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. Anticancer Res 2005;25:1551-1554. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16033059>.

393. Menzel C, Dobert N, Hamscho N, et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of (18)F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. Strahlenther Onkol 2004;180:497-501. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292970>.

394. Nishimura H, Tashiro M, Hamaguchi K, et al. Significance of the serum CA125 level in recurrent ovarian cancer. Asia Oceania J Obstet Gynaecol 1992;18:37-43. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1320853>.

395. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. Biomed Pharmacother 2004;58:24-38. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739059>.

396. Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, et al. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. Gynecologic Cancer Intergroup. J Natl Cancer Inst 2000;92:1534-1535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995813>.

397. Wang Q, Wu Y, Zhang H, et al. Clinical Value of Serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA Index for Diagnosis of Ovarian Cancer and Prediction of Postoperative Recurrence. Clin Lab 2019;65. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969083>.

398. Shen ZY, Shen AJ, Yang SL, Wu MF. Combination of Sonographic Morphology Score and Tumor Markers for Detecting Postoperative Recurrent Pelvic Ovarian Carcinoma: Compared With MRI Assessment. Ultrasound Q 2019;35:45-53. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30672869>.

399. Lakshmanan M, Kumar V, Chaturvedi A, et al. Role of serum HE4 as a prognostic marker in carcinoma of the ovary. Indian J Cancer 2019;56:216-221. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31389384>.

400. Furrer D, Gregoire J, Turcotte S, et al. Performance of preoperative plasma tumor markers HE4 and CA125 in predicting ovarian cancer mortality in women with epithelial ovarian cancer. PLoS One 2019;14:e0218621. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31220149>.

401. Yuan C, Li R, Yan S, Kong B. Prognostic value of HE4 in patients with ovarian cancer. Clin Chem Lab Med 2018;56:1026-1034. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420303>.

402. Mi D, Zhang Y. Diagnostic and prognostic value of HE4 in female patients with primary peritoneal carcinoma. Int J Biol Markers 2018;1724600818796595. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30238835>.

403. Chudecka-Glaz A, Cymbaluk-Ploska A, Wezowska M, Menkiszak J. Could HE4 level measurements during first-line chemotherapy predict response to treatment among ovarian cancer patients? PLoS One



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

2018;13:e0194270. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584739>.

404. Chen L, Yang X, Abasi X, et al. The diagnostic, prediction of postoperative recurrence and prognostic value of HE4 in epithelial ovarian cancer. J BUON 2018;23:428-432. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29745088>.

405. Cao H, You D, Lan Z, et al. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies. Expert Rev Mol Diagn 2018;18:371-383. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29569984>.

406. Vallius T, Hynnenen J, Auranen A, et al. Postoperative human epididymis protein 4 predicts primary therapy outcome in advanced epithelial ovarian cancer. Tumour Biol 2017;39:1010428317691189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218038>.

407. Capriglione S, Luvero D, Plotti F, et al. Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature. Med Oncol 2017;34:164. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28825178>.

408. Scaletta G, Plotti F, Luvero D, et al. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review. Expert Rev Anticancer Ther 2017;17:827-839. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756722>.

409. Karlsen MA, Fago-Olsen C, Hogdall E, et al. A novel index for preoperative, non-invasive prediction of macro-radical primary surgery in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer-a part of the Danish prospective pelvic mass study. Tumour Biol 2016;37:12619-12626. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27440204>.

410. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, et al. Identification of high-risk patients by human epididymis protein 4 levels during follow-up of ovarian cancer. Oncol Lett 2016;11:3967-3974. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27313725>.

411. Shen Y, Li L. Serum HE4 superior to CA125 in predicting poorer surgical outcome of epithelial ovarian cancer. Tumour Biol 2016;37:14765-14772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27629144>.

412. Nassir M, Guan J, Luketina H, et al. The role of HE4 for prediction of recurrence in epithelial ovarian cancer patients-results from the OVCAD study. Tumour Biol 2016;37:3009-3016. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419591>.

413. Innao P, Pothiswan M, Pengsa P. Does Human Epididymis Protein 4 (HE4) Have a Role in Prediction of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17:4483-4486. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797265>.

414. Vallius T, Hynnenen J, Auranen A, et al. Serum HE4 and CA125 as predictors of response and outcome during neoadjuvant chemotherapy of advanced high-grade serous ovarian cancer. Tumour Biol 2014;35:12389-12395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190018>.

415. Piovano E, Attamante L, Macchi C, et al. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. Int J Gynecol Cancer 2014;24:1359-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054447>.

416. Braicu EI, Chekerov R, Richter R, et al. HE4 expression in plasma correlates with surgical outcome and overall survival in patients with first ovarian cancer relapse. Ann Surg Oncol 2014;21:955-962. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217786>.

417. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? Gynecol Oncol 2013;128:579-583. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220563>.

418. Kong SY, Han MH, Yoo HJ, et al. Serum HE4 level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer. Ann Surg Oncol 2012;19:1707-1712. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833668>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

419. Trudel D, Tetu B, Gregoire J, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer prognosis. *Gynecol Oncol* 2012;127:511-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22967799>.
420. Chudecka-Glaz A, Rzepka-Gorska I, Wojciechowska I. Human epididymal protein 4 (HE4) is a novel biomarker and a promising prognostic factor in ovarian cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012;33:382-390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091895>.
421. Schummer M, Drescher C, Forrest R, et al. Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and Mesothelin by comparison to the established marker CA125. *Gynecol Oncol* 2012;125:65-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155417>.
422. Plotti F, Capriglione S, Terranova C, et al. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer? *Tumour Biol* 2012;33:2117-2123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875782>.
423. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, Jakobsen A. Prognostic impact of prechemotherapy serum levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1040-1047. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21738039>.
424. Paek J, Lee SH, Yim GW, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:338-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683503>.
425. Ferraro S, Robbiano C, Tosca N, et al. Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 in ovarian cancer follow-up. *Clin Biochem* 2018;60:84-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30125544>.
426. Aarenstrup Karlsen M, Hogdall C, Nedergaard L, et al. HE4 as a predictor of adjuvant chemotherapy resistance and survival in patients with epithelial ovarian cancer. *APMIS* 2016;124:1038-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859687>.
427. Kaijser J, Van Belle V, Van Gorp T, et al. Prognostic value of serum HE4 levels and risk of ovarian malignancy algorithm scores at the time of ovarian cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1173-1180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24987915>.
428. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2938-2943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617525>.
429. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372871>.
430. Loh AH, Gee KW, Chua JH. Diagnostic accuracy of preoperative alpha-fetoprotein as an ovarian tumor marker in children and adolescents: not as good as we thought? *Pediatr Surg Int* 2013;29:709-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23653236>.
431. Chow SN, Yang JH, Lin YH, et al. Malignant ovarian germ cell tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:151-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8735296>.
432. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4862-4866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050871>.
433. Gregory JJ, Jr., Finlay JL. Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin: their clinical significance as tumour markers. *Drugs* 1999;57:463-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235686>.
434. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2000;18:832-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673525>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

435. Kawai M, Furuhashi Y, Kano T, et al. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;39:160-166. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699854](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699854).

436. Madenci AL, Vandewalle RJ, Dieffenbach BV, et al. Multicenter pre-operative assessment of pediatric ovarian malignancy. *J Pediatr Surg* 2019;54:1921-1925. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867096>.

437. Capito C, Arnaud A, Hameury F, et al. Dysgerminoma and gonadal dysgenesis: the need for a new diagnosis tree for suspected ovarian tumours. *J Pediatr Urol* 2011;7:367-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402494>.

438. Lim FK, Chanrachakul B, Chong SM, Ratnam SS. Malignant ovarian germ cell tumours: experience in the National University Hospital of Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:657-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9919335>.

439. Heifetz SA, Cushing B, Giller R, et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1115-1124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9737245>.

440. de la Motte Rouge T, Pautier P, Genestie C, et al. Prognostic significance of an early decline in serum alpha-fetoprotein during chemotherapy for ovarian yolk sac tumors. *Gynecol Oncol* 2016;142:452-457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401840>.

441. Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States. *J Clin Oncol* 2015;33:195-201. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452439>.

442. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children

with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000;18:3809-3818. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078494>.

443. Frazier AL, Rumcheva P, Olson T, et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:746-751. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085675>.

444. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1998;16:702-706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469360>.

445. Lopes LF, Macedo CR, Aguiar Sdos S, et al. Lowered Cisplatin Dose and No Bleomycin in the Treatment of Pediatric Germ Cell Tumors: Results of the GCT-99 Protocol From the Brazilian Germ Cell Pediatric Oncology Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2016;34:603-610. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729441>.

446. Mandai M, Konishi I, Koshyama M, et al. Ascitic positive cytology and intraperitoneal metastasis in ovarian dysgerminoma. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22:89-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624900>.

447. Schwartz PE, Morris JM. Serum lactic dehydrogenase: a tumor marker for dysgerminoma. *Obstet Gynecol* 1988;72:511-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3405571>.

448. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:465-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395845>.

449. Pashankar F, Frazier AL, Kralo M, et al. Treatment of refractory germ cell tumors in children with paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin: A report



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

from the Children's Oncology Group AGCT0521 study. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29697191>.

450. Marina NM, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2137-2143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561269>.

451. Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:353-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10454682>.

452. Zhang X, Shen D, Wang Y. Detection of the DICER1 hotspot mutation alongside immunohistochemical analysis may provide a better diagnostic measure for ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Pathol Res Pract* 2018;214:1370-1375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30072170>.

453. Kitamura S, Abiko K, Matsumura N, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective study of 30 cases with respect to the expression of steroid synthesis enzymes. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541629>.

454. Haltia UM, Hallamaa M, Tapper J, et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Mullerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2017;144:83-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871721>.

455. Lim D, Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. *Pathology* 2018;50:178-189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275930>.

456. Rabban JT, Zaloudek CJ. A practical approach to immunohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumours and sex

cord-stromal tumours. *Histopathology* 2013;62:71-88. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240671>.

457. Kondi-Pafiti A, Grapsa D, Kairi-Vassilatou E, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 21 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31:94-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20349790>.

458. Koulouris CR, Penson RT. Ovarian stromal and germ cell tumors. *Semin Oncol* 2009;36:126-136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332247>.

459. Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumour of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2008;20:560-564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106661>.

460. McCluggage WG, Young RH. Ovarian sertoli-leydig cell tumors with pseudoendometrioid tubules (pseudoendometrioid sertoli-leydig cell tumors). *Am J Surg Pathol* 2007;31:592-597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414107>.

461. McCluggage WG, Young RH. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:3-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16512597>.

462. Farkkila A, Koskela S, Bryk S, et al. The clinical utility of serum anti-Mullerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors--A comparative study with inhibin B. *Int J Cancer* 2015;137:1661-1671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25808251>.

463. Brown J, Brady WE, Schink J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors: results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 2014;120:344-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166194>.

464. Kottarakathil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent advances in granulosa cell tumor ovary: a review. *Indian J Surg Oncol* 2013;4:37-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24426698>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

465. Lyubimova NV, Beyshembaev AM, Kushlinskiy DN, et al. Granulosa cell tumors of the ovary and inhibin B. *Bull Exp Biol Med* 2011;150:635-638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235403>.
466. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007;105:365-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306349>.
467. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637488>.
468. Burton ER, Brady M, Homesley HD, et al. A phase II study of paclitaxel for the treatment of ovarian stromal tumors: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2016;140:48-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26616224>.
469. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882434>.
470. Brown J, Friedlander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S48-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341580>.
471. Nolen BM, Lokshin AE. Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees. *Future Oncol* 2012;8:55-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149035>.
472. Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, et al. Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish 'MALOVA'ovarian cancer study. *Pathology* 2008;40:487-492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18604735>.
473. Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K, et al. Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 1996;62:67-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690294>.
474. Tholander B, Taube A, Lindgren A, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma: influence of histological type, grade of differentiation, and clinical stage of disease. *Gynecol Oncol* 1990;39:26-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227570>.
475. Tholander B, Taube A, Lindgren A, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase, in patients with ovarian carcinoma, borderline tumors, or benign adnexal masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1990;39:16-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227569>.
476. Lenehan PM, Dembo AJ, Miceli PN, et al. Clinical correlations of carcinoembryonic antigen in post-operative patients with epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 1986;7:389-405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3576083>.
477. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. Combined evaluation of some tumor associated antigens in the monitoring of integrated surgical and chemotherapeutic treatment of epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1986;7:200-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3465535>.
478. Buamah PK, Rake MO, Drake SR, Skillen AW. Serum CA 12-5 concentrations and CA 12-5/CEA ratios in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1990;44:97-99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2355747>.
479. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumour Biol* 1992;13:18-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1589694>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

480. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol* 2016;143:3-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650684>.
481. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:249-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26002111>.
482. Onda T, Satoh T, Saito T, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer* 2016;64:22-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27323348>.
483. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818904>.
484. Casper S, van Nagell JR, Jr., Powell DF, et al. Immunohistochemical localization of tumor markers in epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:154-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6202143>.
485. Song T, Lee DH, Jung YW, et al. Elevated Preoperative CA125 or CA19-9 in Borderline Ovarian Tumors: Could It Be Suggestive of Advanced Stage or a Poor Prognosis? *Gynecol Obstet Invest* 2018;83:45-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28571024>.
486. Tanaka YO, Okada S, Satoh T, et al. Differentiation of epithelial ovarian cancer subtypes by use of imaging and clinical data: a detailed analysis. *Cancer Imaging* 2016;16:3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873307>.
487. Cho HY, Kyung MS. Serum CA19-9 as a predictor of malignancy in primary ovarian mucinous tumors: a matched case-control study. *Med Sci Monit* 2014;20:1334-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073801>.
488. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2000;78:16-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873403>.
489. Kudoh K, Kikuchi Y, Kita T, et al. Preoperative determination of several serum tumor markers in patients with primary epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:52-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9852392>.
490. Kelly PJ, Archbold P, Price JH, et al. Serum CA19.9 levels are commonly elevated in primary ovarian mucinous tumours but cannot be used to predict the histological subtype. *J Clin Pathol* 2010;63:169-173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154039>.
491. Santotoribio JD, Garcia-de la Torre A, Canavate-Solano C, et al. Cancer antigens 19.9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37:26-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048105>.
492. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992;44:147-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312052>.
493. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. Correlation of CA125 and CA19-9 serum levels with clinical course and second-look findings in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987;28:278-283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3479380>.
494. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1544592>.

495. Uccella S, Mele MC, Quagliazi L, et al. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: Correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol Oncol* 2018;149:263-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550182>.

496. Feng Z, Wen H, Ju X, et al. The preoperative prognostic nutritional index is a predictive and prognostic factor of high-grade serous ovarian cancer. *BMC Cancer* 2018;18:883. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30200903>.

497. Conrad LB, Awdeh H, Acosta-Torres S, et al. Pre-operative core muscle index in combination with hypoalbuminemia is associated with poor prognosis in advanced ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2018;117:1020-1028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29409111>.

498. Kumar A, Torres ML, Cliby WA, et al. Inflammatory and Nutritional Serum Markers as Predictors of Peri-operative Morbidity and Survival in Ovarian Cancer. *Anticancer Res* 2017;37:3673-3677. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28668859>.

499. Langstraat C, Cliby WA. Considerations in the surgical management of ovarian cancer in the elderly. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:12-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197271>.

500. Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, Manahan KJ. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:128-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466363>.

501. Alphs HH, Zahurak ML, Bristow RE, Diaz-Montes TP. Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1048-1053. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876237>.

502. Gupta D, Lis CG, Vashi PG, Lammersfeld CA. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2010;18:373-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484479>.

503. Laky B, Janda M, Bauer J, et al. Malnutrition among gynaecological cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:642-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021596>.

504. Santoso JT, Cannada T, O'Farrel B, et al. Subjective versus objective nutritional assessment study in women with gynecological cancer: a prospective cohort trial. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:220-223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086719>.

505. Fuchs-Tarlovsky V, Alvarez-Altamirano K, Turquie-Sacal D, et al. Nutritional status and body composition are already affected before oncology treatment in ovarian cancer. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22:426-430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945413>.

506. Torres ML, Hartmann LC, Cliby WA, et al. Nutritional status, CT body composition measures and survival in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:548-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523419>.

507. Yim GW, Eoh KJ, Kim SW, et al. Malnutrition Identified by the Nutritional Risk Index and Poor Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *Nutr Cancer* 2016;68:772-779. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044606>.

508. Kathiresan AS, Brookfield KF, Schuman SI, Lucci JA, 3rd. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:445-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803205>.

509. Rinninella E, Fagotti A, Cintoni M, et al. Skeletal muscle mass as a prognostic indicator of outcomes in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:654-663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32241875>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

510. Purcell SA, Elliott SA, Kroenke CH, et al. Impact of Body Weight and Body Composition on Ovarian Cancer Prognosis. *Curr Oncol Rep* 2016;18:8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769113>.
511. Nordhausen K, Solass W, Demtroeder C, et al. Cachexia-anorexia syndrome in patients with peritoneal metastasis: an observational study. *Pleura Peritoneum* 2016;1:57-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911608>.
512. Mardas M, Jamka M, Madry R, et al. Dietary habits changes and quality of life in patients undergoing chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2015;23:1015-1023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270849>.
513. Aust S, Knogler T, Pils D, et al. Skeletal Muscle Depletion and Markers for Cancer Cachexia Are Strong Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. *PLoS One* 2015;10:e0140403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457674>.
514. Asher V, Lee J, Bali A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. *Med Oncol* 2012;29:2005-2009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735143>.
515. Miao Y, Li S, Yan Q, et al. Prognostic Significance of Preoperative Prognostic Nutritional Index in Epithelial Ovarian Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy. *Oncol Res Treat* 2016;39:712-719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27855385>.
516. Dai Y, Liu M, Lei L, Lu S. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32957308>.
517. Santoso JT, Canada T, Latson B, et al. Prognostic nutritional index in relation to hospital stay in women with gynecologic cancer. *Obstet Gynecol* 2000;95:844-846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831978>.
518. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, et al. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgement and objective measurements. *N Engl J Med* 1982;306:969-972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6801515>.
519. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:779-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12122555>.
520. Hirsch S, de Obaldia N, Petermann M, et al. Subjective global assessment of nutritional status: further validation. *Nutrition* 1991;7:35-37; discussion 37-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1802183>.
521. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984;85:1001-1005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6438478>.
522. Chantragawee C, Achariyapota V. Utilization of a Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment in Detecting a Malnourished Status in Gynecologic Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:4401-4404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797251>.
523. Komura N, Mabuchi S, Yokoi E, et al. Prognostic significance of the pretreatment prognostic nutritional index in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget* 2019;10:3605-3613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31217896>.
524. Aletti GD, Garbi A, Messori P, et al. Multidisciplinary approach in the management of advanced ovarian cancer patients: A personalized approach. Results from a specialized ovarian cancer unit. *Gynecol Oncol* 2017;144:468-473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117100>.
525. Urbano-Ruiz A, Soares JM, Jr., da Motta EV, et al. When to perform palliative surgery in the treatment of ovarian cancer: a brief review. *Eur J*



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Gynaecol Oncol 2013;34:532-534. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24601045>.

526. Schorge JO, Bradford LS, Del Carmen MG. Primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: Is it the past, present, or future? Clin Adv Hematol Oncol 2011;9:912-918. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252659>.

527. Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S14-19. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341574>.

528. Tewari KS, Java JJ, Eskander RN, et al. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. Ann Oncol 2016;27:114-121. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487588>.

529. Timmermans M, van der Aa MA, Lalising RI, et al. Interval between debulking surgery and adjuvant chemotherapy is associated with overall survival in patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2018;150:446-450. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30001834>.

530. Wilailak S, Chan KK, Chen CA, et al. Distinguishing benign from malignant pelvic mass utilizing an algorithm with HE4, menopausal status, and ultrasound findings. J Gynecol Oncol 2015;26:46-53. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25310857>.

531. Nohuz E, De Simone L, Chene G. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2019;48:103-107. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29709594>.

532. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study.

BMJ 2014;349:g5920. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320247>.

533. Al-Asadi JN, Al-Maliki SK, Al-Dahhhan F, et al. The accuracy of risk malignancy index in prediction of malignancy in women with adnexal mass in Basrah, Iraq. Niger J Clin Pract 2018;21:1254-1259. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30297555>.

534. Dora SK, Dandapat AB, Pande B, Hota JP. A prospective study to evaluate the risk malignancy index and its diagnostic implication in patients with suspected ovarian mass. J Ovarian Res 2017;10:55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806987>.

535. Abdulrahman GO, Jr., McKnight L, Lutchman Singh K. The risk of malignancy index (RMI) in women with adnexal masses in Wales. Taiwan J Obstet Gynecol 2014;53:376-381. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286794>.

536. Karlsen MA, Sandhu N, Hogdall C, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2012;127:379-383. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835718>.

537. Hakansson F, Hogdall EV, Nedergaard L, et al. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with a pelvic mass. Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:496-502. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22229703>.

538. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, et al. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;144:163-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327881>.

539. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. Obstet Gynecol 1999;93:448-452. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10074998>.



540. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME, et al. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007;110:841-848. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906018>.

541. Whitney CW, Spires N. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.

542. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology), 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.

543. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-182. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11213094>.

544. Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. *Adv Anat Pathol* 2007;14:149-177. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452813>.

545. Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:281-292. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12604884>.

546. Kim KA, Park CM, Lee JH, et al. Benign ovarian tumors with solid and cystic components that mimic malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1259-1265. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15100129>.

547. Amin M, Greene F, Edge S. AJCC Staging Manual, 8th edition: Springer International Publishing; 2017:1-1024.

548. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:695-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26894303>.

549. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420-432. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716157>.

550. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.

551. Kobel M, Kaloger SE, Huntsman DG, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:203-211. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20407318>.

552. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:41-44. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668549>.

553. Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. *Exp Mol Pathol* 2013;95:235-241. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965232>.

554. Vereczkey I, Serester O, Dobos J, et al. Molecular characterization of 103 ovarian serous and mucinous tumors. *Pathol Oncol Res* 2011;17:551-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136228>.

555. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, et al. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:133-140. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518912>.



556. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:839-842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082067>.
557. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219974>.
558. Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009;16:267-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700937>.
559. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1168-1174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667538>.
560. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004;28:496-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15087669>.
561. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. *Oncogene* 2005;24:1053-1065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558012>.
562. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 2015;28:1101-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089092>.
563. Jin Z, Ogata S, Tamura G, et al. Carcinosarcomas (malignant müllerian mixed tumors) of the uterus and ovary: a genetic study with special reference to histogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:368-373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501818>.
564. Kounelis S, Jones MW, Papadaki H, et al. Carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. *Hum Pathol* 1998;29:82-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445138>.
565. Menon S, Deodhar K, Rekhi B, et al. Clinico-pathological spectrum of primary ovarian malignant mixed müllerian tumors (OMMMT) from a tertiary cancer institute: A series of 27 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2013;56:365-371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441223>.
566. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S55-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341582>.
567. Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma. *Nat Commun* 2019;10:4965. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31672974>.
568. Pang A, Carbini M, Moreira AL, Maki RG. Carcinosarcomas and Related Cancers: Tumors Caught in the Act of Epithelial-Mesenchymal Transition. *J Clin Oncol* 2018;36:210-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29220296>.
569. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1996;20:277-285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772780>.
570. Zhao S, Bellone S, Lopez S, et al. Mutational landscape of uterine and ovarian carcinosarcomas implicates histone genes in epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:12238-12243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27791010>.
571. Assem H, Rambau PF, Lee S, et al. High-grade Endometrioid Carcinoma of the Ovary: A Clinicopathologic Study of 30 Cases. *Am J*



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Surg Pathol 2018;42:534-544. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29309296>.

572. Madore J, Ren F, Filali-Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. *J Pathol* 2010;220:392-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19967725>.

573. Yamashita Y, Nagasaka T, Naiki-Ito A, et al. Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2015;28:111-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721826>.

574. Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. A national population-based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. *Virchows Arch* 2015;467:79-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894432>.

575. McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. *Histopathology* 2005;47:231-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115224>.

576. de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1160-1165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823050>.

577. Strickland S, Wasserman JK, Giassi A, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: the added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:191-208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535987>.

578. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:945-952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683400>.

579. Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341587>.

580. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>.

581. Erickson BK, Martin JY, Shah MM, et al. Reasons for failure to deliver National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-adherent care in the treatment of epithelial ovarian cancer at an NCCN cancer center. *Gynecol Oncol* 2014;133:142-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24517876>.

582. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, et al. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J Am Coll Surg* 2015;220:940-950. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840536>.

583. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer* 2013;49:3191-3201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850170>.

584. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:3468-3493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32790492>.

585. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35:96-112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034065>.

586. Hay CM, Lefkowitz C, Crowley-Matoka M, et al. Strategies for introducing outpatient specialty palliative care in gynecologic oncology. *J*



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Oncol Pract 2017;13:e712-e720. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28763259>.

587. Cliby WA, Powell MA, Al-Hammadi N, et al. Ovarian cancer in the United States: contemporary patterns of care associated with improved survival. Gynecol Oncol 2015;136:11-17. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449311>.

588. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2012;26:93-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244664>.

589. Whitney CW, Spires N. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2009.

590. Ulrich U, Paulus W, Schneider A, Keckstein J. Laparoscopic surgery for complex ovarian masses. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000;7:373-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924632>.

591. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1614-1619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15902166>.

592. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:2012-2019. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437497>.

593. Park JY, Bae J, Lim MC, et al. Laparoscopic and laparatomic staging in stage I epithelial ovarian cancer: a comparison of feasibility and safety. Int J Gynecol Cancer 2008;18:1202-1209. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284455>.

594. Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD005344. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843688>.

595. Colomer AT, Jimenez AM, Bover Barcelo MI. Laparoscopic treatment and staging of early ovarian cancer. J Minim Invasive Gynecol 2008;15:414-419. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539090>.

596. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, et al. Should adnexal mass size influence surgical approach? A series of 186 laparoscopically managed large adnexal masses. BJOG 2008;115:1020-1027. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18651883>.

597. Nezhat FR, DeNoble SM, Liu CS, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging and debulking of apparent advanced stage ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. JSLS 2010;14:155-168. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932362>.

598. Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C, et al. Surgical management of a suspicious adnexal mass: a systematic review. Gynecol Oncol 2012;126:149-156. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522189>.

599. Brockbank EC, Harry V, Kolomainen D, et al. Laparoscopic staging for apparent early stage ovarian or fallopian tube cancer. First case series from a UK cancer centre and systematic literature review. Eur J Surg Oncol 2013;39:912-917. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721765>.

600. Park HJ, Kim DW, Yim GW, et al. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2013;209:58 e51-58. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583213>.

601. Gouy S, Belghiti J, Uzan C, et al. Accuracy and reproducibility of the peritoneal cancer index in advanced ovarian cancer during laparoscopy and laparotomy. Int J Gynecol Cancer 2013;23:1699-1703. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100589>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

602. Fanning J, Kesterson J, Benton A, et al. Laparoscopy-assisted supracervical hysterectomy for ovarian cancer: cervical recurrence. JSLS 2014;18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392621>.
603. Favero G, Macerox N, Pfiffer T, et al. Oncologic concerns regarding laparoscopic cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Oncology 2015;89:159-166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25968072>.
604. Lu Q, Qu H, Liu C, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of apparent early ovarian cancer: 13-year experience. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196468>.
605. Li T, Tan J, Cohen P. A novel surgical technique for the large ovarian cystic mass - combined mini-laparotomy and laparoscopy. Eur J Gynaecol Oncol 2016;37:766-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29943917>.
606. Gueli Alletti S, Petrillo M, Vizzielli G, et al. Minimally invasive versus standard laparotomic interval debulking surgery in ovarian neoplasm: A single-institution retrospective case-control study. Gynecol Oncol 2016;143:516-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27769526>.
607. Gueli Alletti S, Bottoni C, Fanfani F, et al. Minimally invasive interval debulking surgery in ovarian neoplasm (MISSION trial-NCT02324595): a feasibility study. Am J Obstet Gynecol 2016;214:503 e501-503 e506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26529370>.
608. Gallotta V, Ghezzi F, Vizza E, et al. Laparoscopic management of ovarian cancer patients with localized carcinomatosis and lymph node metastases: results of a retrospective multi-institutional series. J Minim Invasive Gynecol 2016;23:590-596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872630>.
609. Tozzi R, Gubbala K, Majd HS, Campanile RG. Interval laparoscopic en-bloc resection of the pelvis (L-EnBRP) in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer: description of the technique and surgical outcomes. Gynecol Oncol 2016;142:477-483. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27450637>.
610. Bogani G, Borghi C, Ditto A, et al. Impact of surgical route in influencing the risk of lymphatic complications after ovarian cancer staging. J Minim Invasive Gynecol 2017;24:739-746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347880>.
611. Bogani G, Borghi C, Leone Roberti Maggiore U, et al. Minimally invasive surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2017;24:552-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223182>.
612. Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, et al. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 2017;216:50 e51-50 e12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567562>.
613. Gallotta V, Cicero C, Conte C, et al. Robotic versus laparoscopic staging for early ovarian cancer: a case-matched control study. J Minim Invasive Gynecol 2017;24:293-298. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856387>.
614. Ditto A, Bogani G, Martinelli F, et al. Minimally invasive surgical staging for ovarian carcinoma: a propensity-matched comparison with traditional open surgery. J Minim Invasive Gynecol 2017;24:98-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27702704>.
615. Radosa JC, Radosa MP, Schweitzer PA, et al. Report of the survey on current opinions and practice of German Society for Gynecologic Endoscopy (AGE) members regarding the laparoscopic treatment of ovarian malignancies. Arch Gynecol Obstet 2018;297:1255-1264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520665>.
616. Ceccaroni M, Roviglione G, Bruni F, et al. Laparoscopy for primary cytoreduction with multivisceral resections in advanced ovarian cancer: prospective validation. "The times they are a-changin"? Surg Endosc 2018;32:2026-2037. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29052073>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

617. Jochum F, Vermel M, Faller E, et al. Three and five-year mortality in ovarian cancer after minimally invasive compared to open surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32759715>.
618. Gueli Alletti S, Capozzi VA, Rosati A, et al. Laparoscopy vs. laparotomy for advanced ovarian cancer: a systematic review of the literature. *Minerva Med* 2019;110:341-357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31124636>.
619. Cardenas-Goicoechea J, Wang Y, McGorray S, et al. Minimally invasive interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg* 2019;13:23-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29992404>.
620. Behbehani S, Suarez-Salvador E, Buras M, et al. Mortality rates in laparoscopic and robotic gynecologic oncology surgery: a systemic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26:1253-1267 e1254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31279137>.
621. Lecuru F, Desfeux P, Camatte S, et al. Impact of initial surgical access on staging and survival of patients with stage I ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:87-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445616>.
622. Bogani G, Cromi A, Serati M, et al. Laparoscopic and open abdominal staging for early-stage ovarian cancer: our experience, systematic review, and meta-analysis of comparative studies. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1241-1249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054448>.
623. Gallotta V, Fagotti A, Fanfani F, et al. Laparoscopic surgical management of localized recurrent ovarian cancer: a single-institution experience. *Surg Endosc* 2014;28:1808-1815. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414460>.
624. Minig L, Saadi J, Patrono MG, et al. Laparoscopic surgical staging in women with early stage epithelial ovarian cancer performed by recently certified gynecologic oncologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;201:94-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27086268>.
625. Xiong W, Cao LL, Jiang LP, et al. [Clinical comparative analysis of comprehensive laparoscopic and laparotomic staging of early-stage epithelial ovarian cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2017;52:103-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28253573>.
626. Liu CS, Nagarsheth NP, Nezhat FR. Laparoscopy and ovarian cancer: a paradigm change in the management of ovarian cancer? *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:250-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321390>.
627. Mori KM, Neubauer NL. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:312982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997959>.
628. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:642 e641-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801470>.
629. Fagotti A, Fanfani F, Vizzielli G, et al. Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery? *Gynecol Oncol* 2010;116:72-77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846211>.
630. Rutten MJ, Gaarenstroom KN, Van Gorp T, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa-trial): a multicentre randomized controlled study. *BMC Cancer* 2012;12:31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264278>.
631. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecol Oncol* 2013;131:341-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938372>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

632. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:462 e461-462 e411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891632>.
633. Vizzielli G, Costantini B, Tortorella L, et al. Influence of intraperitoneal dissemination assessed by laparoscopy on prognosis of advanced ovarian cancer: an exploratory analysis of a single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3970-3977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849521>.
634. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35:613-621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029317>.
635. Tomar TS, Nair RP, Sambasivan S, et al. Role of laparoscopy in predicting surgical outcomes in patients undergoing interval cytoreduction surgery for advanced ovarian carcinoma: A prospective validation study. *Indian J Cancer* 2017;54:550-555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29798957>.
636. van de Vrie R, van Meurs HS, Rutten MJ, et al. Cost-effectiveness of laparoscopy as diagnostic tool before primary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:449-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28645428>.
637. Fleming ND, Nick AM, Coleman RL, et al. Laparoscopic surgical algorithm to triage the timing of tumor reductive surgery in advanced ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2018;132:545-554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30095787>.
638. Greggi S, Falcone F, Scaffa C, et al. Evaluation of surgical resection in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: laparoscopic assessment. A European Network of Gynaecological Oncology Trial (ENGOT) group survey. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:819-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32354792>.
639. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 2016;59:22-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26998845>.
640. Liu EL, Mi RR, Wang DH, et al. Application of combined intraperitoneal and intravenous neoadjuvant chemotherapy in senile patients with advanced ovarian cancer and massive ascites. *Eur J Gynaecol Oncol* 2017;38:209-213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29953782>.
641. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2018;378:400-401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29365297>.
642. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994-2001. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29620997>.
643. Schuring AN, Fehm T, Behringer K, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:241-255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177593>.
644. Liu D, Cai J, Gao A, et al. Fertility sparing surgery vs radical surgery for epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of overall survival and disease-free survival. *BMC Cancer* 2020;20:320. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293358>.
645. Nasioudis D, Mulugeta-Gordon L, McMinn E, et al. Fertility sparing surgery for patients with FIGO stage I clear cell ovarian carcinoma: a database analysis and systematic review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1372-1377. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32847998>.
646. Yoshihara M, Kajiyama H, Tamauchi S, et al. Prognostic factors and effects of fertility-sparing surgery in women of reproductive age with



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

ovarian clear-cell carcinoma: a propensity score analysis. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e102. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31576693>.

647. Kajiyama H, Yoshihara M, Tamauchi S, et al. Fertility-Sparing surgery for young women with ovarian endometrioid carcinoma: a multicenteric comparative study using inverse probability of treatment weighting. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* X 2019;4:100071. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31517302>.

648. Hedback NE, Karlsen MA, Hogdall CK, Rosendahl M. Survival of selected patients with ovarian cancer treated with fertility-sparing surgery. *Reprod Biomed Online* 2018;37:71-76. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29685481>.

649. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, et al. Could fertility-sparing surgery be considered for women with early stage ovarian clear cell carcinoma? *J Gynecol Oncol* 2017;28:e71. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758377>.

650. Melamed A, Rizzo AE, Nitecki R, et al. All-cause mortality after fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2017;130:71-79. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28594773>.

651. Jiang X, Yang J, Yu M, et al. Oncofertility in patients with stage I epithelial ovarian cancer: fertility-sparing surgery in young women of reproductive age. *World J Surg Oncol* 2017;15:154. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806962>.

652. Fruscio R, Ceppi L, Corso S, et al. Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2016;115:641-648. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27537385>.

653. Crafton SM, Cohn DE, Llamocca EN, et al. Fertility-sparing surgery and survival among reproductive-age women with epithelial ovarian cancer in 2 cancer registries. *Cancer* 2020;126:1217-1224. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31774553>.

654. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol* 2009;113:75-82. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171373>.

655. Song T, Choi CH, Park HS, et al. Fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: oncologic safety and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:640-646. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543929>.

656. Sun H, Chen X, Zhu T, et al. Age-dependent difference in impact of fertility preserving surgery on disease-specific survival in women with stage I borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2018;11:54. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29958541>.

657. Johansen G, Dahm-Kahler P, Staf C, et al. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population-based study. *Fertil Steril* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32977941>.

658. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007;104:396-400. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030354>.

659. Lee IH, Choi CH, Hong DG, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol* 2011;22:188-195. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998762>.

660. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer* 2013;109:29-34. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756859>.

661. Neeyalavira V, Suprasert P. Outcomes of malignant ovarian germ-cell tumors treated in Chiang Mai University Hospital over a nine year



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

period. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:4909-4913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998562>.

662. Shim SH, Lee SJ, Kim DY, et al. A long-term follow-up study of 91 cases with ovarian granulosa cell tumors. Anticancer Res 2014;34:1001-1010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511046>.

663. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, et al. Management and prognosis of ovarian yolk sac tumors; an analysis of the National Cancer Data Base. Gynecol Oncol 2017;147:296-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803748>.

664. Turkmen O, Karalok A, Basaran D, et al. Fertility-sparing surgery should be the standard treatment in patients with malignant ovarian germ cell tumors. J Adolesc Young Adult Oncol 2017;6:270-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28085535>.

665. Bergamini A, Ferrandina G, Candiani M, et al. Laparoscopic surgery in the treatment of stage I adult granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study. Eur J Surg Oncol 2018;44:766-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29576462>.

666. Bergamini A, Cormio G, Ferrandina G, et al. Conservative surgery in stage I adult type granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study. Gynecol Oncol 2019;154:323-327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189500>.

667. Wang D, Cao D, Jia C, et al. Analysis of oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery in apparent stage I adult ovarian granulosa cell tumors. Gynecol Oncol 2018;151:275-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219238>.

668. Boyraz G, Durmus Y, Cicin I, et al. Prognostic factors and oncological outcomes of ovarian yolk sac tumors: a retrospective multicentric analysis of 99 cases. Arch Gynecol Obstet 2019;300:175-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982145>.

669. Hu T, Fang Y, Sun Q, et al. Clinical management of malignant ovarian germ cell tumors: a 26-year experience in a tertiary care

institution. Surg Oncol 2019;31:8-13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446304>.

670. Yang ZJ, Liu ZC, Wei RJ, Li L. An analysis of prognostic factors in patients with ovarian malignant germ cell tumors who are treated with fertility-preserving surgery. Gynecol Obstet Invest 2016;81:1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25967958>.

671. Nasioudis D, Mastroyannis SA, Latif NA, Ko EM. Trends in the surgical management of malignant ovarian germcell tumors. Gynecol Oncol 2020;157:89-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32008791>.

672. Yang ZJ, Wei RJ, Li L. [Prognostic factors analysis in patients with ovarian malignant germ cell tumor treated with fertility-preserving surgery]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2012;47:898-904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23324188>.

673. Chan JK, Tewari KS, Waller S, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors. J Surg Oncol 2008;98:111-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563734>.

674. Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, et al. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1199-1204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823055>.

675. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. Gynecol Oncol 2002;87:1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468335>.

676. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. J Clin Oncol 2007;25:2873-2883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617518>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

677. Wright JD, Shah M, Mathew L, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2009;115:4118-4126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670446>.
678. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010;28:1727-1732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194858>.
679. Gershenson DM. Treatment of ovarian cancer in young women. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:65-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343230>.
680. Stier EA, Barakat RR, Curtin JP, et al. Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1996;87:737-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677077>.
681. Soper JT, Johnson P, Johnson V, et al. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992;80:949-953. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1333065>.
682. Schreuder HW, Pattij TO, Zweemer RP, et al. Increasing experience in laparoscopic staging of early ovarian cancer. *Gynecol Surg* 2012;9:89-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408578>.
683. Hengeveld EM, Zusterzeel PLM, Lajer H, et al. The value of surgical staging in patients with apparent early stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;154:308-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31230820>.
684. Babayeva A, Braicu EI, Grabowski JP, et al. Clinical outcome after completion surgery in patients with ovarian cancer: the charite experience. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1491-1497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30095708>.
685. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004;39:424-429; discussion 424-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017564>.
686. Mangili G, Sigismonti C, Lorusso D, et al. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): the MITO-9 study. *Ann Oncol* 2017;28:333-338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803008>.
687. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Significance of the complete surgical staging of stage I malignant ovarian germ cell tumors. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2982-2987. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27112586>.
688. Wang D, Zhu S, Jia C, et al. Role of staging surgery and adjuvant chemotherapy in adult patients with apparent stage I pure immature ovarian teratoma after fertility-sparing surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:664-669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179695>.
689. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870167>.
690. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1083-1090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890277>.
691. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-1244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189349>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

692. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol* 2012;125:483-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366151>.
693. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833960>.
694. Schorge JO, Garrett LA, Goodman A. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: quo vadis? *Oncology (Williston Park)* 2011;25:928-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010391>.
695. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009;114:26-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395008>.
696. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937969>.
697. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:77-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394043>.
698. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:276-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063020>.
699. Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol* 2015;33:4138-4144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417001>.
700. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:666-682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353976>.
701. Barton DL, Loprinzi C, Gostout B. Current management of menopausal symptoms in cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:67-72, 74; discussion 75-66, 79-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11831612>.
702. Jenkins MR, Sikora AL. Update on nonhormonal approaches to menopausal management. *Cleve Clin J Med* 2008;75 Suppl 4:S17-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697262>.
703. Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 1999;86:1013-1018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491528>.
704. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ* 1991;302:259-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1998789>.
705. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940979>.
706. Chiyoda T, Sakurai M, Satoh T, et al. Lymphadenectomy for primary ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2020;31:e67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32808497>.
707. Gu HF, Zhou Y, Li YX, et al. [Prognostic significance of systematic retroperitoneal lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer: a Meta-analysis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016;96:3020-3025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27760666>.
708. Ditto A, Martinelli F, Reato C, et al. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

study. Ann Surg Oncol 2012;19:3849-3855. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22707110>.

709. Svolgaard O, Lidegaard O, Nielsen ML, et al. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 2014;93:256-260. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447203>.

710. Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, et al. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. Int J Clin Oncol 2013;18:1107-1113. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073623>.

711. Lago V, Minig L, Fotopoulos C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: a comprehensive review. Int J Gynecol Cancer 2016;26:1407-1414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465900>.

712. Desteli GA, Gultekin M, Usubutun A, et al. Lymph node metastasis in grossly apparent clinical stage Ia epithelial ovarian cancer: Hacettepe experience and review of literature. World J Surg Oncol 2010;8:106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114870>.

713. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. Gynecol Oncol 1995;56:328-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7705665>.

714. Scarabelli C, Gallo A, Visentin MC, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients with no residual intraperitoneal disease. Int J Gynecol Cancer 1997;7:18-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12795800>.

715. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:560-566. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840878>.

716. Dell' Anna T, Signorelli M, Benedetti-Panici P, et al. Systematic lymphadenectomy in ovarian cancer at second-look surgery: a randomised clinical trial. Br J Cancer 2012;107:785-792. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864456>.

717. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Engl J Med 2019;380:822-832. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30811909>.

718. du Bois A, Reuss A, Harter P, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. J Clin Oncol 2010;28:1733-1739. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194855>.

719. Kim HS, Ju W, Jee BC, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2010;20:520-528. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686371>.

720. Zhou J, Shan G, Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Jpn J Clin Oncol 2016;46:718-726. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272175>.

721. Aletti GD, Powless C, Bakkum-Gamez J, et al. Pattern of retroperitoneal dissemination of primary peritoneum cancer: basis for rational use of lymphadenectomy. Gynecol Oncol 2009;114:32-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361840>.

722. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). Gynecol Oncol 2007;106:69-74. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397910>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

723. Gourley C, Walker JL, Mackay HJ. Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016;35:143-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249695>.
724. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006;354:34-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394300>.
725. Cheng A, Li M, Kanis MJ, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. Gynecol Oncol 2017;144:215-222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27889016>.
726. Feigenberg T, Covens A, Ghorab Z, et al. Is routine appendectomy at the time of primary surgery for mucinous ovarian neoplasms beneficial? Int J Gynecol Cancer 2013;23:1205-1209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835504>.
727. Lin JE, Seo S, Kushner DM, Rose SL. The role of appendectomy for mucinous ovarian neoplasms. Am J Obstet Gynecol 2013;208:46 e41-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117124>.
728. Winter WE, 3rd, Kucera PR, Rodgers W, et al. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. Obstet Gynecol 2002;100:671-676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383532>.
729. Jung HJ, Park JY, Kim DY, et al. Low value of staging in detecting extraovarian occult metastasis in mucinous borderline ovarian tumors. Int J Gynecol Cancer 2020;30:1780-1783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32928923>.
730. Qian XQ, Hua XP, Wu JH, et al. Clinical Predictors of Recurrence and Prognostic Value of Lymph Node Involvement in the Serous Borderline Ovarian Tumor. Int J Gynecol Cancer 2018;28:279-284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194193>.
731. Lou T, Yuan F, Feng Y, et al. The safety of fertility and ipsilateral ovary procedures for borderline ovarian tumors. Oncotarget 2017;8:115718-115729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29383195>.
732. Chen X, Fang C, Zhu T, et al. Identification of factors that impact recurrence in patients with borderline ovarian tumors. J Ovarian Res 2017;10:23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376898>.
733. Ureyen I, Karalok A, Tasci T, et al. The Factors Predicting Recurrence in Patients With Serous Borderline Ovarian Tumor. Int J Gynecol Cancer 2016;26:66-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26512785>.
734. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, et al. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. Cancer 2004;100:1145-1151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15022280>.
735. Bourdel N, Huchon C, Abdel WC, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2020;101966. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33144266>.
736. Trillsch F, Mahner S, Vettorazzi E, et al. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): a subanalysis of the AGO ROBOT study. Br J Cancer 2015;112:660-666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25562434>.
737. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. Eur J Cancer 2013;49:1905-1914. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490647>.
738. Querleu D, Papageorgiou T, Lambaudie E, et al. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours: results of 30 cases initially presumed as stage IA borderline ovarian tumours. BJOG 2003;110:201-204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12618166>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

739. Camatte S, Morice P, Thoury A, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer* 2004;40:1842-1849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288285>.
740. Kristensen GS, Schleidemann D, Mogensen O, Jochumsen KM. The value of random biopsies, omentectomy, and hysterectomy in operations for borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:874-879. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844221>.
741. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, et al. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999;85:905-911. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091769>.
742. Gungorduk K, Asicioglu O, Braicu EI, et al. The Impact of Surgical Staging on the Prognosis of Mucinous Borderline Tumors of the Ovaries: A Multicenter Study. *Anticancer Res* 2017;37:5609-5616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28982877>.
743. Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, et al. New Pointers for Surgical Staging of Borderline Ovarian Tumors. *Ann Surg Oncol* 2016;23:443-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26442919>.
744. Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S, National Israel Ovarian Cancer G. The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2012;125:372-375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366596>.
745. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021-1027. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2181310>.
746. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588360>.
747. Hogberg T, Glimelius B, Nygren P, Care SB-gSCoTAiH. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol* 2001;40:340-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441940>.
748. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995;6:887-893. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624291>.
749. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529343>.
750. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529344>.
751. Trope C, Kaern J, Hogberg T, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000;11:281-288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811493>.
752. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-2505. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345884>.
753. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

2019;381:2416-2428. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31851799>.

754. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391-2402. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562799>.

755. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2403-2415. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562800>.

756. Fehr MK, Welter J, Sell W, et al. Sensor-controlled scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia in female cancer patients. *Curr Oncol* 2016;23:e576-e582. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28050147>.

757. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:396-405. Available at:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582486](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582486).

758. Clamp AR, James EC, McNeish IA, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:2084-2095. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31791688>.

759. Blagden SP, Cook AD, Poole C, et al. Weekly platinum-based chemotherapy versus 3-weekly platinum-based chemotherapy for newly diagnosed ovarian cancer (ICON8): quality-of-life results of a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21:969-977. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32615110>.

760. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767092>.

761. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948349>.

762. Harano K, Terauchi F, Katsumata N, et al. Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016). *Ann Oncol* 2014;25:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356636>.

763. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374:738-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933849>.

764. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3628-3635. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844495>.

765. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-1691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15547181>.

766. Neijt JP, Engelholm SA, Witteveen PO, et al. Paclitaxel (175 mg/m² over 3 hours) with cisplatin or carboplatin in previously untreated ovarian cancer: an interim analysis. *Semin Oncol* 1997;24:S15-36-S15-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346220>.



767. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3084-3092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963636>.

768. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860964>.

769. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1320-1329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12953086>.

770. Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, et al. Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel. *J Clin Oncol* 2006;24:579-586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446330>.

771. Hilpert F, du Bois A, Greimel ER, et al. Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged >or=70 years with advanced ovarian cancer--a study by the AGO OVARIAN Germany. *Ann Oncol* 2007;18:282-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082513>.

772. Li L, Zhuang Q, Cao Z, et al. Paclitaxel plus nedaplatin vs. paclitaxel plus carboplatin in women with epithelial ovarian cancer: a multi-center, randomized, open-label, phase III trial. *Oncol Lett* 2018;15:3646-3652. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467885>.

773. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:505-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241653>.

774. Aravantinos G, Fountzilas G, Kosmidis P, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Ann Oncol* 2005;16:1116-1122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928071>.

775. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006;24:1127-1135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505432>.

776. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Cancer Intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1036-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882940>.

777. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224846>.

778. Olawaiye AB, Java JJ, Krivak TC, et al. Does adjuvant chemotherapy dose modification have an impact on the outcome of patients diagnosed with advanced stage ovarian cancer? An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2018;151:18-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30135020>.

779. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer* 2010;46:2905-2912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673626>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

780. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4162-4169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733132>.

781. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1547-1556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937992>.

782. Lindemann K, Christensen RD, Vergote I, et al. First-line treatment of advanced ovarian cancer with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC versus TC)--a gynecologic cancer intergroup study of the NSGO, EORTC GCG and NCIC CTG. *Ann Oncol* 2012;23:2613-2619. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539562>.

783. Wadler S, Yeap B, Vogl S, Carbone P. Randomized trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma: initial and long term results--Eastern Cooperative Oncology Group Study E2878. *Cancer* 1996;77:733-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8616766>.

784. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:106-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623700>.

785. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:706-717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569443>.

786. Hannigan EV, Green S, Alberts DS, et al. Results of a Southwest Oncology Group phase III trial of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer.

Oncology 1993;50 Suppl 2:2-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8233297>.

787. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10:718-726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569444>.

788. Taylor AE, Wiltshaw E, Gore ME, et al. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2066-2070. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931475>.

789. Meerpohl HG, Sauerbrei W, Kuhnle H, et al. Randomized study comparing carboplatin/cyclophosphamide and cisplatin/cyclophosphamide as first-line treatment in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer and small volume disease. German Ovarian Cancer Study Group (GOCA). *Gynecol Oncol* 1997;66:75-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9234925>.

790. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Paclitaxel with carboplatin versus paclitaxel with carboplatin alternating with cisplatin as first-line chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: preliminary results of a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Semin Oncol* 1997;24:S15-57-S15-61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346224>.

791. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494563>.

792. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793106>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

793. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 Suppl 2:144-148. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14656271>.
794. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Carboplatin alone compared with its combination with epirubicin and cyclophosphamide in untreated advanced epithelial ovarian cancer: a Hellenic co-operative oncology group study. *Eur J Cancer* 1996;32A:421-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8814685>.
795. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet* 1998;352:1571-1576. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843101>.
796. Wils J, van Geuns H, Stoot J, et al. Cyclophosphamide, epirubicin and cisplatin (CEP) versus epirubicin plus cisplatin (EP) in stage Ic-IV ovarian cancer: a randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group of the Comprehensive Cancer Center Limburg. *Anticancer Drugs* 1999;10:257-261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10327029>.
797. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol* 2007;25:4187-4193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698804>.
798. Hershman DL, Till C, Wright JD, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2016;34:3014-3022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325863>.
799. Spriggs DR, Brady MF, Vaccarello L, et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24- or 96-hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:4466-4471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906207>.
800. Banerjee S, Rustin G, Paul J, et al. A multicenter, randomized trial of flat dosing versus intrapatient dose escalation of single-agent carboplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: an SGCTG (SCOTROC 4) and ANZGOG study on behalf of GCIG. *Ann Oncol* 2013;24:679-687. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041585>.
801. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860852>.
802. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:301-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945740>.
803. Selle F, Colombo N, Korach J, et al. Safety and Efficacy of Extended Bevacizumab Therapy in Elderly (>/=70 Years) Versus Younger Patients Treated for Newly Diagnosed Ovarian Cancer in the International ROSiA Study. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:729-737. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498983>.
804. Fairfield KM, Murray K, Lucas FL, et al. Completion of adjuvant chemotherapy and use of health services for older women with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3921-3926. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911719>.
805. Falandry C, Savoye AM, Stefani L, et al. EWOC-1: A randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC): A GCIG-



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

ENGOT-GINECO study. J Clin Oncol 2019;37:5508-5508. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5508.

806. Freyer G, Geay JF, Touzet S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. Ann Oncol 2005;16:1795-1800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093275>.

807. Tredan O, Geay JF, Touzet S, et al. Carboplatin/cyclophosphamide or carboplatin/paclitaxel in elderly patients with advanced ovarian cancer? Analysis of two consecutive trials from the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. Ann Oncol 2007;18:256-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082510>.

808. Falandry C, Weber B, Savoye AM, et al. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. Ann Oncol 2013;24:2808-2813. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061628>.

809. Tinquaut F, Freyer G, Chauvin F, et al. Prognostic factors for overall survival in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with chemotherapy: Results of a pooled analysis of three GINECO phase II trials. Gynecol Oncol 2016;143:22-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27045777>.

810. von Gruenigen VE, Huang HQ, Beumer JH, et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2017;144:459-467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089376>.

811. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011;29:3457-3465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810685>.

812. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer: A GINECO/GCIG Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2021;7:853-861. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33885718>.

813. Pignata S, Breda E, Scambia G, et al. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. Crit Rev Oncol Hematol 2008;66:229-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243011>.

814. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1992;45:284-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1612505>.

815. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol 1997;8:327-333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209661>.

816. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014;32:1941-1967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808>.

817. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011;365:2473-2483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724>.

818. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011;365:2484-2496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

819. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2015;16:928-936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797>.
820. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. Gynecol Oncol 2015;139:17-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216729>.
821. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. J Clin Oncol 2019;37:2317-2328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31216226>.
822. Burger RA, Enserro D, Tewari KS, et al. Final overall survival (OS) analysis of an international randomized trial evaluating bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced ovarian cancer: A NRG oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study (abstract). J Clin Oncol 2018;36:abstr 5517. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5517.
823. Gonzalez Martin A, Oza AM, Embleton AC, et al. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. Gynecol Oncol 2019;152:53-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30449719>.
824. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, et al. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. Clin Cancer Res 2018;24:777-783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191972>.
825. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2014;32:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637999>.
826. Duska LR, Java JJ, Cohn DE, Burger RA. Risk factors for readmission in patients with ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma who are receiving front-line chemotherapy on a clinical trial (GOG 218): an NRG oncology/gynecologic oncology group study (ADS-1236). Gynecol Oncol 2015;139:221-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26335594>.
827. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2013;128:573-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219660>.
828. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2013;14:236-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333117>.
829. Thomas M, Thatcher N, Goldschmidt J, et al. Totality of evidence in the development of ABP 215, an approved bevacizumab biosimilar. Immunotherapy 2019;11:1337-1351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31556762>.
830. Amgen Inc. Prescribing information: bevacizumab-awwb injection, for intravenous use. 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761028s0001bl.pdf. Accessed Oct 2020.
831. Amgen Inc. Prescribing information: bevacizumab-awwb injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761028s0041bl.pdf. Accessed Oct 2020.
832. Seo N, Polozova A, Zhang M, et al. Analytical and functional similarity of Amgen biosimilar ABP 215 to bevacizumab. MAbs



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

2018;10:678-691. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29553864>.

833. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res* 2019;25:2088-2095. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617139>.

834. Markus R, Chow V, Pan Z, Hanes V. Correction to: A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81:419. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159475>.

835. Hanes V, Chow V, Pan Z, Markus R. A randomized, single-blind, single-dose study to assess the pharmacokinetic equivalence of the biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy Japanese male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82:899-905. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30269275>.

836. Markus R, Chow V, Pan Z, Hanes V. A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:755-763. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864922>.

837. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Correction: Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res* 2019;25:3193. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31092617>.

838. Born TL, Huynh Q, Mathur A, et al. 489P - Functional Similarity Assessment Results Comparing Bevacizumab to Biosimilar Candidate Abp 215. *Annals of Oncology* 2014;25:iv163. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419519093>.

839. Melosky B, Reardon DA, Nixon AB, et al. Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. *Future Oncol* 2018;14:2507-2520. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29690784>.

840. Pfizer Inc. Prescribing information: bevacizumab-bvzr injection, for intravenous use. 2019. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761099s0001bl.pdf. Accessed Oct 2020.

841. Knight B, Rassam D, Liao S, Ewesuedo R. A phase I pharmacokinetics study comparing PF-06439535 (a potential biosimilar) with bevacizumab in healthy male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77:839-846. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984210>.

842. Socinski MA, Von Pawel J, Kasahara K, et al. A comparative clinical study of PF-06439535, a candidate bevacizumab biosimilar, and reference bevacizumab, in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:109-109. Available at:
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.109.

843. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin((R))), Both Plus Paclitaxel and Carboplatin, as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *BioDrugs* 2019;33:555-570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31338773>.

844. Li CSW, Sweeney K, Cronenberger C. Population pharmacokinetic modeling of PF-06439535 (a bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab (Avastin((R))) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;85:487-499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31768697>.

845. Peraza MA, Rule KE, Shiue MHI, et al. Nonclinical assessments of the potential biosimilar PF-06439535 and bevacizumab. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;95:236-243. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29574193>.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

846. Advani S, Biswas G, Sinha S, et al. A Prospective, Randomized, Multiple-Dose, Multi-Center, Comparative Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Immunogenicity of a biosimilar Bevacizumab (Test product, Hetero) and Reference Medicinal Product (Bevacizumab, Roche) in Patients of Metastatic Colorectal Cancer. *J Assoc Physicians India* 2018;66:55-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31331137>.

847. Arvinte T, Palais C, Poirier E, et al. Part 2: Physicochemical characterization of bevacizumab in 2mg/mL antibody solutions as used in human i.v. administration: Comparison of originator with a biosimilar candidate. *J Pharm Biomed Anal* 2019;176:112802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446298>.

848. Arvinte T, Palais C, Poirier E, et al. Part 1: Physicochemical characterization of bevacizumab in undiluted 25mg/mL drug product solutions: Comparison of originator with a biosimilar candidate. *J Pharm Biomed Anal* 2019;175:112742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31344647>.

849. Cho SH, Han S, Ghim JL, et al. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Pharmacokinetics of CT-P16, a Candidate Bevacizumab Biosimilar, with its Reference Product in Healthy Adult Males. *BioDrugs* 2019;33:173-181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30850957>.

850. Liu YN, Huang J, Guo C, et al. A randomized, double-blind, single-dose study to evaluate the biosimilarity of QL1101 with bevacizumab in healthy male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;85:555-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31907645>.

851. Park D, Kim J, Yun J, Park SJ. Evaluation of the Physico-Chemical and Biological Stability of SB8 (Aybintio), a Proposed Biosimilar to Bevacizumab, Under Ambient and In-Use Conditions. *Adv Ther* 2020;37:4308-4324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32816233>.

852. Reck M, Luft A, Bondarenko I, et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study to compare the efficacy, safety, pharmacokinetics,

and immunogenicity between SB8 (proposed bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab in patients with metastatic or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020;146:12-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32502923>.

853. Rezvani H, Mortazavizadeh SM, Allahyari A, et al. Efficacy and Safety of Proposed Bevacizumab Biosimilar BE1040V in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Phase III, Randomized, Double-blind, Noninferiority Clinical Trial. *Clin Ther* 2020;42:848-859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32334845>.

854. Romera A, Peredpayo S, Shparyk Y, et al. Bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:845-855. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30262136>.

855. Singh I, Patel R, Patel A, Jose V. A randomized, double-blind, parallel-group, singledose, pharmacokinetic bioequivalence study of INTP24 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;86:193-202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32627073>.

856. Wang J, Qi L, Liu L, et al. A Phase I, Randomized, Single-Dose Study Evaluating the Biosimilarity of TAB008 to Bevacizumab in Healthy Volunteers. *Front Pharmacol* 2019;10:905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31474863>.

857. Wu X, Wynne C, Xu C, et al. A Global Phase I Clinical Study Comparing the Safety and Pharmacokinetics of Proposed Biosimilar BAT1706 and Bevacizumab (Avastin((R))) in Healthy Male Subjects. *BioDrugs* 2019;33:335-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31016568>.

858. Yang Y, Wu B, Huang L, et al. Biosimilar candidate IBI305 plus paclitaxel/carboplatin for the treatment of non-squamous non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8:989-999. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32010577>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

859. Yu C, Zhang F, Xu G, et al. Analytical Similarity of a Proposed Biosimilar BVZ-BC to Bevacizumab. *Anal Chem* 2020;92:3161-3170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31983199>.
860. Zhang H, Zhu X, Wei H, et al. A phase I, randomized, double-blinded, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of the biosimilar IBI305 and bevacizumab in healthy male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2019;57:167-174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30663977>.
861. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;54:338-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8088611>.
862. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000;76:157-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637064>.
863. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-1955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8960474>.
864. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-1007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181662>.
865. Shi T, Jiang R, Yu J, et al. Addition of intraperitoneal cisplatin and etoposide to first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: a randomised, phase 2 trial. *Br J Cancer* 2018;119:12-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29899395>.
866. Shi T, Jiang R, Pu H, et al. Survival benefits of dose-dense early postoperative intraperitoneal chemotherapy in front-line therapy for advanced ovarian cancer: a randomised controlled study. *Br J Cancer* 2019;121:425-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31383985>.
867. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368440>.
868. Landrum LM, Java J, Mathews CA, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;130:12-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578540>.
869. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33:1460-1466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800756>.
870. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2019;37:1380-1390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31002578>.
871. Fujiwara K, Sakuragi N, Suzuki S, et al. First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2003;90:637-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678738>.
872. Oliver KE, Brady WE, Birrer M, et al. An evaluation of progression free survival and overall survival of ovarian cancer patients with clear cell



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

carcinoma versus serous carcinoma treated with platinum therapy: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group experience. *Gynecol Oncol* 2017;147:243-249. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807367>.

873. Seidman JD, Vang R, Ronnett BM, et al. Distribution and case-fatality ratios by cell-type for ovarian carcinomas: a 22-year series of 562 patients with uniform current histological classification. *Gynecol Oncol* 2015;136:336-340. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528497>.

874. Barlin JN, Dao F, Bou Zgheib N, et al. Progression-free and overall survival of a modified outpatient regimen of primary intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:621-624. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446622>.

875. Landrum LM, Hyde J, Jr., Mannel RS, et al. Phase II trial of intraperitoneal cisplatin combined with intravenous paclitaxel in patients with ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122:527-531. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664657>.

876. Zeimet AG, Reimer D, Radl AC, et al. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009;29:2803-2808. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596965>.

877. Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789133>.

878. Gadducci A, Cosio S, Zizioli V, et al. Patterns of recurrence and clinical outcome of patients with stage IIIC to stage IV epithelial ovarian cancer in complete response after primary debulking surgery plus chemotherapy or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: an Italian Multicenter Retrospective Study. *Int J*

Gynecol Cancer 2017;27:28-36. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870700>.

879. Leary A, Cowan R, Chi D, et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: the debate continues. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:153-162. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249696>.

880. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011;29:4073-4075. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931018>.

881. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIC to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4076-4078. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931032>.

882. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-2497. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590951>.

883. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-634. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7845426>.

884. Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:135-143. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289825>.

885. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:959-965. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994038>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

886. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1657-1664. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33028623>.
887. Tajik P, van de Vrie R, Zafarmand MH, et al. The FIGO Stage IVA Versus IVB of Ovarian Cancer: Prognostic Value and Predictive Value for Neoadjuvant Chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:453-458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29324537>.
888. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433-443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154587>.
889. Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol* 2018;19:1680-1687. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413383>.
890. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012;124:10-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917306>.
891. Sorensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan Med Bull* 2011;58:A4331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22047929>.
892. Tiersten AD, Liu PY, Smith HO, et al. Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. *Gynecol Oncol* 2009;112:444-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138791>.
893. Polcher M, Mahner S, Ortmann O, et al. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian cancer--a prospective multicenter phase II trial (PRIMOVAR). *Oncol Rep* 2009;22:605-613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639211>.
894. Daniele G, Lorusso D, Scambia G, et al. Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB): A subgroup analysis of the MITO-16A-MaNGO OV2A phase 4 trial. *Gynecol Oncol* 2017;144:256-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993479>.
895. Garcia YG, Juan AD, Mendiola C, et al. Phase II randomized trial of neoadjuvant (NA) chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (Bev) in advanced epithelial ovarian cancer (EOC) (GEICO 1205/NOVA TRIAL) [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35:Abstract 5508. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5508.
896. Rouzier R, Gouy S, Selle F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2017;70:133-142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914243>.
897. Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2018;29:431-438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29186319>.
898. Garcia Garcia Y, de Juan Ferre A, Mendiola C, et al. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:1050-1056. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31263024>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

899. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-1251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7722560>.

900. Suidan RS, Leitao MM, Jr., Zivanovic O, et al. Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:246-251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26037900>.

901. Dion L, Mimoun C, Nyangoh Timoh K, et al. Ovarian Cancer in the Elderly: Time to Move towards a More Logical Approach to Improve Prognosis-A Study from the FRANCOGYN Group. *J Clin Med* 2020;9:1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32375360>.

902. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>.

903. Laure de D. L'indice de co-morbidité de Charlson. *Annales de Gérontologie* 2009;2:159-160. Available at: https://www.jle.com/en/revues/age/e-docs/lindice_de_co_morbidite_de_charlson_283047/article.phtml.

904. Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, et al. Adding Examples to the ASA-Physical Status Classification Improves Correct Assignment to Patients. *Anesthesiology* 2017;126:614-622. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212203>.

905. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 2019;74:373-379. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30648259>.

906. ASA House of Delegates/Executive Committee. ASA Physical Status Classification System: American Society of Anesthesiologists; 2019.

Available at: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.

907. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006;35:526-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757522>.

908. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program © 2007 - 2020. All Rights Reserved. ACS NSQIP Surgical Risk Calculator. 2020. Available at: <https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/PatientInfo.jsp>. Accessed Oct 22, 2020.

909. Patankar S, Burke WM, Hou JY, et al. Risk stratification and outcomes of women undergoing surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:62-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25976399>.

910. Lawson EH, Hall BL, Louie R, et al. Association between occurrence of a postoperative complication and readmission: implications for quality improvement and cost savings. *Ann Surg* 2013;258:10-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579579>.

911. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998;34:148-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624250>.

912. Panteix G, Beaujard A, Garbit F, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. *Anticancer Res* 2002;22:1329-1336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12168946>.

913. Ohno S, Siddik ZH, Kido Y, et al. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34:302-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8033297>.

914. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F, et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study. *J BUON* 2011;16:74-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21674853>.
915. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-1575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391263>.
916. Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. 2017;35:5520-5520. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5520.
917. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29342393>.
918. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007;31:1813-1820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629740>.
919. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18473354>.
920. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2011;122:221-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543112>.
921. Lim MC, Kang S, Choi J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:993-1000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19169758>.
922. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011;122:215-220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665254>.
923. Ansaldi L, Agnoletti V, Amadori A, et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:778-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572845>.
924. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S, et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2352-2359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20039210>.
925. Tentes AA, Kakolyris S, Kyziridis D, Karamveri C. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol* 2012;2012:358341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481924>.
926. Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1109-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870278>.
927. Coccolini F, Campanati L, Catena F, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol*



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Oncol 2015;26:54-61. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376916>.

928. Gouy S, Ferron G, Glehen O, et al. Results of a multicenter phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer. Gynecol Oncol 2016;142:237-242. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27246305>.

929. Manzanedo I, Pereira F, Perez-Viejo E, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with primary or secondary cytoreductive surgery in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. Minerva Ginecol 2017;69:119-127. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27415829>.

930. Paris I, Cianci S, Vizzielli G, et al. Upfront HIPEC and bevacizumab-containing adjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. Int J Hyperthermia 2018;35:370-374. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30300042>.

931. Lee YJ, Lee JY, Cho MS, et al. Incorporation of paclitaxel-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced-stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: a protocol-based pilot study. J Gynecol Oncol 2019;30:e3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30479087>.

932. Fagotti A, Paris I, Grimalizi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. Gynecol Oncol 2009;113:335-340. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345401>.

933. Massari R, Barone M, Basilico R, et al. Peritonectomy and hyperthermic chemotherapy in patients with advanced or recurrent epithelial ovarian cancer: a single center cohort study. Minerva Chir 2014;69:17-26. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24675243>.

934. Montori G, Coccolini F, Fugazzola P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian and gastrointestinal peritoneal carcinomatosis: results from a 7-year experience. J Gastrointest Oncol 2018;9:241-253. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29755762>.

935. Ba M, Long H, Zhang X, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy and Cytoreductive Surgery for Controlling Malignant Ascites From Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer 2016;26:1571-1579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30814200>.

936. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. AJR Am J Roentgenol 2010;195:281-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651182>.

937. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

938. Suh DH, Lee KH, Kim K, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014. J Gynecol Oncol 2015;26:156-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872896>.

939. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol 2011;12:852-861. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862407>.

940. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010;376:245-251. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609468>.

941. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010;28:2512-2519.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406929>.

942. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452356>.

943. Elit L, Hirte H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. *Onco Targets Ther* 2013;6:107-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459506>.

944. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-1284. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28754483>.

945. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018;119:1075-1085. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353045>.

946. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, et al. Efficacy of maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with a BRCA mutation: subgroup analysis findings from the SOLO1 trial. *J Clin Oncol* 2020;JCO2000799. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32749942>.

947. Lorusso D, Lotz J-P, Harter P, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): Efficacy by BRCA1 or BRCA2 mutation in the phase III PAOLA-1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:6039-6039. Available at:
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6039.

948. Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2012;107:1776-1782. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047548>.

949. Birkbak NJ, Wang ZC, Kim JY, et al. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents. *Cancer Discov* 2012;2:366-375. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576213>.

950. Popova T, Manie E, Rieunier G, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res* 2012;72:5454-5462. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933060>.

951. Timms KM, Abkevich V, Hughes E, et al. Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2014;16:475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25475740>.

952. Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. *Biomark Res* 2015;3:9. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26015868>.

953. Telli ML, Timms KM, Reid J, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:3764-3773. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957554>.

954. TESARO, Inc. Prescribing information: niraparib capsules, for oral use. 2020. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208447s015s017lbl.pdf. Accessed April 2020.



955. AstraZeneca. Prescribing information: olaparib tablets, for oral use 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s0141bl.pdf. Accessed May 2020.

956. Genentech, Inc. Prescribing information: bevacizumab injection, for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s3341bl.pdf. Accessed Oct 14, 2020.

957. Clovis Oncology, Inc. Prescribing information: rucaparib tablets, for oral use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209115s0081bl.pdf. Accessed Oct 2020.

958. Friedlander M, Rau J, Lee CK, et al. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters-patient-centered end points in trials of maintenance therapy. Ann Oncol 2018;29:737-743. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29267856>.

959. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829663>.

960. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. Gynecol Oncol 2009;114:195-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447479>.

961. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of

paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. J Clin Oncol 2009;27:4642-4648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704064>.

962. Copeland LJ, Brady MF, Burger RA, et al. A phase III trial of maintenance therapy in women with advanced ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer after a complete clinical response to first-line therapy: An NRG oncology study (abstract). Gynecologic Oncology 2017;145:219. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.504>.

963. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. J Clin Oncol 2014;32:3374-3382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225436>.

964. Vergote I, du Bois A, Floquet A, et al. Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2019;155:186-191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31519320>.

965. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Prescribing information: pazopanib tablets, for oral use 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022465s024s025lbl.pdf. Accessed July 9, 2018.

966. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1259-1266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910036>.

967. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepo review and clinical recommendations. Curr Oncol 2014;21:e630-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25089112>.

968. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy 2010;65:1357-1366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716314>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

969. Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S67-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354502>.
970. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502492>.
971. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002;84:378-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11855873>.
972. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546624>.
973. Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. *Int J Emerg Med* 2009;2:3-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390910>.
974. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141-1145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561172>.
975. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522249>.
976. Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest* 2001;19:424-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405181>.
977. Navo M, Kunthur A, Badell ML, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;103:608-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797060>.
978. Jerzak KJ, Deghan Manshadi S, Ng P, et al. Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24:83-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856924>.
979. Tai YH, Tai YJ, Hsu HC, et al. Risk Factors of Hypersensitivity to Carboplatin in Patients with Gynecologic Malignancies. *Front Pharmacol* 2017;8:800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29163180>.
980. Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:177-191, vi. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493497>.
981. Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673050>.
982. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:S444-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472995>.
983. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 1: Executive Summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:S315-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472989>.
984. Simons FE, Ardusso LR, Bilo MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22744267>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

985. Simons FE, Ardusto LR, Bilo MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268454>.

986. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:3126-3129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408510>.

987. Bruchim I, Goldberg A, Fishman A, Confino-Cohen R. Carboplatin hypersensitivity: evaluation and successful desensitization protocol. *Immunotherapy* 2014;6:905-912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313569>.

988. Gomez R, Harter P, Luck HJ, et al. Carboplatin hypersensitivity: does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1284-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823066>.

989. Patil SU, Long AA, Ling M, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:443-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099941>.

990. Mach CM, Lapp EA, Weddle KJ, et al. Adjunct Histamine Blockers as Premedications to Prevent Carboplatin Hypersensitivity Reactions. *Pharmacotherapy* 2016;36:482-487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990212>.

991. Koul A, Forsland EL, Bjurberg M. Prophylactic 3-hour graduated infusion schedule minimizes risk of carboplatin hypersensitivity reactions - A prospective study. *Gynecol Oncol* 2018;148:363-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29208369>.

992. Yanaranop M, Chaithongwongwatthana S. Intravenous versus oral dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal

cancer: A double-blind randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:289-299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27098551>.

993. Pasternak AL, Link NA, Richardson CM, Rose PG. Effect of Prophylactic Extended-Infusion Carboplatin on Incidence of Hypersensitivity Reactions in Patients with Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Carcinomas. *Pharmacotherapy* 2016;36:723-730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196693>.

994. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054201>.

995. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491759>.

996. Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:25-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14564516>.

997. Banerji A, Lax T, Guyer A, et al. Management of hypersensitivity reactions to Carboplatin and Paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:428-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017531>.

998. Li Q, Cohn D, Waller A, et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. *Gynecol Oncol* 2014;135:90-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25110329>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

999. Takase N, Matsumoto K, Onoe T, et al. 4-step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity: a retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2015;20:566-573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030546>.

1000. LaVigne K, Hyman DM, Zhou QC, et al. A Randomized Trial of Prophylactic Extended Carboplatin Infusion to Reduce Hypersensitivity Reactions in Recurrent Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1176-1182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757876>.

1001. Kendirlihan R, Gümüşburun R, Cerci P, et al. Rapid Drug Desensitization with Chemotherapeutics (Platins, Taxanes, and Others): A Single-Center Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;179:114-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30893688>.

1002. Vetter MH, Khan A, Backes FJ, et al. Outpatient desensitization of patients with moderate (high-risk) to severe platinum hypersensitivity reactions. *Gynecol Oncol* 2019;152:316-321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30503265>.

1003. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:497-504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895621>.

1004. Parisi A, Palluzzi E, Cortellini A, et al. First-line carboplatin/nab-paclitaxel in advanced ovarian cancer patients, after hypersensitivity reaction to solvent-based taxanes: a single-institution experience. *Clin Transl Oncol* 2020;22:158-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31041717>.

1005. Maurer K, Michener C, Mahdi H, Rose PG. Universal tolerance of nab-paclitaxel for gynecologic malignancies in patients with prior taxane hypersensitivity reactions. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541630>.

1006. Narui C, Tanabe H, Shapiro JS, et al. Readministration of Platinum Agents in Recurrent Ovarian Cancer Patients Who Developed Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. *In Vivo* 2019;33:2045-2050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31662536>.

1007. O'Cearbhail R, Zhou Q, Iasonos A, et al. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment. *Gynecol Oncol* 2010;116:326-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944454>.

1008. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, et al. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994;74:2979-2983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7525039>.

1009. Tinger A, Waldron T, Peluso N, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1256-1263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728685>.

1010. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:265-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358401>.

1011. Yan J, Milosevic M, Fyles A, et al. A hypofractionated radiotherapy regimen (0-7-21) for advanced gynaecological cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:476-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482082>.

1012. Teckie S, Makker V, Tabar V, et al. Radiation therapy for epithelial ovarian cancer brain metastases: clinical outcomes and predictors of survival. *Radiat Oncol* 2013;8:36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414446>.

1013. Huffman LB, Hartenbach EM, Carter J, et al. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide. *Gynecol Oncol* 2016;140:359-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26556768>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

1014. Brand AH, Do V, Stenlake A. Can an educational intervention improve compliance with vaginal dilator use in patients treated with radiation for a gynecological malignancy? *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:897-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552831>.

1015. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009;112:462-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150121>.

1016. Risum S, Hogdall C, Markova E, et al. Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:600-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509556>.

1017. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466-478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752752>.

1018. Bhosale P, Peungjesada S, Wei W, et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:936-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683399>.

1019. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155-1163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888993>.

1020. Rustin G, van der Burg M, Griffin C, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet* 2011;377:380-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277438>.

1021. Miller RE, Rustin GJ. How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:498-502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498597>.

1022. Markman M, Petersen J, Belland A, Burg K. CA-125 monitoring in ovarian cancer: patient survey responses to the results of the MRC/EORTC CA-125 Surveillance Trial. *Oncology* 2010;78:1-2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215782>.

1023. Morris RT, Monk BJ. Ovarian cancer: relevant therapy, not timing, is paramount. *Lancet* 2010;376:1120-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888975>.

1024. Bast RC, Jr. CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: a reasonably accurate biomarker for a difficult disease. *Cancer* 2010;116:2850-2853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564390>.

1025. Lindemann K, Kristensen G, Mirza MR, et al. Poor concordance between CA-125 and RECIST at the time of disease progression in patients with platinum-resistant ovarian cancer: analysis of the AURELIA trial. *Ann Oncol* 2016;27:1505-1510. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27407100>.

1026. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, Creasman WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991;68:269-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070324>.

1027. Van Der Velden J, Gitsch G, Wain GV, et al. Tamoxifen in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:301-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578494>.

1028. Markman M, Webster K, Zanotti K, et al. Use of tamoxifen in asymptomatic patients with recurrent small-volume ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:390-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099951>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

1029. Griffiths RW, Zee YK, Evans S, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:58-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178570>.

1030. Rodriguez-Freixinos V, Mackay HJ, Karakasis K, Oza AM. Current and emerging treatment options in the management of advanced ovarian cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1063-1076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918413>.

1031. An MW, Han Y, Meyers JP, et al. Clinical utility of metrics based on tumor measurements in phase II trials to predict overall survival outcomes in phase III trials by using resampling methods. *J Clin Oncol* 2015;33:4048-4057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503199>.

1032. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16325893>.

1033. Sharma R, Graham J, Mitchell H, et al. Extended weekly dose-dense paclitaxel/carboplatin is feasible and active in heavily pre-treated platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2009;100:707-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223898>.

1034. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999708>.

1035. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007;14:195-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938703>.

1036. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based

chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-2106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826431>.

1037. Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013;24:3028-3034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190964>.

1038. Courtney A, Nemcek AA, Jr., Rosenberg S, et al. Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951041>.

1039. Iyengar TD, Herzog TJ. Management of symptomatic ascites in recurrent ovarian cancer patients using an intra-abdominal semi-permanent catheter. *Am J Hosp Palliat Care* 2002;19:35-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171424>.

1040. Brooks RA, Herzog TJ. Long-term semi-permanent catheter use for the palliation of malignant ascites. *Gynecol Oncol* 2006;101:360-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499957>.

1041. White J, Carolan-Rees G. PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10:299-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22779402>.

1042. Roeland E, von Gunten CF. Current concepts in malignant bowel obstruction management. *Curr Oncol Rep* 2009;11:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508835>.

1043. Baron TH. Interventional palliative strategies for malignant bowel obstruction. *Curr Oncol Rep* 2009;11:293-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508834>.

1044. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

prognostic factors and survival outcome. *Cancer* 2007;109:685-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17219441>.

1045. Harter P, Heitz F, Mahner S, et al. Surgical intervention in relapsed ovarian cancer is beneficial: pro. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 10:x33-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265400>.

1046. Schorge JO, Wingo SN, Bhore R, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108:123-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892337>.

1047. Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncol* 2010;21:75-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20613895>.

1048. Eisenkop SM, Friedman RL, Sripot NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000;88:144-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618617>.

1049. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005;92:1026-1032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770211>.

1050. Chi DS, McCaughtry K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:1933-1939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572412>.

1051. Matsuo K, Eno ML, Im DD, et al. Clinical relevance of extent of extreme drug resistance in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;116:61-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840886>.

1052. Karam AK, Chiang JW, Fung E, et al. Extreme drug resistance assay results do not influence survival in women with epithelial ovarian

cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:246-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500821>.

1053. Burstein HJ, Mangu PB, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays. *J Clin Oncol* 2011;29:3328-3330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788567>.

1054. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl 1:18-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839954>.

1055. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966687>.

1056. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835762>.

1057. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836511>.

1058. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498395>.

1059. Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and



tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069876>.

1060. Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007;105:358-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258800>.

1061. Gladieff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:1185-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976386>.

1062. Gibson JM, Alzghari S, Ahn C, et al. The role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncologist* 2013;18:1022-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881990>.

1063. Staropoli N, Ciliberto D, Botta C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the management of ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Cancer Biol Ther* 2014;15:707-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658024>.

1064. Mahner S, Meier W, du Bois A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Eur J Cancer* 2015;51:352-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534295>.

1065. Benigno BB, Burrell MO, Daugherty P, Hernandez P. A phase II nonrandomized study of nab-paclitaxel plus carboplatin in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian or primary peritoneal cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 5011. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.5011.

1066. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised,

open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:561-568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882986>.

1067. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385103>.

1068. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281662>.

1069. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602086>.

1070. Markman M. Pegylated liposomal doxorubicin: appraisal of its current role in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag Res* 2011;3:219-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792330>.

1071. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469322>.

1072. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586591>.

1073. Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

Oncology Group. J Clin Oncol 2009;27:2686-2691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332726>.

1074. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2011;29:242-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115872>.

1075. Herzog TJ, Sill MW, Walker JL, et al. A phase II study of two topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study (GOG 146Q). Gynecol Oncol 2011;120:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168198>.

1076. Friedlander ML, Stockler M, O'Connell R, et al. Symptom burden and outcomes of patients with platinum resistant/refractory recurrent ovarian cancer: a reality check: results of stage 1 of the gynecologic cancer intergroup symptom benefit study. Int J Gynecol Cancer 2014;24:857-864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844219>.

1077. Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, et al. The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006;100:412-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298422>.

1078. Bolis G, D'Incalci M, Gramellini F, Mangioni C. Adriamycin in ovarian cancer patients resistant to cyclophosphamide. Eur J Cancer 1978;14:1401-1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/738344>.

1079. de Palo GM, de Lena M, Di Re F, et al. Melphalan versus adriamycin in the treatment of advanced carcinoma of the ovary. Surg Gynecol Obstet 1975;141:899-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1103333>.

1080. Dieras V, Bougnoux P, Petit T, et al. Multicentre phase II study of oxaliplatin as a single-agent in cisplatin/carboplatin +/- taxane-pretreated ovarian cancer patients. Ann Oncol 2002;13:258-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886003>.

1081. Hubbard SM, Barkes P, Young RC. Adriamycin therapy for advanced ovarian carcinoma recurrent after chemotherapy. Cancer Treat Rep 1978;62:1375-1377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/688281>.

1082. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2009;27:1426-1431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224848>.

1083. Rothenberg ML, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase II trial of vinorelbine for relapsed ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004;95:506-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581954>.

1084. Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. J Clin Oncol 1996;14:2546-2551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823334>.

1085. Alberts DS, Jiang C, Liu PY, et al. Long-term follow-up of a phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer in the Southwest Oncology Group. Int J Gynecol Cancer 2004;14:224-228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086720>.

1086. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. J Clin Oncol 1992;10:243-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732425>.

1087. Ferrandina G, Ludovisi M, De Vincenzo R, et al. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent



National
Comprehensive
Cancer
Network®

PLEASE NOTE that use of this NCCN Content is governed by the End-User License Agreement, and you MAY NOT distribute this Content or use it with any artificial intelligence model or tool.
Printed by Eliya Shachar on 10/6/2025 1:21:12 PM. Copyright © 2025 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

ovarian cancer: a phase II study. Ann Oncol 2007;18:1348-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470449>.

1088. Wolf JK, Bodurka DC, Verschraegen C, et al. A phase II trial of oral capecitabine in patients with platinum--and taxane--refractory ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. Gynecol Oncol 2006;102:468-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16516276>.

1089. Yokoyama Y, Mizunuma H. Recurrent epithelial ovarian cancer and hormone therapy. World J Clin Cases 2013;1:187-190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24303498>.

1090. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. Gynecol Oncol 1996;62:4-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690289>.

1091. Rao GG, Miller DS. Hormonal therapy in epithelial ovarian cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:43-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375643>.

1092. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkaras J, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. Oncology 2004;66:112-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138362>.

1093. Bowman A, Gabra H, Langdon SP, et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. Clin Cancer Res 2002;8:2233-2239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114425>.

1094. del Carmen MG, Fuller AF, Matulonis U, et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic mullerian cancer. Gynecol Oncol 2003;91:596-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675683>.

1095. Ramirez PT, Schmeler KM, Milam MR, et al. Efficacy of letrozole in the treatment of recurrent platinum- and taxane-resistant high-grade

cancer of the ovary or peritoneum. Gynecol Oncol 2008;110:56-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457865>.

1096. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2015;33:4015-4022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351349>.

1097. Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2010;119:32-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584542>.

1098. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007;25:5165-5171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024863>.

1099. Emile G, Chauvenet L, Tigaud JM, et al. A clinical experience of single agent bevacizumab in relapsing ovarian cancer. Gynecol Oncol 2013;129:459-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474345>.

1100. Bidus MA, Webb JC, Seidman JD, et al. Sustained response to bevacizumab in refractory well-differentiated ovarian neoplasms. Gynecol Oncol 2006;102:5-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697451>.

1101. Wright JD, Hagemann A, Rader JS, et al. Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. Cancer 2006;107:83-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16736514>.

1102. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. Gynecol Oncol 2007;107:118-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658587>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

1103. Hall M, Gourley C, McNeish I, et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence. *Br J Cancer* 2013;108:250-258.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385789>.

1104. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637997>.

1105. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529265>.

1106. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1309-1316. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687829>.

1107. Aghajanian C, Goff B, Nyctum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139:10-16. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271155>.

1108. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:779-791. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28438473>.

1109. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685>.

1110. Butler T, Maravent S, Boisselle J, et al. A review of 2014 cancer drug approvals, with a look at 2015 and beyond. *P T* 2015;40:191-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798040>.

1111. Deeks ED. Olaparib: first global approval. *Drugs* 2015;75:231-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616434>.

1112. Kim G, Ison G, McKee AE, et al. FDA approval summary: olaparib monotherapy in patients with deleterious germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2015;21:4257-4261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187614>.

1113. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4095-4106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264872>.

1114. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75-87. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908594>.

1115. Balasubramaniam S, Beaver JA, Horton S, et al. FDA Approval Summary: Rucaparib for the treatment of patients with deleterious BRCA mutation-associated advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751443>.

1116. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717299>.

1117. Scott LJ. Niraparib: first global approval. *Drugs* 2017;77:1029-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28474297>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

1118. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012;17:1515-1533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024155>.

1119. Ayhan A, Celik H, Taskiran C, et al. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:223-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807228>.

1120. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1015-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181664>.

1121. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-2931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651642>.

1122. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 2005;96:784-791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721426>.

1123. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S20-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341576>.

1124. Magazzino F, Katsaros D, Ottaiano A, et al. Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer: results from the multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1063-1070. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633300>.

1125. Nakonechny QB, Gilks CB. Ovarian Cancer in Hereditary Cancer Susceptibility Syndromes. *Surg Pathol Clin* 2016;9:189-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27241103>.

1126. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer* 2013;12:273-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765559>.

1127. Chui MH, Ryan P, Radigan J, et al. The histomorphology of Lynch syndrome-associated ovarian carcinomas: toward a subtype-specific screening strategy. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1173-1181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025451>.

1128. Prendergast EN, Holzapfel M, Mueller JJ, et al. Three versus six cycles of adjuvant platinum-based chemotherapy in early stage clear cell ovarian carcinoma - A multi-institutional cohort. *Gynecol Oncol* 2017;144:274-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979319>.

1129. Massad LS, Gao F, Hagemann I, Powell M. Clinical outcomes among women with mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81:411-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583769>.

1130. Sato S, Itamochi H, Kigawa J, et al. Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: a potential treatment strategy. *Cancer Sci* 2009;100:546-551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154404>.

1131. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol* 2018;80:11-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29944973>.

1132. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2012;118:3087-3094. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072418>.



1133. Jones S, Wang TL, Kurman RJ, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol* 2012;226:413-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22102435>.

1134. Wong KK, Tsang YT, Deavers MT, et al. BRAF mutation is rare in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinomas. *Am J Pathol* 2010;177:1611-1617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802181>.

1135. Cheasley D, Nigam A, Zethoven M, et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol* 2021;253:41-54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32901952>.

1136. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720365>.

1137. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521:489-494. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26017449>.

1138. Gershenson DM, Sun CC, Westin SN, et al. The genomic landscape of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma and its impact on clinical outcomes. *Gynecol Oncol* 2022;165:560-567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35606067>.

1139. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2006;108:361-368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880307>.

1140. Cobb LP, Sun CC, Iyer R, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of low-grade serous carcinoma of the ovary and peritoneum: Further evidence of relative chemoresistance. *Gynecol Oncol* 2020;158:653-658. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32709538>.

1141. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 2017;35:1103-1111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28221866>.

1142. Fader AN, Bergstrom J, Jernigan A, et al. Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced low-grade serous ovarian carcinoma: Reducing overtreatment without compromising survival? *Gynecol Oncol* 2017;147:85-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28768570>.

1143. NRG-GY019: A Randomized Phase III, Two-Arm Trial of Paclitaxel/Carboplatin/Maintenance Letrozole Versus Letrozole Monotherapy in Patients with Stage II-IV, Primary Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum. Available at: <https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/Protocol/nrg-gy019>. Accessed May 25, 2022.

1144. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2012;125:661-666. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406638>.

1145. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol* 2009;114:48-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361839>.

1146. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet* 2022;399:541-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35123694>.

1147. Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. *J Clin Oncol* 2020;38:3753-3762. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32822286>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

1148. FDA grants accelerated approval to dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-dabrafenib-combination-trametinib-unresectable-or-metastatic-solid>. Accessed July 1, 2022.

1149. Prescribing information: dabrafenib capsules, for oral use. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/202806s0221bl.pdf. Accessed July 1, 2022.

1150. Prescribing information: trametinib tablets, for oral use. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204114s0241bl.pdf. Accessed July 1, 2022.

1151. Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-3904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32758030>.

1152. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1414-1421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795985>.

1153. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8:715-720. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690272>.

1154. Gershenson DM, Frazier AL. Conundrums in the management of malignant ovarian germ cell tumors: Toward lessening acute morbidity and late effects of treatment. *Gynecol Oncol* 2016;143:428-432. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569583>.

1155. Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:315-320. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15171308>.

1156. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89:391-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918171>.

1157. Vazquez I, Rustin GJ. Current controversies in the management of germ cell ovarian tumours. *Curr Opin Oncol* 2013;25:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942298>.

1158. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008;34:427-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378402>.

1159. Tangir J, Zeltermann D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003;101:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576247>.

1160. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011;105:493-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21772335>.

1161. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010;119:48-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599258>.

1162. Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, et al. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466047>.

1163. Billmire DF, Krailo M, Rodriguez-Galindo C, Frazier AL. Reply to G. Mangili et al and C. Lhomme et al. *J Clin Oncol* 2014;32:2816-2817. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071123>.

1164. Lhomme C, Leary A, Uzan C, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I ovarian germ cell tumors: should indications and treatment modalities be



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

different in young girls and adults? J Clin Oncol 2014;32:2815-2816.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071130>.

1165. Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, Pignata S. Surveillance policy for stage IA malignant ovarian germ cell tumors in children and young adults. J Clin Oncol 2014;32:2814-2815. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071128>.

1166. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. Gynecol Oncol 2005;97:489-496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863149>.

1167. Williams S, Blessing JA, Liao SY, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1994;12:701-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512129>.

1168. Kang H, Kim TJ, Kim WY, et al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor. Gynecol Oncol 2008;111:106-110. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18656249>.

1169. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. J Clin Oncol 1997;15:2553-2558. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215824>.

1170. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 1998;16:1287-1293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552027>.

1171. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell

tumors: final analysis of an intergroup trial. Cancer 2003;97:1869-1875.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673712>.

1172. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. J Clin Oncol 1997;15:1844-1852. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164194>.

1173. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. Lancet 2001;357:739-745. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253966>.

1174. Bamias A, Aravantinos G, Kastriotis I, et al. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): a risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Urol Oncol 2011;29:189-193. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362863>.

1175. Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Hamilos G, et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. Gynecol Oncol 2004;95:695-700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581984>.

1176. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2004;95:496-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581952>.

1177. Reddy Ammakanavar N, Matei D, Abonour R, Einhorn LH. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 2015;33:226-227. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452440>.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

1178. Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F. Growing teratoma syndrome of the ovary showing three patterns of metastasis: a case report. *Case Rep Oncol* 2013;6:544-549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24348391>.

1179. Matsushita H, Arai K, Fukase M, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary after fertility-sparing surgery and successful pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:221-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068327>.

1180. Amsalem H, Nadjari M, Prus D, et al. Growing teratoma syndrome vs chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;92:357-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751185>.

1181. Djordjevic B, Euscher ED, Malpica A. Growing teratoma syndrome of the ovary: review of literature and first report of a carcinoid tumor arising in a growing teratoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1913-1918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043048>.

1182. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031>.

1183. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-6555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170162>.

1184. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652649>.

1185. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-2504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667270>.

1186. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:1859-1863. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919245>.

1187. Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, et al. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. *Semin Oncol* 1994;21:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7992061>.

1188. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, et al. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985;56:243-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2988740>.

1189. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2944-2951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617526>.

1190. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S42-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341579>.

1191. Wolf J, Brown J. Management of stromal tumors of the ovary. ASCO Educational Book 2008:225-228. Available at:

1192. Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;113:86-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19162310>.

1193. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003;21:2357-2363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805338>.

1194. Park JY, Jin KL, Kim DY, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2012;125:80-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210469>.

1195. Gurumurthy M, Bryant A, Shanbhag S. Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell tumours of the ovary (primary and recurrent). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD006912. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753008>.

1196. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;72:131-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10021290>.

1197. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:446-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18494093>.

1198. Teoh D, Freedman R, Soliman PT. Nearly 30 years of treatment for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2010;3:14-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740152>.

1199. Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN. Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:340-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136798>.

1200. Korach J, Perri T, Beiner M, et al. Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:830-833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574768>.

1201. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1996;41:393-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8799913>.

1202. Tao X, Sood AK, Deavers MT, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2009;114:431-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524286>.

1203. Pacaut C, Bourmaud A, Rivoirard R, et al. Uterine and ovary carcinosarcomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol* 2015;38:272-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751320>.

1204. George EM, Herzog TJ, Neugut AI, et al. Carcinosarcoma of the ovary: natural history, patterns of treatment, and outcome. *Gynecol Oncol* 2013;131:42-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838036>.

1205. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;125:271-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155675>.

1206. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:316-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362309>.

1207. Jernigan AM, Fader AN, Nutter B, et al. Ovarian carcinosarcoma: effects of cytoreductive status and platinum-based chemotherapy on survival. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:490508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781249>.

1208. Chun KC, Kim JJ, Kim DY, et al. Optimal debulking surgery followed by paclitaxel/platinum chemotherapy is very effective in treating ovarian carcinosarcomas: a single center experience. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:208-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968161>.

1209. Brown E, Stewart M, Rye T, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 2004;100:2148-2153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15139057>.



NCCN Guidelines Versão 2.2023

Cancro do ovário

1210. Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, et al. Carcinosarcoma of the ovary.

Int J Gynecol Cancer 2008;18:22-29. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17451459>.

1211. Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH, et al. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed mullerian tumors of the ovary. Gynecol Oncol 2002;85:459-463. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12051874>.

1212. Inthasorn P, Beale P, Dalrymple C, Carter J. Malignant mixed mullerian tumour of the ovary: prognostic factor and response of adjuvant platinum-based chemotherapy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003;43:61-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755351>.

1213. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Rodriguez N, et al. Carcinosarcoma of the ovary: a case-control study. Gynecol Oncol 2011;121:477-481.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420726>.

1214. Leiser AL, Chi DS, Ishill NM, Tew WP. Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: the memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Gynecol Oncol 2007;105:657-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395252>.

1215. Loizzi V, Cormio G, Camporeale A, et al. Carcinosarcoma of the ovary: analysis of 13 cases and review of the literature. Oncology 2011;80:102-106. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677454>.

1216. Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, et al. Carcinosarcoma of the ovary-a case series. Gynecol Oncol 2006;100:128-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213011>.

1217. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. Virchows Arch 2012;460:237-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322322>.

1218. Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL, Jr., et al. Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low

malignant potential. Gynecol Oncol 1995;59:390-393. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8522261>.

1219. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. Gynecol Oncol 1992;47:150-158. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1468692>.

1220. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1995;13:2752-2756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595734>.

1221. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. Am J Surg Pathol 2002;26:1111-1128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218568>.

1222. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. J Clin Oncol 2007;25:2928-2937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617524>.

1223. Gilks B, Movahedi-Lankarani S, Baker PM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary or Fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: College of American Pathologists; 2016. Available at:

1224. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. Protocol web posting date: June 2017: College of American Pathologists; 2017. Available at:

1225. Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). Int J Gynecol Cancer 2014;24:S5-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341581>.

1226. Burger CW, Prinsen HM, Baak JP, et al. The management of borderline epithelial tumors of the ovary. Int J Gynecol Cancer



Cancro do ovário

2000;10:181-197. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240673>.

1227. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:951-963. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697684>.

1228. Wingo SN, Knowles LM, Carrick KS, et al. Retrospective cohort study of surgical staging for ovarian low malignant potential tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:e20-22. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647891>.

1229. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990;65:578-585. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297647>.

1230. Shih KK, Zhou QC, Aghajanian C, et al. Patterns of recurrence and role of adjuvant chemotherapy in stage II-IV serous ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2010;119:270-273. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719369>.

1231. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, et al. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991;41:230-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1869100>.

1232. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996;78:278-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8674004>.

Discussion
Update in
Progress