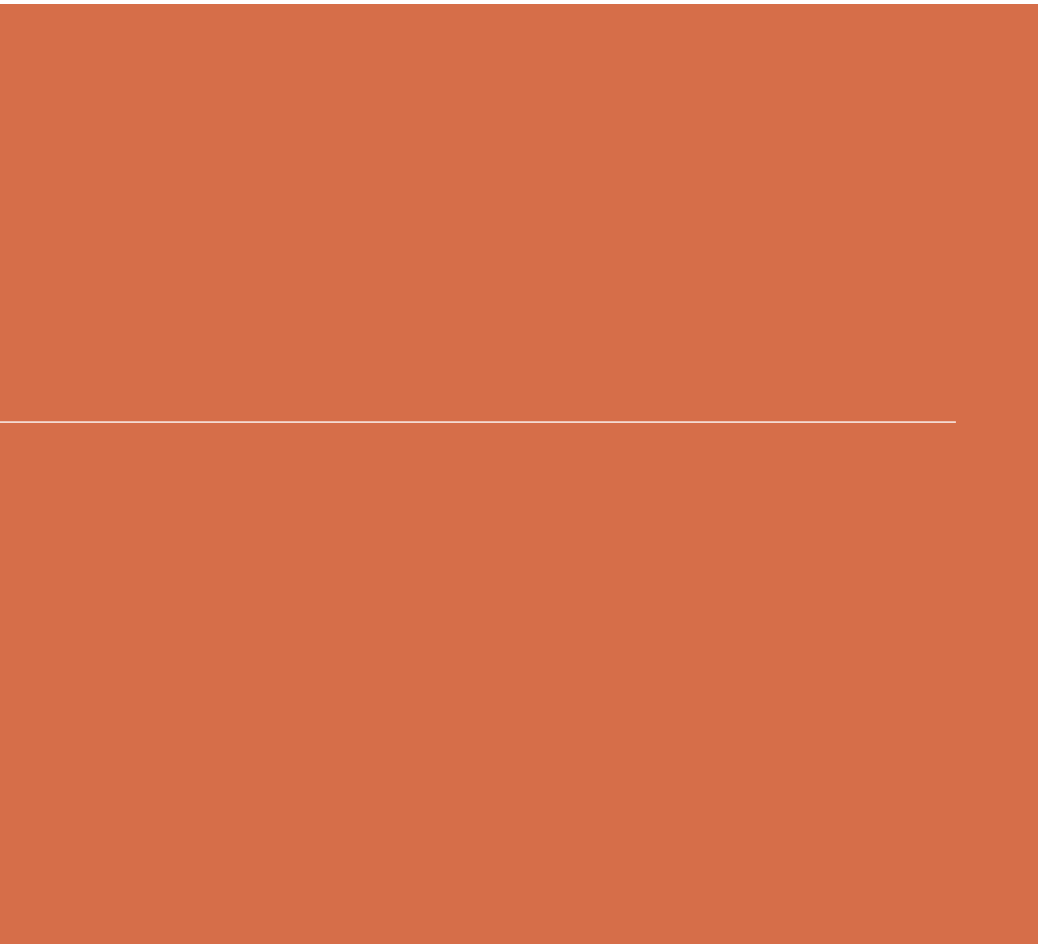


# CÂNCER DE OVÁRIO

---

DR<sup>a</sup>. MARIA DEL PILAR ESTEVEZ DIZ  
DR. SERGIO LAGO  
DR<sup>a</sup>. CARLA RAMERI DE AZEVEDO  
DR<sup>a</sup>. ANDREA PAIVA GADELHA GUIMARÃES  
DR<sup>a</sup>. DANIELA DE FREITAS



## Estadiamento

---

Tumor limitado aos ovários

---

**Ia** - Tumor limitado a um ovário, cápsula intacta, sem tumor na superfície externa.

---

**Estádio I**    **Ib** - Tumor limitado aos dois ovários, cápsula intacta, sem tumor na superfície externa.

---

**Ic** - Tumor de ovário nos Estádio Ia ou Ib mas com tumor na superfície ou cápsula rota de um ou ambos os ovários; ou com ascite ou lavado peritoneal com células neoplásicas presentes.

---

Tumor com extensão à pélvis.

---

**Ila** - Extensão e/ou metástases para o útero e/ou trompa.

---

**Estádio II**    **Ilb** - Extensão para outros tecidos pélvicos.

---

**Ilc** - Tumor no Estádio Ila ou Ilb, mas com tumor na superfície de um ou ambos os ovários ou com cápsula rota, ou com ascite ou lavado peritoneal com células malignas presentes.

## Estadiamento

---

Tumor com implantes além da pélvis e/ou linfonodos inguinais, pélvicos e/ou retroperitoneais positivos. A ocorrência de metástases na superfície hepática corresponde ao Estádio III. Também considerar como tumor limitado à pélvis verdadeira mas com extensão ao intestino delgado ou omento.

---

### Estádio III

**IIIa** - Tumor macroscopicamente limitado à pélvis verdadeira com linfonodos negativos mas com disseminação peritoneal comprovada histologicamente.

---

**IIIb** - Tumor em um ou ambos ovários com confirmação histológica de implante peritoneal e este não excedendo 2 cm de diâmetro. Linfonodos negativos.

---

**IIIc** - Implantes peritoneais maiores que 2 cm de diâmetro e/ou linfonodos inguinais ou pélvicos/retroperitoneais positivos.

---

Tumor com metástases à distância

---

### Estádio IV

Havendo derrame pleural deve ser pesquisada presença de células neoplásicas. Metástases parenquimatosas hepáticas correspondem ao Estádio IV.

## Avaliação inicial

### **História familiar - avaliação do risco de câncer hereditário**

A avaliação de oncogeneticista é recomendada mas é pouco disponível em nosso meio. Em pacientes com câncer epitelial de ovário, invasivo, de alto grau é importante a avaliação da possibilidade da presença de mutações germinativas, particularmente dos genes BRCA1 e BRCA2. Independente da história familiar, em tumores não mucinosos está indicado o sequenciamento dos genes BRCA1 e BRCA2 para a busca de mutações germinativas. Sempre que possível, painéis mais amplos são úteis para a identificação de outras síndromes hereditárias associadas ao câncer de ovário. A avaliação com oncogeneticista, particularmente dos familiares não afetados, é desejável sempre que disponível.

### **Ressonância magnética ou tomografia de abdome total e exame de imagem do tórax.**

**Avaliação endoscópica**, se necessário (endoscopia digestiva alta e/ou colonoscopia), especialmente em histologia mucinosa.

**Exames laboratoriais** incluindo hemograma, funções renal e hepática e eletrólitos.

**Ca 125.**

## Conceitos

**Citorredução completa:** ausência de doença macroscopicamente visível.

**Citorredução incompleta:** doença macroscopicamente visível  $\leq 1$  cm.

**Sem citorredução:** doença macroscopicamente visível  $>1$ cm.

**Citorredução de intervalo:** doença inicialmente extensa e considerada irressecável. A abordagem cirúrgica é realizada após tratamento quimioterápico.

**Citorredução secundária/resgate:** assim como na cirurgia primária, caso seja obtida citorredução ótima em pacientes consideradas platina sensíveis.

### **Procedimento padrão do estadiamento cirúrgico:**

- Citologia oncótica do líquido ascítico ou lavado peritoneal (diafragma direito e esquerdo, abdome e pelve).
- Inspeção cuidadosa de toda superfície peritoneal (parietal e visceral).
- Biopsias ou ressecção das aderências. Omentectomia infracólica.

Caso não sejam visualizados implantes: biópsia aleatória do peritônio vesical, fundo de saco, goteiras parieto-cólicas e infra-diafragmático bilateral.

Histerectomia total abdominal e salpingooforectomia bilateral (tumor deve ser removido sem rompimento de cápsula e deve ser realizada biópsia de congelção para confirmação de malignidade).

Ressecção das áreas suspeitas e linfadenectomia pélvica e retroperitoneal.

## Tumores ressecáveis

### Citorredução completa

EC Ia G1 ou 2

EC Ib G1



Observação

EC Ia G3

EC Ib G2 ou 3

EC Ic qqG

EC II

Histologia células claras



3-6 ciclos de quimioterapia adjuvante baseada em platina<sup>1,2</sup> (NE1 GRA)

EC III e IV



6-8 ciclos de quimioterapia baseada em platina<sup>3,4,5</sup> (NE1 GRA)

Quimioterapia intraperitoneal\* <sup>6,7,8</sup> (NE1 GRA)

\*O uso de quimioterapia intraperitoneal requer equipe multidisciplinar em serviço especializado. É pouco disponível em nosso meio. Em estudo apresentado esse ano, GOG 252, a QT IP não se mostrou melhor que a QT EV. Aguardamos publicação dos dados.

## Tumores potencialmente ressecáveis

### EC III e IV

Quimioterapia neoadjuvante x3-6 >> Cirurgia de Intervalo

Se citorredução ótima = 2-3x quimioterapia baseada em platina<sup>9,10,11</sup> (NE2 GRA)

Total 6-8 ciclos

### Manutenção

Pazopanibe<sup>12</sup>/Taxol<sup>13</sup> (NE2-3 GRB)

### Esquemas

Carboplatina AUC 5-6		21/21d‡
Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup>		
Carboplatina AUC5-6	D1	21/21d
Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup>	D1	
Carboplatina AUC5-6	D1	21/21d14,15 €
Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup>	D1, D8, D15	(NE 1; GR B)
Carboplatina AUC 5-6		21/21d16,17
Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup>	D1	(NE 1; GR B)
Bevacizumabe 15mg/kg		
Pazopanibe 800mg/d VO por 24 meses		
Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup> EV 28/28d por 12 meses		

‡ Esquema mais utilizado.

€ Benefício de dose densa parece ser restrito a populações orientais



## Tumores refratários, recidivados e/ou metastáticos

### Conceitos

Platina sensível: recaída após 6 meses do término da terapia  
 Platina resistente: recaída antes de 6 meses do término da terapia.

Platina refratária: progressão de doença durante a terapia baseada em platina.

Quimioterapia Sistêmica

### Esquemas - 1ª linha

Carboplatina AUC5-6	D1	21/21d14,15 €
Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup>	D1, D8, D15	(NE 1; GR B)
Carboplatina AUC 5-6		
Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup>	D1	21/21d16,17 (NE 1; GR B)
Bevacizumabe 15mg/kg		

€ Benefício de dose densa parece ser restrito a populações orientais.

### Esquemas - Recidiva platina sensível

Carboplatina AUC 5-6 Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup>	D1	21/21d18 (NE 1; GR A)
Carboplatina AUC 5 Doxorrubicina lipossomal 25-30mg/m <sup>2</sup>	D1	21/21d19 (NE 1; GR A)
Carboplatina AUC 4 Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> Bevacizumabe 15mg/kg	D1, D8	21/21d20,21 (NE 2; GR B)

### Esquemas - Recidiva platina resistente/refratário

Doxorrubicina lipossomal 30-40mg/m<sup>2</sup> D1 28/28d  
+/- Bevacizumab 10mg/kg 15/15d ou 15mg/kg 21/21d (NE2 GR B)<sup>22,23</sup>

Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> D1 21/21d  
+/- Bevacizumab 10mg/kg 15/15d ou 15mg/kg 21/21d (NE2 GR B)<sup>22,23</sup>

Topotecano 1,25mg/m<sup>2</sup> D1 a D5 21/21d  
+/- Bevacizumab 10mg/kg 15/15d ou 15mg/kg 21/21d (NE2 GR B)<sup>22,23</sup>

Estudo americano de custo-efetividade no contexto de doença platina-refratária sugere que a dose 15mg/kg 21/21d é custo efetiva.

Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> D1, D8,D15 28/28d (NE2 GRB)

Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> semanalmente (NE2 GRB)

Ciclofosfamida oral 50 mg/d contínuo (NE2 GRB)

Etoposídeo oral 50 mg/d 14/21dias (NE2 GRB)

Tamoxifeno 20 mg/d continuo (NE2 GRB)

Olaparibe está indicado no tratamento de tumores com mutação do BRCA refratários a pelo menos três linhas de quimioterapias prévias, segundo o FDA desde 2014. De maneira semelhante, também é aprovado como terapia de manutenção em pacientes com tumores mutados, recidivados e que responderam a terapia com platina, segundo o EMA. Embora não tenha aprovação no Brasil pela ANVISA, o uso dessa droga pode ser discutido nessas situações.<sup>24</sup>

### **Seguimento**

- Consultas 3-4 meses (por 2 anos), posteriormente 4-6 meses (por 3 anos), e anualmente em seguida.

- Ca 125<sup>25</sup>

Questiona-se o uso do Ca 125 em casos onde há acesso a exames de imagens. Consideramos o uso em cada consulta se inicialmente elevado em situações onde os exames de imagens não estão amplamente disponíveis. (NE1 NRC)

- TCs quando clinicamente indicado

\* Elevação isolada do marcador CA 125 na ausência de alterações clínicas ou de imagem não constitui critério suficiente para indicação de tratamento. Sugere-se estreitar o seguimento e repetir imagens mais precocemente.

## Referências

1. 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. *Gynecologic Oncology* 2006; 102:432–439.
2. International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON1) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators–Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm (EORTC–ACTION). 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;95:105–12.
3. 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.
4. 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; 96:1682–91.
5. du Bois A, Lučk 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; 95:1320–30.

6. 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(26):1950-5.
7. 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(4):1001-7.
8. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(1):34-43.
9. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-53.
10. Pauline Wimberger, PhD1, Michael Wehling, MD1, Nils Lehmann, et al. Influence of Residual Tumor on Outcome in Ovarian Cancer Patients With FIGO Stage IV Disease. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:1642-1648.
11. Rafii A, Reval B, Geay JF, et al. Treatment of FIGO stage IV ovarian carcinoma: results of primary surgery or interval surgery after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study

12. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3374-82.
13. 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*. 2003Jul 1;21(13):2460-5.
14. 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(9698):1331-8.
15. 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(8):738-48.
16. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96.
17. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83.

18. 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 Jun 21;361(9375):2099-106.
19. 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 Jul 10;28(20):3323-9.
20. 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(17):2039-45.
21. 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.

22. Chappell NP1, Miller C, Barnett J, et al. Is FDA Approved Bevacizumab Cost-Effective in the Setting of Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer? [18]. *Obstet Gynecol.* 2016;127 Suppl 1:6S-7S

23. 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. *Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1302-8.

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 Jan 20;33(3):244-50.

25. 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 2;376(9747):1155-63.



## Tumores de baixo potencial maligno do ovário

### Definição

Também conhecidos como “borderline” ou de proliferação atípica, são neoplasias com baixo potencial de malignidade, subdivididas em duas categorias com prognóstico semelhante: com ou sem microinvasão. Suas células mostram atipias discretas com baixo índice mitótico<sup>1</sup>. Segundo dados de 2002 apresentados no 2º. Simpósio Europeu de Câncer de Ovário, em Clermont-Ferrand, não mais do que 2% destes tumores “malignizam” aos 20 anos de observação. Podem apresentar implantes peritoneais invasores (desmoplásicos ou epiteliais) ou não. Os invasores, obviamente, acarretam um prognóstico pior com sobrevida estimada em cerca de 35% aos 10 anos<sup>2</sup>. Podem ser de natureza serosa ou mucinosa principalmente, mas também endometrióide e de células claras, estes num percentual mínimo.

### Características específicas

As do tipo seroso, o mais comum, ocorrem em cerca de 65% das neoplasias ovarianas borderline.<sup>3</sup> O prognóstico é excelente apesar da presença de implantes peritoneais e do comprometimento linfonodal em cerca de 35% das pacientes; nestes casos, há maior risco de recorrência e evolução para carcinoma seroso invasor de baixo grau. Sobrevida estimada em 95-100% aos 10 anos<sup>4</sup>.

Em aproximadamente 10% ocorrem áreas de micro-invasão que é definida como o grupo de células com, no máximo, 5 mm invadindo o estroma papilar ou parede cística.

Os implantes peritoneais são divididos em invasores e não-invasores de acordo com a presença ou não de invasão do estroma no local do implante. A imensa maioria (90%) são não-invasores<sup>5</sup>. Em apenas 4 a 13% dos casos de tumores borderline encontramos critérios para a definição de “invasor”. Estudos de biologia molecular mostram mutações similares (Braf, Kras) entre tumores serosos borderline e carcinoma serosos de baixo grau o que sugere a possibilidade de que estes (carcinomas de baixo grau) provenham de neoplasias borderline.

As neoplasias borderline mucinosas são subdivididas em tipos intestinal (o mais frequente) e endocervical ou seromucinoso<sup>6</sup>.

Aproximadamente 10 a 20% apresentam microinvasão. Ao contrário dos borderline serosos, os implantes peritoneais não estão associados a neoplasia mucinosa borderline. Se as lesões peritoneais mucinosas estiverem presentes, provavelmente a neoplasia primária não esteja no ovário<sup>7</sup>.

Embora com mutações idênticas em Kras observadas nos cistoadenomas mucinosos e carcinomas mucinosos, o borderline mucinoso apresenta expressão de padrão gênico distinto da observada em serosos, endometrióides e células claras sugerindo, fortemente, que os vários tumores do ovário são entidades distintas entre si.

Neoplasias borderline endometrióides, são pouco comuns (2 a 10% de todas as neoplasias borderline) e ocorrem quase sempre em pós-menopáusicas. São de muito bom prognóstico!<sup>8</sup>

Como ocorre nos demais tipos histológicos, apresentam biologia molecular e imunofenótipo similares ao adenocarcinoma endometrióide do ovário (CTNN-B1, PI3CA, PTEN e mutações em ARID1A). Estas características reforçam a possibilidade de progressão do cistoadenoma endometrióide à neoplasia endometrióide borderline ao adenocarcinoma endometrióide.<sup>9</sup>

**Tratamento**

Eminentemente cirúrgico de tumores e/ou implantes! (2A)  
As cirurgias devem ser conservadoras, especialmente em pacientes jovens que pretendem engravidar (2B). Os riscos de recidiva com histerectomia c/salpingo-ooforectomia, ooforectomia ou ooforectomia parcial são de 5,7, 15,1 e 36,3 %, respectivamente. As re-intervenções são, na maioria das vezes, de finalidade curativa uma vez que as recidivas, praticamente sempre, são não-invasoras.<sup>10</sup> Quimioterapia adjuvante nesta situação (tumores não invasores) não encontram indicação (2A). O tratamento para tumores de ovário borderline com implantes invasores muda completamente: nesta situação o tratamento deve ser o mesmo dispensado aos adenocarcinomas do ovário, inclusive quando indicada, complementação com tratamento adjuvante (2B).

## Referências

1 - Souza IV, Shiozawa MB, Brusa MGS. Patologia do Câncer Ginecológico. In: Silveira LA, editor. Câncer Ginecológico. Florianópolis: UFSC; 2005. p 84-88.

2 - Lee KR, Tavassoli FA, Prat J, et al. Tumors of the Ovary and Peritoneum. In Tavassoli FA, Devilee P, editors. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon:IARCPress, 2003; p 113-257.

3 - Jones MB. Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management. Clin Obstet Gynecol 2006; 49-517.

4 - Segal GH, Hart WR. Ovarian serous tumor of low malignant potential (serous borderline tumors). The relationship of exophytic surface tumor to peritoneal "implants". Am J Surg Pathol 1992; 16:577.

5 - Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. Cancer 1988; 62:2212.

6 - Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1447.

7 - Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB, et al. Mucinous borderline tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria and behavior. *Hum Pathol* 2004; 35:949.

8 - Bell KA, Kurman RJ. A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1465.

9 - Oliva E, Sarrió D, Brachtel EF et al. High frequency of beta-catenin mutations in borderline endometrioid tumors of the ovary. *J Pathol* 2006; 208:708.

10 - Morice P, Camattes S, et al. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertility and Sterility* 2001; vol75; 1:92-96.

# Tumores não epiteliais do ovário

## Tumores germinativos do ovário

### Classificação

---

Tumores de células germinativas primitivas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Disgerminoma</li><li>• Seio endodérmico (Yolk Sac ) (raros subtipos são hepatóides e intestinais)</li><li>• Carcinoma embrionário</li><li>• Coriocarcinoma não gestacional</li><li>• Poliembrioma</li><li>• Tumores de células germinativas misto (componente específico)</li></ul>
--	---

---

Teratoma bifásico ou trifásico	<ul style="list-style-type: none"><li>• Teratoma imaturo (sólido, cístico ou ambos)</li><li>• Teratoma maduro<ul style="list-style-type: none"><li>- Sólido</li><li>- Cístico: teratoma maduro cístico (cisto dermóide)</li></ul></li><li>• Teratoma maduro cístico (cisto dermóide com transformação maligna)</li></ul>
--------------------------------	--

---

Teratoma monoderma	<ul style="list-style-type: none"><li>• Struma ovarii</li><li>• Carcinóide</li><li>• Struma ovarii e carcinóide</li><li>• Outras (neuroectodérmico maligno e ependimoma)</li></ul>
--------------------	--

---

Formas mistas

#### Referências

1. Tlerman A. Germ cell tumours of the ovary . In : Blaustein 's Pathology of The Female Genital Tract , Kurman RJ (Ed), Springer Verlag , New York 1994.p89
2. Serov SF, Scully RE, Robin IH: International Histologic Classification of Tumours: No. 9. Histological Typing of Ovarian Tumours. Geneva: World Health Organization, 1973.
3. N.Colombo , M Peiretti, A.Garbi, S.Carinelli, C.Marini, C Sessa, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Non-Epithelial ovarian cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23.Supplement 7):vii20-vii26,2012



## **DIAGNÓSTICO**

### **Anamnese**

Dor pélvica subaguda ou sensibilidade a pressão pélvica

### **Exames recomendados**

1. Ultrassonografia abdominal e pélvica transvaginal
2. Tomografia abdome e pelve
3. RX Tórax PA e perfil
4. Hemograma completo, testes de função hepática e renal
5. Dosagem sérica alfa-fetoproteína, BHCG, DHL
6. Segunda opinião de patologistas experientes deve ser considerada: devido a dificuldade diagnóstica e raridade dos tumores germinativos de ovário.
7. Inibina (no caso de disgerminomas) pode ser usado como marcador de doença
8. Cariótipo pré-operatório (na suspeita de gonadoblastoma)

### **DIAGNÓSTICO ANÁTOMO-PATOLÓGICO E IMUNOISTOQUÍMICO DE TUMORES GERMINATIVOS PRIMITIVOS**

O diagnóstico pode ser feito com material histológico convencional, marcadores imunoistoquímicos ( como Salla4 e OCT3/4) que são amplamente utilizados e mais recentemente SOX2 em carcinoma embrionário e tumores neuroectodérmicos primitivos de teratomas) e hibridização in situ fluorescente do cromossomo 12p para confirmar diagnóstico em casos difíceis.

**Imunoistoquímica de tumores germinativos primitivos**

	Salla4	OCT3/4	SOX2
Disgerminoma	+	+	-
Yolk Sac	+	-	-
Carcinoma embrionário	+	+	+

## Referências

1. Hildebrandt RH, Rouse RV , LongaceTA . Value of inhibin in the identification of granulosa cell tumors of ovary. Hum Pathology 1997;28:1387-1395
2. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V et al. Management of ovarian stromal cell tumors. J.Clin Oncol 2007; 25:2944-2951
3. N.Colombo , M Peiretti, A.Garbi, S.Carlinelli, C.Marini, C Sessa, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Non-Epithelial ovarian cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23.Supplement 7):vii20-vii26,2012

## **ESTADIAMENTO (FIGO / TNM)**

Geralmente é adaptado dos tumores epiteliais de ovário conforme definido pela FIGO.

O estadiamento é cirúrgico , sendo este realizada geralmente por via aberta , mas em casos selecionados , através de cirurgia laparoscópica ou robótica.

Incluiu:

1. Exame cuidadoso da cavidade abdominal
2. Biópsia do peritônio diafragmático , das goteiras parietocólicas, do peritônio pélvico e lavado peritoneal
3. Não há consenso sobre o papel da linfadenectomia , mas deve ser realizado só em casos de anormalidade linfonodal
4. Salpingo-ooforectomia unilateral com preservação do ovário contralateral e útero é considerado o tratamento padrão para estes tumores , mesmo em caso de doença avançada , dada a alta responsividade destes tumores a quimioterapia
5. Não deve ser realizada biópsia do ovário contralateral , quando este é considerado macroscopicamente normal
6. Curetagem de endométrio deve ser realizada para descartar neoplasia de endométrio concomitante em pacientes com tumores germinativos
7. Em mulheres na pós menopausa e em pacientes com doença avançada ou com envolvimento ovariano bilateral, a salpingo-ooforectomia bilateral deve ser realizada

## Classificação FIGO

---

### Estádio I -

Tumor limitado aos ovários

**Ia** – Tumor limitado a um ovário, cápsula intacta, sem tumor na superfície externa.

**Ib** – Tumor limitado aos dois ovários, cápsula intacta, sem tumor na superfície externa.

**Ic** – Tumor de ovário nos Estádio Ia, ou Ib mas com tumor na superfície ou cápsula rota de um ou ambos os ovários; ou com ascite ou lavado peritoneal com células neoplásicas presentes.

---

### Estádio II -

Tumor com extensão à pélvis

**Ila** – Extensão e/ou metástases para o útero e/ou trompa.

**Ilb** – Extensão para outros tecidos pélvicos

**Ilc** – Tumor no Estádio Ila ou Ilb, mas com tumor na superfície de um ou ambos os ovários ou com cápsula rota, ou com ascite ou lavado peritoneal com células malignas presentes.

---

**Estádio III** - Tumor com implantes além da pélvis e/ou linfonodos inguinais, pélvicos e/ou retroperitoneais positivos. A ocorrência de metástases na superfície hepática corresponde ao Estádio III. Também considerar como tumor limitado à pélvis verdadeira aqueles com extensão ao intestino delgado ou omento.

**IIla** – Tumor macroscopicamente limitado à pélvis verdadeira com linfonodos negativos mas com disseminação peritoneal comprovada histologicamente.

**IIlb** – Tumor em um ou ambos ovários com confirmação histológica de implante peritoneal e este não excedendo 2 cm de diâmetro. Linfonodos negativos.

**IIlc** – Implantes peritoneais maiores que 2 cm de diâmetro e/ou linfonodos inguinais ou pélvicos/retroperitoneais positivos.

---

**Estádio IV** - Tumor com metástases à distância. Havendo derrame pleural deve ser pesquisada presença de células neoplásicas. Metástases parenquimatosas hepáticas correspondem ao Estádio IV.

Para permitir avaliação prognóstica dos diferentes critérios, nos Estádios Ic e IIc, é importante saber se a ruptura da cápsula foi espontânea ou causada pelo cirurgião ou se as células malignas detectadas foram através de lavado peritoneal ou líquido ascítico.

Referências:

- 1.FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 105 (1): 3-4, 2009. [PUBMED Abstract]
2. Ovary and primary peritoneal carcinoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 419-28.

**Classificação TNM****T - Tumor primário**

<b>Tx</b>	Tumor não pode ser avaliado
<b>T1</b>	O tumor limitado aos ovários
<b>T1a</b>	O tumor limitado a um ovário; cápsula intacta, sem tumor na superfície ovariana; sem células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
<b>T1b</b>	Tumor limitado a ambos os ovários; cápsulas intactas, sem tumor nas superfícies ovarianas; sem células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
<b>T1c</b>	Tumor limitado a um ou ambos os ovários, com qualquer um dos seguintes achados: cápsula rompida, tumor na superfície ovariana, células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
<b>T2</b>	Tumor que envolve um ou ambos os ovários, com extensão pélvica
<b>T2a</b>	Extensão e/ou implantes no útero e/ou trompa(s); sem células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
<b>T2b</b>	Extensão para outros tecidos pélvicos; sem células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
<b>T2c</b>	Extensão pélvica (2a ou 2b), com células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
<b>T3</b>	Tumor que envolve um ou ambos os ovários com metástase peritoneal fora da pélvis, confirmada microscopicamente, e/ou metástase em linfonodo regional
<b>T3a</b>	Metástase peritoneal microscópica, além da pélvis.
<b>T3b</b>	Metástase peritoneal macroscópica, além da pélvis, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
<b>T3c</b>	Metástase peritoneal, além da pélvis, com mais de 2 cm em sua maior dimensão, e/ou metástase em linfonodo regional

## Classificação TNM

---

### N - Linfonodo regional

---

- Nx** Linfonodo regional não pode ser avaliado.
- NO** Ausência de linfonodo comprometido.
- N1** Comprometimento dos linfonodos próximos ao tumor.

## Classificação TNM

---

### M - Metástase à distância

---

- MO** Ausência de metástase à distância.
- M1** Metástase à distância.

Nota: Metástase na cápsula hepática corresponde a T3/estádio III; metástase no parênquima hepático, M1/estádio IV. Um derrame pleural deve ter citologia positiva para corresponder a M1/estádio IV.

### Grupamento por Estádios

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



## FIGO / TNM - Resumo Esquemático

<b>Estádio I - Tumor limitado aos ovários.</b>			
<b>Estadio IA</b>	T1a	NO	MO
<b>Estadio IB</b>	T1b	NO	MO
<b>Estadio IC</b>	T1c	NO	MO
<b>Estádio II - Tumor envolve um ou ambos os ovários e tem extensão para a pelve</b>			
<b>Estadio IIA</b>	T2a	NO	MO
<b>Estadio IIB</b>	T2b	NO	MO
<b>Estadio IIC</b>	T2c	NO	MO
<b>Estadio III - Tumor em um ou ambos os ovários, com implantes peritoneais fora da pelve e/ou linfonodos retroperitoneais ou inguinais positivos. Metástases hepáticas superficiais. Tumor limitado à pelve verdadeira, mas com extensão histologicamente confirmada para intestino delgado ou omento.</b>			
<b>Estadio IIIA</b>	T3a	NO	
<b>Estadio IIIB</b>	T3b	NO	MO
<b>Estadio IIIC</b>	Qualquer T	N1	MO
	T3c	NO	MO
<b>Estadio IV - Tumor envolvendo um ou ambos os ovários, com metástases à distância ou metástases para fígado ou derrame pleural positivo para malignidade. Qualquer T, qualquer N, M1.</b>			

# Tratamento

## ESTADIOS PRECOSES

- **CIRURGIA** - Preservadora de fertilidade

### - Cirurgia apenas sem quimioterapia adjuvante

Disgerminoma puro EC IA

Teratoma imaturo EC IA G1

#### Considerações

Em disgerminoma puro a taxa de recidiva é baixa de 15 a 25% e esta pode ser tratada com quimioterapia com sucesso numa eventual recidiva com alta taxa de cura.

### • QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Teratoma imaturo EC IA G2-G3 e IB e C

Não Disgerminoma EC IA a B

#### Considerações

- Há alguns dados publicados que sugerem que todos os graus de teratoma imaturo IA G2-3, IB-IC podem apenas ser seguidos sem quimioterapia adjuvante após cirurgia preservadora de fertilidade, (III, A) reservando a quimioterapia para uma eventual recidiva, mas tal conduta não é consenso.
- Porém dados da literatura inglesa mostram que a maioria dos centros sugerem uso quimioterapia combinada com BEP (Bleomicina, Etoposide e Cisplatina) para tumores não disgerminomatosos EC IA e IB

#### Referências

1. Thomas GM, Dembo AJ, Hacker NF, et al.: Current therapy for dysgerminoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 70 (2): 268-75, 1987. [PUBMED Abstract]
2. Dark GG, Bower M, Newlands ES, et al.: Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 15 (2): 620-4, 1997. [PUBMED Abstract]
3. 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* 12 (4): 701-6, 1994. [PUBMED Abstract]
4. 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* 56 (2): 243-8, 1985. [PUBMED Abstract]
5. Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ, et al.: Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. *Gynecol Oncol* 52 (3): 287-91, 1994. [PUBMED Abstract]
6. Gershenson DM: The obsolescence of second-look laparotomy in the management of malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 52 (3): 283-5, 1994. [PUBMED Abstract]

## Tratamento

### ESTADIOS AVANÇADOS E RECIDIVADOS

Geralmente o tratamento incluiu cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante

#### • CIRURGIA

- Pacientes devem ir para cirurgia citorrredutora para remoção de máxima quantidade de tumor possível, mas sem procedimentos extensos pois tal tumor é altamente sensível a quimioterapia e com preservação de fertilidade já que mesmo na doença avançada a taxa de cura é maior que 90%.

- A cirurgia citorrredutora secundária na doença recidivada ou progressiva em tumores germinativos permanece controversa, pode ter benefício em grupos selecionados particularmente em em teratoma imaturo e na síndrome de crescimento de teratoma.

- Evidência de doença radiológica de tumor residual (após cirurgia e quimioterapia) com marcadores normais alfa feto, BHCG pode se considerar cirurgia, mas observação também, pode ser uma opção.

## • QUIMIOTERAPIA

Indicada:

Carcinoma embrionário e seio endodérmico

Disgerminoma EC II a IV

Teratoma imaturo EC II a IV

1. Quimioterapia baseada em platina e a escolha.

- BEP 03 ciclos (quando a doença foi ressecada completamente) ou tumores ECI de baixo risco conforme critério do Memorial Sloan Kettering Cancer Center) categoria 2B

OBS: \*Em pacientes selecionados com disgerminoma EC IB a III para minimizar toxicidade é aceitável uso VP 16 120mg/m<sup>2</sup> D1-3 e Carboplatina 400mg/m<sup>2</sup> ou AUC 5-6 a cada 04 semanas por 03 ciclos)

- BEP 04 ciclos, sendo que a Bleomicina deve ser omitida para reduzir o risco de toxicidade pulmonar ou uso de PVB (Cisplatina, Vimblastina e Etoposide) (quando há doença residual macroscópica ou categoria de alto risco baseado no critério do Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (III,A)

2. Na doença recidivada já tratada com platina previamente

**Se Intervalo > 6 meses:**

Ifosfamida e Cisplatina associada ou não a Paclitaxel deve ser considerada como segunda linha

Outros regimes ativos em segunda linha:

Vimblastina/ Ifosfamida e Cisplatina (VeIP)

Cisplatina /Vimblastina /Bleomicina (PVB)

\*quimioterapia em alta dose ou qt adicional a discutir em casos selecionados

**Se Intervalo <6 meses (resistentes a platina):**

Vincristina /Actinomicina D/Ciclofosfamida (VAC)

Paclitaxel/Gemcitabina

**Se doença radiológica de tumor residual e marcadores persistentemente elevados ( alfa fetoproteína e BHCG) após a quimioterapia de primeira linha**

Quimioterapia de resgate com TIP (Paclitaxel , Ifosfamida e Cisplatina) ou alta dose de quimioterapia

**Na doença refratária a múltiplos esquemas de quimioterapia e não curável**

Monoterapia

Terapia suporte

Estudos clínicos

**Novos agentes terapêuticos:**

Investigacionais:

Inibidores de tirosina quinase (Imatinib e Sunitinib)

Anti-angiogênicos (Bevacizumab)

Estes agentes isolados ou associados a quimioterapia podem representar futuras opções terapêuticas mas no momento aguardam estudo prospectivos. (II-IV)

## MANEJO DOS TUMORES GERMINATIVOS DE OVÁRIO

<b>Estadio</b>	<b>Cirurgia</b> (com preservação de fertilidade quando indicada)	<b>Quimioterapia</b>	<b>Seguimento</b>
<b>Disgerminoma</b>			
EC IA	X	-	X
EC IB-IC	X	X	(X)
EC IIA-IV	X	X	
<b>Teratoma imaturo</b>			
EC IA G1	X	-	X
EC IA G2-3	X	X	(X)*
EC IB-IC	X	X	X
EC IA-IV	X	X	
<b>Tumor seio endodérmico</b>			
EC IA-IB	X	X	X
Outros EC	X	X	

X: sugerido      (X) sugerido por alguns autores      - sem terapia

\* adequado estadiamento cirúrgico

## Referências:

1. Williams SD, Blessing JA, Moore DH, et al.: Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 111 (1): 22-7, 1989. [PUBMED Abstract]
2. Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, et al.: Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 9 (11): 1950-5, 1991. [PUBMED Abstract]
3. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 1997 Feb;15(2):594-603.
4. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 316 (23): 1435-40, 1987. [PUBMED Abstract]
5. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister GD et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin inpatients with good risk germ cell tumors: a multi-institutional study. *J.Clin.Oncol* 1993;11:598-606
6. Taylor MH, Depetrillo AD, Turner AR: Vinblastine, bleomycin, and cisplatin in malignant germ cell tumors of the ovary. *Cancer* 56 (6): 1341-9, 1985. [PUBMED Abstract]
7. Munshi NC, Loehrer PJ, Roth BJ, et al.: Vinblastine, ifosfamide and cisplatin (VeIP) as second line chemotherapy in metastatic germ cell tumors (GCT). [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 9: A-520, 134, 1990.
8. Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, et al.: Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. *Ann Intern Med* 117 (2): 124-8, 1992. [PUBMED Abstract]
9. Motzer RJ, Bosl GJ: High-dose chemotherapy for resistant germ cell tumors: recent advances and future directions. *J Natl Cancer Inst* 84 (22): 1703-9, 1992. [PUBMED Abstract]
10. Mandanas RA, Saez RA, Epstein RB, et al.: Long-term results of autologous marrow transplantation for relapsed or refractory male or female germ cell tumors. *Bone Marrow Transplant* 21 (6): 569-76, 1998. [PUBMED Abstract]
11. Munkarah A, Gershenson DM, Levenback C, et al.: Salvage surgery for chemorefractory ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 55 (2): 217-23, 1994. [PUBMED Abstract]
12. Manchana T, Ittiwut C, Mutirangura A et al. Targeted Therapies for rare gynaecological cancers. *Lancet Oncol* 2010;11(7);685-693



- **RADIOTERAPIA**

Disgerminoma é altamente sensível a radioterapia, mas deve ser indicado apenas em casos selecionados, devido ao impacto negativo na fertilidade.

## **MARCADORES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO**

### **Marcadores séricos:**

BHCG, Alfafetoproteína, DHL, ca 125 e inibina (marcadores de resposta durante a quimioterapia e de recidiva)

### **Imagem:**

Tomografia de Abdome e pelve e tórax (avaliar resposta à quimioterapia na doença mensurável)  
Ultrassom pélvico

## **SEGUIMENTO**

Consideração: Cerca de 75% dos tumores germinativos tendem a recidivar no primeiro ano e o sítio mais comum da recidiva é a cavidade peritoneal

1. Anamnese, exame físico , exame pélvico e marcadores séricos a cada 03 meses nos 02 primeiros anos
2. Anamnese, exame físico , exame pélvico e marcadores séricos a cada 06 meses do 2 ao 5 anos e até progressão de doença
3. Ultrassom pélvico a cada 06 meses naquelas pacientes de fizeram cirurgia preservadora de fertilidade
4. CT de abdome e pelve é usualmente utilizado conforme indicação clínica
5. PET-CT para seguimento e mensuração de resposta ainda não tem papel bem estabelecido

Referências:

N.Colombo , M Peiretti, A.Garbi, S.Carlinelli, C.Marini, C Sessa, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Non-Epithelial ovarian cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23.Supplement 7):vii20-vii26,2012