

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia maligna epitelial de ovário

Nº 401
Janeiro/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta da Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 65ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente o texto.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 65ª reunião do plenário, realizada nos dias 5 e 6 de abril de 2018, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização da DDT.

CONSULTA PÚBLICA

Seguem as contribuições da consulta pública da Diretriz Diagnóstica e Terapêutica da Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário.

Foram 60 manifestações na consulta pública, sendo que 10 responderam “sim” a pergunta “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?”. Com relação a pergunta “gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” houveram 12 manifestações.

Em relação ao perfil de participantes da CP, 53% foram de profissionais de saúde e sociedades médicas, 28% de representações de pacientes e 19% de interessados no tema (13% de pessoa jurídica e 87% pessoa física). Na avaliação geral, 98% das contribuições avaliaram o PCDT como muito bom e bom e 2% regular.

Seguem as contribuições que necessitaram de respostas do Grupo Elaborador:



	Comentário	Resposta
1	<p>Comentário 1. Página 3. O fator de risco mais importante é uma forte história familiar de câncer de ovário ou de mama, embora uma predisposição genética identificável, geralmente as mutações dos genes BRCA1/BRCA2 estejam presentes em apenas 10-15% dos pacientes. (3). Comentário: O fator de risco mais importante é a presença de uma mutação germinativa em gene de predisposição ao câncer de alta penetrância e não a história familiar. A prevalência de mutações em genes BRCA1/BRCA2 é de 15-20%, inclusive há estudos no Brasil (Maistro et al. 2016).</p> <p>Comentário 2. No item 3 “Diagnóstico e estadiamento” do documento deve ser mencionado que em todos os casos com diagnóstico de câncer de ovário epitelial há indicação formal, de acordo com diretrizes internacionais como NCCN (NCC 2018), de realizar a análise de mutações germinativas dos genes BRCA1 e BRCA2 por sequenciamento gênico e análise de rearranjos, independente da idade ao diagnóstico e da história familiar de câncer. (vide revisão teórica em anexo).</p> <p>Comentário 3. Página 12. No item 4.1 “Cirurgia” sugerimos a inclusão de um tópico específico sobre salpingo-ooforectomia bilateral profilática em pacientes portadoras de mutação de BRCA1 ou BRCA2, como a seguir: “Mulheres portadoras de mutações no gene BRCA1 com idade superior a 35 anos ou no gene BRCA2 com idade superior a 40 anos devem ser abordadas quanto a realização de salpingo-ooforectomia bilateral profilática. Este procedimento é capaz de reduzir de 80-90% o risco de desenvolvimento de câncer de ovário durante a vida dessas mulheres (JNCI 2009, 101: 80-87).</p> <p>Comentário 4. Página 21. Onde se lê “Outras classes de medicamentos estão sendo estudadas. Os inibidores da enzima poli ADP ribose polimerase (PARP - Poly(ADP-ribose) polymerase) possuem atividade em pacientes com câncer de ovário e que possuam deficiência de recombinação homóloga (LOH). Além de mutações genômicas em BRCA 1 e 2, a perda de heterozigidade pode também representar uma deficiência de recombinação homóloga (LOH)”. Esta afirmativa deve ser complementada com outras informações pois o texto é tecnicamente equivocado. O termo LOH não se refere a recombinação homóloga mas sim loss of heterozygosity (perda de heterozigidade) que é um termo genérico aplicável a qualquer gene. Há estudos em andamento tentando utilizar assinaturas genômicas baseadas em LOH como biomarcador substituto preditivo de resposta a inibidores de PARP, no entanto ainda não há dados consensuais sobre sua utilidade na prática clínica. Também está equivocado o texto ao indicar que esta classe de drogas está indicada em mulheres diagnosticadas com “mutações genômicas” (todas as mutações são genômicas). A droga está indicada e aprovada para uso no Brasil em mulheres com adenocarcinoma seroso de alto grau de ovário, tuba uterina ou peritônio que sejam portadoras de mutações germinativas (herdadas) ou somáticas (no tumor) nos genes BRCA1 e BRCA2. Tal situação reforça ainda mais a importância sobre a</p>	<p>Comentário 1: Incluído parágrafo na introdução sobre BRCA.</p> <p>Comentário 2: Indicação de teste molecular: casos de câncer de ovário familiar/ mulheres jovens e pacientes com doença persistente ou recorrente. Incluído parágrafo na introdução. Teste genético de BRCA ainda não disponível no SUS.</p> <p>Comentário 3: Não há a necessidade de tópico específico pois foge a abordagem geral do tema. A informação de que portadoras de mutações no gene BRCA1 com idade superior a 35 anos ou no gene BRCA2 com idade superior a 40 anos devem ser abordadas quanto a realização de salpingo-ooforectomia bilateral profilática já informa a mensagem a ser transmitida. Incluído texto na DDT sobre BRCA e salpingo-ooforectomia. Teste genético de BRCA ainda não disponível no SUS.</p> <p>Comentário 4: Incluído parágrafo sobre novas classes. Texto já citava RS da Cochrane sobre os inibidores da PARP, bem como outros 2 estudos de medicamentos ainda não aprovados no Brasil.</p>



	<p>investigação através de testes genéticos de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 ao diagnóstico.</p> <p>Comentário 5. Pagina 25. Item 6. Sobre acompanhamento pós-tratamento é imperativo citar que mulheres com câncer de ovário e mutações germinativas nos genes BRCA1 ou BRCA2 tem alto de risco de desenvolver outros tumores primários (câncer de mama e no caso específico de mutações em BRCA2, tumores de vias biliares, melanoma, câncer de pâncreas entre outros) e devem ser encaminhadas para serviços especializados de rastreamento e acompanhamento de pacientes de alto risco de câncer. Ademais, para todas as mulheres com mutações germinativas de BRCA deveria ser oferecido aconselhamento genético para seus parentes de 1o e 2o grau, uma vez que há alta probabilidade de outros familiares serem igualmente portadores de mutação (50% em familiares de 1o grau) e estarem em alto risco de desenvolver câncer, sendo, com isso, também candidatos a intervenções de redução de risco e/ou rastreamento intensivo. Por fim, seria importante ressaltar que mulheres com câncer de ovário em idade jovem e/ou história familiar de câncer podem ser portadoras de outras mutações em outros genes além de BRCA1 e BRCA2 e que, caso existir esta suspeita, devem ser encaminhadas para avaliação genética.</p>	<p>Comentário 5: O BRCA2 principalmente está ligado ao câncer em outros sítios como pâncreas, estômago e vias biliares. Incluído texto na introdução. Teste genético de BRCA ainda não disponível no SUS.</p>
2	<p>O tratamento de escolha tendo a paciente condição clínica e com doença passível de ressecção ótima deve ser a citorredução primária, realizada por cirurgião oncológico. A dificuldade no acesso a cirurgia especializada é um grande entrave ao tratamento das pacientes com neoplasia de ovário</p> <p>A pesquisa da mutação dos genes BRCA 1. E 2 é recomendado para toda paciente com neoplasia epitelial de ovario e deveria ser oferecida pelo SUS esse rastreio</p>	<p>No Brasil tanto o cirurgião geral ou ginecologista não especializado realizam cirurgias em pacientes com câncer de ovário. Segundo estudo publicado no JCO há diferenças na sobrevida. (Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016;34(28):3460–73)</p> <p>Pesquisa da mutação tem indicação em casos de câncer de ovário familiar/ mulheres jovens e pacientes com doença persistente ou recorrente. Incluído parágrafo sobre BRCA na introdução. Teste genético de BRCA ainda não disponível no SUS.</p>



3	<p>Recorrência resistentes à platina, sem terapia prévia com bevacizumabe. Considerando o texto proposto na consulta temos as seguintes considerações relacionadas aos dados científicos do bevacizumabe quanto ao uso nestas pacientes:1- “O tratamento padrão de primeira linha do câncer de ovário avançado tem sido seis ciclos de carboplatina e paclitaxel. O tratamento evoluiu na última década e vários grandes estudos de fase III demonstraram atividade na doença com estratégias alternativas de tratamento. O advento da associação da quimioterapia intraperitoneal, do uso de quimioterapia em dose-densa e a adição de outros fármacos como bevacizumabe, em pacientes com doença avançada são opções a serem consideradas no tratamento”&#61672;Quando o texto cita “a adição de outros fármacos como Bevacizumabe seja opção a ser considerada”, gostaríamos de contribuir com a informação adicional de que o estudo GOG218 de fase III, demonstrou ganho significativo de Sobrevida Livre de Progressão com 18,2 versus 12,0 meses [HR--0.63 (0.52 – 0.75)] 2- “Vários estudos têm analisado ainda o papel dos antiangiogênicos na recidiva tumoral. Carboplatina com paclitaxel ou gencitabina associado ao bevacizumabe, seguido de bevacizumabe de manutenção como monoterapia até progressão de doença ou toxicidade podem ser alternativas. Inúmeras metanálises mostraram aumento da SLP com a associação do bevacizumabe, porém nem todos os trabalhos mostraram aumento da SG.”&#61672;A consulta cita que metanálises de 2014 demonstraram aumento da Sobrevida Livre de Progressão em relação a doença sensível a platina, com o tratamento com antiangiogênicos. Podemos citar adicionalmente o estudo OCEANS, de fase III, que demonstrou um HR de 0.48 (0.38 – 0.60) – 12.4 meses de SLP x 8.4 meses no braço controle.3- “O estudo Aurelia randomizou 361 pacientes resistentes a platina avaliou a adição de bevacizumabe a monoquimioterapia a escolha do investigador, sendo paclitaxel semanal, topotecano e doxorubicina liposomal peguilada eram possíveis. Este estudo demonstrou um aumento de SLP favorecendo a combinação com Bevacizumabe, com mediana de SLP de 6,7 x 3,4 meses [HR] 0,48, IC 95% 0,38-0,60. Este benefício foi demonstrado em todos esquemas quimioterápicos. Benefício em sobrevida global não conseguiu ser demonstrado.”&#61672;Gostaríamos de ressaltar que o estudo referido foi a base desta aprovação no Brasil e nas principais agências regulatórias do mundo. Diante das evidências clínicas apresentadas, a Roche espera ter contribuído para as atualizações do texto das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário e se solidariza com o parecer dos especialistas quanto a necessidade de incorporação de bevacizumabe. Adicionalmente, considerando as evidências apresentadas e o benefício que bevacizumabe traz a estas pacientes, os médicos que tratam estas pacientes devem ter a oportunidade de usar o medicamento em uma das linhas que demonstraram benefício. Assim, devido aos vários aspectos clínicos a serem</p>	<p>As meta-análises citadas no texto da DDT incluíram os estudos GOG218, OCEANS e AURELIA.</p> <p>Os estudos com o bevacizumabe demonstraram benefício em SLP, mas não em SG. Os estudos mostram que os pacientes que utilizaram bevacizumabe tiveram risco aumentado de eventos adversos como hipertensão, perfurações gastrintestinais, sangramentos e proteinúria.</p>
---	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



	<p>considerados nesta decisão de quando usar o bevacizumabe, entendemos que as pacientes classificadas nas categorias abaixo deveriam ter esta possibilidade terapêutica disponibilizada:• Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) – 1a linha• Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) em 2 a linha A Roche entende a importância das incorporações de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) e o impacto de tal ação para os pacientes brasileiros. Sendo assim, reafirmamos nosso compromisso em buscar formas de contribuir para que os pacientes possam se beneficiar das inovações na Saúde Pública. Esperamos que nossas contribuições sejam consideradas na análise do texto das "Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário".Sem mais, e colocando-nos à inteira disposição de V.Sas. para prestar os esclarecimentos adicionais julgados necessários, subscrevemo-nos, Atenciosamente,Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.</p>	
4	<p>A nuclídeo do uso de bevacizumabe no tratamento de câncer de ovário e Utero a nível de sus se reveste de importância extrema face ao inequívoco benefício em controle de doença e melhora da qualidade de vida</p>	<p>Os estudos com o bevacizumabe demonstraram benefício em SLP, mas não em SG. Os estudos mostram que os pacientes que utilizaram bevacizumabe tiveram risco aumentado de eventos adversos como hipertensão, perfurações gastrintestinais, sangramentos e proteinúria.</p>
5	<p>Papel do Bevacizumabe é importante na doença metastástica. Inúmeras metanálises evidenciam aumento de SG</p>	<p>Os estudos com o bevacizumabe demonstraram benefício em SLP, mas não em SG. Algumas metanálises publicadas demonstraram ganho de sobrevida global, porem com alta heterogeneidade e com desvios metodológicos. Os estudos mostram que os pacientes que utilizaram bevacizumabe tiveram risco aumentado de eventos adversos como hipertensão, perfurações gastrintestinais, sangramentos e proteinúria.</p>



6	<p>Incluir junto à cirurgia citorrredutora de intervalo a opção de "quimioterapia intraperitoneal hipertérmica" (sigla mantida em inglês: HIPEC - Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy) como alternativa/opção de tratamento para os casos com subtipos epiteliais de ovário com grande volume de doença (FIGO IIIC - IV) ou em associação à citorredução secundária na doença recorrente. (Referências em anexo).</p> <p>RESTRINGIR ESTA OPÇÃO A CENTROS TERCIÁRIOS DE CUIDADOS ONCOLÓGICOS, EM ESPECIAL, CACONS; OU CENTROS QUE APRESENTEM PROJETO BEM ESTRUTURADO A ESTA COMISSÃO, DEMONSTRANDO EXPERTISE NO ASSUNTO.</p>	<p>Sim pois em centros ou profissionais não especializados pode haver aumento de mortalidade.</p> <p>Texto já menciona os benefícios da HIPEC após cirurgia citorrredutora completa.</p> <p>Incluído texto da DDT.</p>
---	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



7	<p>Terapia Antiangiogênica com Bevacizumabe</p> <p>Nas pacientes diagnosticadas em estágio IV não passíveis de citorredução (como aquelas com envolvimento ósseo ou múltiplas metástases viscerais) ou em casos selecionados nos quais não foi possível citorredução primária ótima e a doença residual é de volume alto, considerar a adição de bevacizumabe. O estudo GOG 218 foi um ensaio clínico duplo cego que incluiu 1.873 pacientes em estágio III com citorredução subótima (apesar de máxima tentativa) ou em estágio IV e as randomizou para paclitaxel, 175 mg/m² EV, durante 3 h, e carboplatina, AUC 6 EV, ambas no D1 (braço controle) por 6 ciclos, versus o mesmo esquema de QT com a adição de bevacizumabe, 15 mg/kg EV, a cada 3 semanas (iniciando a partir do ciclo 2) até o ciclo 6 (braço de QT e bevacizumabe de indução), versus o mesmo esquema de QT com a adição de bevacizumabe, 15 mg/kg EV, a cada 3 semanas (iniciando a partir do ciclo 2) até o ciclo 22 (braço de QT e bevacizumabe de indução e manutenção). Durante o andamento do estudo, pacientes em estádios III otimamente citorreduzidas foram também incluídas, representando um terço delas. Nesse estudo, observou-se aumento da SLP naquelas que receberam QT e bevacizumabe de indução e manutenção em relação às do braço controle (14,1 versus 10,3 meses; HR--0,71; IC de 95%: 0,62-0,82; p<0,001). O braço de QT e bevacizumabe de indução sem manutenção não apresentou vantagem em relação ao braço controle em termos de SLP. Não houve diferença significativa em SG ou na incidência de fístulas ou perfurações gastrintestinais entre os três braços terapêuticos do estudo GOG 218 [N Engl J Med 365:2473, 2011]. Em outro estudo, ICON 7, 1.528 pacientes em estádios I a IV (estádio I se risco alto, grau 3 ou subtipo células claras) foram randomizadas para receber paclitaxel, 175 mg/m² EV, durante 3 h, e carboplatina, AUC 5-6 EV, ambos no D1 (braço controle) por 6 ciclos, versus o mesmo esquema de QT com a adição de bevacizumabe, 7,5 mg/kg EV, a cada 3 semanas a partir do ciclo 1 até o ciclo 18 (braço de QT e bevacizumabe de indução e manutenção). Nesse estudo, 70% das pacientes apresentavam estádios IIIC e IV e 72% foram submetidas a citorredução ótima. À semelhança do estudo GOG 218, não houve diferença em termos de SG ou incidência de fístulas/perfurações entre os braços [N Engl J Med 365:2484, 2011]. Em análise de subgrupo pré-planejada do estudo ICON 7, pacientes de risco alto (FIGO IV ou FIGO III com doença residual após cirurgia de citorredução) que receberam bevacizumabe apresentaram aumento significativo na SLP (10,5 versus 16,0 meses; HR--0,73; IC de 95%: 0,61-0,88; p--0,001) e na SG (30,2 versus 39,7 meses; HR--0,78; IC de 95%: 0,63-0,97; p--0,03) [Lancet Oncol 16:928, 2015].</p>	<p>As meta-análises citadas no texto da DDT incluíram os estudos GOG218 e ICON. Os estudos com o bevacizumabe demonstraram benefício em SLP, mas não em SG. Os estudos mostram que os pacientes que utilizaram bevacizumabe tiveram risco aumentado de eventos adversos como hipertensão, perfurações gastrintestinais, sangramentos e proteinúria.</p>
---	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



<p>No mundo cerca de 225.500 mulheres são diagnosticadas com câncer de ovário a cada ano e cerca de 140.000 morrem desta doença sendo o tumor ginecológico com maior mortalidade. Conforme dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimam-se 6.100 casos novos de câncer do ovário para o Brasil no ano de 2018 (2). Aproximadamente 70% das pacientes se apresentam com doença avançada ao diagnóstico e a sobrevida para estas pacientes em longo prazo é menor do que 25% (1). A ausência de estratégias eficazes de rastreamento na população (fora do contexto de hereditariedade), o cenário de doença avançada ao diagnóstico e as limitadas opções terapêuticas colocam este contexto clínico em prioridade para incorporação de novas tecnologias para seu melhor controle. Parabenizamos por isto a iniciativa da CONITEC e agradecemos a abertura para consulta pública. O texto aberto à consulta pública. Diretrizes Diagnósticas e terapêuticas: neoplasia maligna epitelial de ovário é abrangente e aborda as principais incorporações terapêuticas com impacto em sobrevida e qualidade de vida das pacientes. Seguem nossas impressões e considerações ratificando o posicionamento do EVA - Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos:</p> <p>Comentário 1: Tópico 3.3 Diagnóstico laboratorial A utilização desse marcador (CA125) na detecção precoce de câncer de ovário, uma vez que o aumento dos seus níveis pode preceder a detecção clínica em mais de um ano, ainda não está bem estabelecida na prática, não existindo consenso internacional de uso dessa técnica como exame de screening.(11)(10) Sugerimos acrescentar que, no contexto de síndrome de câncer de mama/ovário familiar suspeita ou confirmada, está indicado rastreamento sistemático de câncer de ovário com CA125 e ultrassonografia transvaginal. Sugerimos acrescentar que a testagem de mutação em genes BRCA 1 e 2 deve ser considerada em toda paciente com câncer epitelial de ovário alto grau por ter valor preditivo, prognóstico e possível impacto para planejamento de prevenção de câncer em familiares.</p> <p>Comentário 2: Tópico 4.1 Cirurgia: Pacientes com a histologia mucinosa, indica-se apendicectomia e investigação do trato gastrointestinal com o intuito de verificar se a lesão ovariana não seja uma metástase do trato gastrointestinal.(24) Sugerimos especificar que a investigação do trato gastrointestinal seja iniciada com endoscopia e colonoscopia.</p> <p>Comentário 3: Tópico 4.2 Quimioterapia O advento da associação da quimioterapia intraperitoneal, do uso de quimioterapia em dose-densa e a adição de outros fármacos como bevacizumabe, em pacientes com doença avançada são opções a serem consideradas no tratamento. (6)(15)(18) A combinação terapêutica de dose-densa (carboplatina AUC 6 no D1 e paclitaxel 80 mg/m², nos D1, D8 e D15) não foi estudada em pacientes em estágio I (35)(40). Nos demais estádios se recomenda o esquema dose-densa. Acredita-se que um maior número de infusões e uma maior duração da</p>	<p>Comentário 1: O texto da DDT menciona que os resultados dos estudos de screening com CA 125 + ultrassonografia transvaginal, possuem resultados conflitantes, não sendo indicada de rotina. Adicionada a possibilidade deste rastreio em mutadas de BRCA, não elegíveis para salpingo ooforectomia, porém com benefício incerto. Pesquisa da mutação BRCA1/BRCA2 tem indicação em casos de câncer de ovário familiar/mulheres jovens e pacientes com doença persistente ou recorrente. Incluído parágrafo no diagnóstico e estadiamento.</p> <p>Comentário 2: Investigação do TGI já se presume ser com endoscopia e colonoscopia. Acrescentado no texto.</p> <p>Comentário 3: O estudo ICON 8 foi apresentado na ESMO 2017 porém ainda não foi publicado. Optamos por manter o esquema dose densa como uma opção e não como recomendação. Assim como é feito em guidelines como NCCN.</p> <p>Comentário 4: As meta-análises citadas no texto da DDT incluíram os estudos GOG218, GOG2013 e OCEANS. Os estudos com o bevacizumabe</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



exposição ao paclitaxel com um regime dose-densa aumentam a perfusão de drogas intratumorais e inibem a angiogênese. Esses achados estão principalmente embasados no estudo japonês de fase III com 637 pacientes em estádios II a IV que comparou o esquema convencional a cada 3 semanas, por seis ciclos, com carboplatina AUC 6 no D1, associada a paclitaxel 80 mg/m² nos D1, D8 e D15, repetidos a cada 3 semanas, também por seis ciclos. Os resultados mostraram aumento significativo na SLP (28,2 versus 17,5 meses; HR--0,76 IC 95%,0,62-0,91; p--0,0037) e SG (100,5 versus 62,2 meses; HR--0,79 HR 0,79, IC 95% 0,63-0,99; p--0,039). Não foi observado benefício de SG com o regime em dose-densa em pacientes com os tipos histológicos mucinosos ou de células claras. A toxicidade hematológica foi maior com o esquema semanal. (35) Sugerimos retirar a sugestão de uso quimioterapia em dose densa, uma vez que o estudo ICON 8 de Clamp et al não demonstrou benefício em comparação ao esquema em dose convencional em população ocidental.

Comentário 4: Inibidores de angiogênese: Sobre inibidores de angiogênese em câncer epitelial de ovário, esta classe de antineoplásicos tem comprovado benefício em diversos cenários de CEO. O inibidor de angiogênese aprovado no Brasil em câncer epitelial de ovário até o momento é o anticorpo monoclonal bevacizumabe. Bevacizumabe mostrou os seguintes resultados em estudos clínicos: 1. Ganho de sobrevida livre de progressão no primeiro tratamento em pacientes de alto risco (estágio IV ao diagnóstico ou doença residual pós cirurgia), de acordo com o estudo GOG 218 2. Ganho de sobrevida livre de progressão na paciente recidivada platino sensível (estudos Oceans e GOG 213) e o mesmo benefício na paciente platino resistente (estudo Aurelia). Concordamos com a incorporação de bevacizumabe para pacientes com CEO alto grau em um dos contextos em que a medicação mostrou benefício. Não há evidência científica atual de benefício de bevacizumabe após progressão de doença na vigência do uso do mesmo e nem superioridade do benefício em dos cenário específicos citados acima, o que exige do médico assistente cuidadosa análise clínica para definição do melhor contexto clínico para usar ao longo do curso da doença de uma dada paciente.

Comentário 5: Inibidores de PARP Sobre inibidores de PARP em câncer epitelial de ovário, esta classe de antineoplásicos tem comprovado benefício em sobrevida livre de progressão em pacientes com mutação em BRCA 1 ou 2. Neste nicho de pacientes, inibidores de PARP/olaparibe (olaparibe é o único aprovado no Brasil no momento – maio de 2018) mostrou aumento de sobrevida livre de progressão em estudos de fase II e III (estudo 19 e SOLO2). Favorecemos a incorporação de olaparibe para pacientes com carcinoma epitelial de ovário alto grau platino sensível, com mutação em BRCA 1 ou 2. Checagem de BRCA no momento da recidiva é fundamental para definição terapêutica, além do valor prognóstico e de estabelecimento de risco de câncer

demonstraram benefício em SLP, mas não em SG. Os estudos mostram que os pacientes que utilizaram bevacizumabe tiveram risco aumentado de eventos adversos como hipertensão, perfurações gastrointestinais, sangramentos e proteinúria.

Comentário 5: A classe é citada na diretriz, bem como os principais estudos. No entanto, os mesmos demonstram até o momento somente benefício em SLP. Mais estudos são necessários para avaliação da sua efetividade na prática clínica.



hereditário e planos de cuidado preventivo para os familiares de pacientes mutadas. de fatores como condição clínica e experiência do serviço. BIBLIOGRAFIA:1- Annals of Oncology 2013; 24: 27-322- www.inca.gov.br



9	<p>Pacientes com CA de ovário resistente à platina podem se beneficiar com uso de associações com bevacizumab. No estudo AURELIA, o qual incluiu 361 pacientes com CA de ovário resistente à platina, houve aumento significativo de taxa de resposta global (31 vs 13%) em favor do grupo que usou bevacizumabe, além de uma redução de risco de progressão de doença no mesmo grupo com HR 0,48 e valor de p estatisticamente significativo. Não houve aumento de SG devido ao crossover entre os grupos. Tal perfil de pacientes apresenta poucas opções terapêuticas e necessita de controle sintomático, sendo que taxa de resposta é um end point muito importante e de grande relevância clínica.</p>	<p>Os estudos com o bevacizumabe demonstraram benefício em SLP, mas não em SG. Os estudos mostram que os pacientes que utilizaram bevacizumabe tiveram risco aumentado de eventos adversos como hipertensão, perfurações gastrintestinais, sangramentos e proteinúria.</p>
10	<p>recomendaria mais veemente a inclusão de Bevacizumabe no tratamento de cancer de ovário</p>	<p>Os estudos com o bevacizumabe demonstraram benefício em SLP, mas não em SG. Os estudos mostram que os pacientes que utilizaram bevacizumabe tiveram risco aumentado de eventos adversos como hipertensão, perfurações gastrintestinais, sangramentos e proteinúria.</p>
11	<p>Na minha experiência com pacientes do hospital Laureano fazendo uso de Bevacizumabe com quimioterapia e em manutenção em EC III com alto risco e EC IV tem feito uma grande diferença na SLP e qualidade de vida</p>	<p>Os estudos com o bevacizumabe demonstraram benefício em SLP, mas não em SG. Os estudos mostram que os pacientes que utilizaram bevacizumabe tiveram risco aumentado de eventos adversos como hipertensão, perfurações gastrintestinais, sangramentos e proteinúria.</p>
12	<p>Gostaria que exames de rastreamento como CÁ 125 e HE4 fossem mais utilizados, pois são importantes instrumentos de detecção precoce.</p>	<p>O CA 125 e apenas um exame para avaliação de pacientes que já apresentam tumor de ovário ou suspeita do mesmo. Incluído texto sobre HE4.</p>



13	<p>Pouco se fala sobre o tumor borderline. No meu caso, fui previamente diagnosticada como "tumor de ovário borderline", tendo como tratamento a cirurgia. Posteriormente, em "recidiva", o tumor foi diagnosticado como neoplasia maligna de baixo grau (metástase de adenocarcinoma seroso de baixo grau). De acordo com informações médicas, há poucos estudos de como se proceder em casos semelhantes a estes, principalmente no que tange a estudos sobre eventual "transformação" do tumor borderline não invasivo para "adenocarcinoma invasivo".</p>	<p>Não existe relato de transformação de tumor borderline em tumor invasivo ou maligno. Provavelmente não houve amostra ou não foi identificada células neoplásicas malignas no seu caso.</p>
14	<p>Concordo com a inclusão de Bevacizumabe ao esquema pelo ganho comprovado nos estudos fase III e na baixa toxicidade da droga .</p>	<p>Os estudos com o bevacizumabe demonstraram benefício em SLP, mas não em SG. Os estudos mostram que os pacientes que utilizaram bevacizumabe tiveram risco aumentado de eventos adversos como hipertensão, perfurações gastrintestinais, sangramentos e proteinúria.</p>
15	<p>O ganho importante em SLP com bevacizumabe na manutenção após quimioterapia paliativa e a importância de avaliar o estatus do BRCA nos tumores serosos de alto grau.</p>	<p>Os estudos com o bevacizumabe demonstraram benefício em SLP, mas não em SG. Os estudos mostram que os pacientes que utilizaram bevacizumabe tiveram risco aumentado de eventos adversos como hipertensão, perfurações gastrintestinais, sangramentos e proteinúria.</p>
16	<p>AS NEOPLASIAS EPITELIAS DE OVARIO APRESENTAM AUMENTO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA PADRAO COM PALCITAXEL E CARBOPLATINA QUANDO ASSOCIADA AO AVASTIN</p>	<p>Os estudos com o bevacizumabe demonstraram benefício em SLP, mas não em SG. Os estudos mostram que os pacientes que utilizaram bevacizumabe tiveram risco aumentado de eventos adversos como hipertensão, perfurações gastrintestinais, sangramentos e proteinúria.</p>



17	<p>Contribuições da ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TUMORES GINECOLÓGICOS</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sugerimos acrescentar que, no contexto de síndrome de câncer de mama/ovário familiar suspeita ou confirmada, está indicado rastreamento sistemático de câncer de ovário com CA125 e ultrassonografia transvaginal.2. Sugerimos acrescentar que a testagem de mutação em genes BRCA 1 e 2 deve ser considerada em toda paciente com câncer epitelial de ovário alto grau por ter valor preditivo, prognóstico e possível impacto para planejamento de prevenção de câncer em familiares.3. Pacientes com a histologia mucinosa, indica-se apendicectomia e investigação do trato gastrointestinal com o intuito de verificar se a lesão ovariana não seja uma metástase do trato gastrointestinal.(24) Sugerimos especificar que a investigação do trato gastrointestinal seja iniciada com endoscopia e colonoscopia.4. Sugerimos retirar a sugestão de uso quimioterapia em dose densa, uma vez que o estudo ICON 8 de Clamp et al não demonstrou benefício em comparação ao esquema em dose convencional em população ocidental.5. Concordamos com a incorporação de bevacizumabe para pacientes com CEO alto grau em um dos contextos em que a medicação mostrou benefício. Não há evidência científica atual de benefício de bevacizumabe após progressão de doença na vigência do uso do mesmo e nem superioridade do benefício em dos cenários específicos citados acima, o que exige do médico assistente cuidadosa análise clínica para definição do melhor contexto clínico para usar ao longo do curso da doença de uma dada paciente.6. Favorecemos a incorporação de olaparibe para pacientes com carcinoma epitelial de ovário alto grau platino sensível, com mutação em BRCA 1 ou 2. Checagem de BRCA no momento da recidiva é fundamental para definição terapêutica, além do valor prognóstico e de estabelecimento de risco de câncer hereditário e planos de cuidado preventivo para os familiares de pacientes mutadas.	<ol style="list-style-type: none">1. O texto da DDT menciona que os resultados dos estudos de screening com CA 125 + ultrassonografia transvaginal, possuem resultados conflitantes, não sendo indicada de rotina.2. Pesquisa da mutação BRCA1/BRCA2 tem indicação em casos de câncer de ovário familiar/mulheres jovens e pacientes com doença persistente ou recorrente. Incluído parágrafo no diagnóstico e estadiamento.3. Investigação do TGI já se presume ser com endoscopia e colonoscopia. Acrescentado no texto.4. O estudo ICON 8 foi apresentado na ESMO 2017 porem ainda não foi publicado. Optamos por manter o esquema dose densa como uma opção e não como recomendação. Assim como é feito em guidelines como NCCN.5. Os estudos com o bevacizumabe demonstraram benefício em SLP, mas não em SG. Os estudos mostram que os pacientes que utilizaram bevacizumabe tiveram risco aumentado de eventos adversos como hipertensão, perfurações gastrintestinais, sangramentos e proteinúria.6. O medicamento é citado na diretriz, bem como os principais estudos. No entanto, os mesmos demonstram até o momento somente benefício em SLP. Mais estudos são necessários para avaliação da sua efetividade na prática clínica. Indicação de teste molecular: casos de câncer de ovário familiar/ mulheres jovens e pacientes com doença persistente ou recorrente. Incluído parágrafo no diagnóstico e estadiamento.
----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 08/11/2018 deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização da Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 389/2018. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.

DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 01 DE 07 DE JANEIRO DE 2019.

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e a SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS - Sbstituta, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a neoplasia maligna epitelial de ovário no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 389/2018 e o Relatório de Recomendação nº 401 – Novembro de 2018 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovadas as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário.

Parágrafo único. As Diretrizes objeto deste artigo, que contêm o conceito geral de neoplasia maligna epitelial de ovário, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponíveis no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.



Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento de neoplasia maligna epitelial de ovário.

Art. 3º Os gestores Estaduais, Distrital e Municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 458/SAS/MS, de 21 de maio de 2012, publicada no Diário Oficial da União nº 98, de 22 de maio de 2012, seção 1, páginas 99 a 102.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS



DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS NEOPLASIA MALIGNA EPITELIAL DE OVÁRIO

1 INTRODUÇÃO

O câncer epitelial de ovário é a doença maligna ginecológica mais letal e a quinta causa mais comum de câncer em mulheres¹. Ele resulta da transformação maligna do epitélio da superfície do ovário, que é contíguo ao epitélio peritoneal^{1,2}.

O diagnóstico da câncer primário de tuba uterina é dificultado pela proximidade que guarda com a mucosa endometrial e o ovário. Por sua raridade (0,1% a 0,5% de todas as neoplasias genitais femininas) e o adenocarcinoma como a histologia predominante, o tratamento do carcinoma de tuba uterina, é semelhante ao câncer epitelial de ovário.

A incidência do câncer de ovário é mais alta na Europa e nos Estados Unidos e mais baixa no Japão e em países em desenvolvimento³. No Brasil, 3.283⁴ a 3.526⁵ mortes foram causadas por essa doença nos últimos anos, e a estimativa é de 6.150 novos casos para 2019⁵. A idade média das pacientes com a neoplasia é de 60 anos, e o risco de câncer de ovário ao longo da vida é de 1 em 70, mas há mulheres com risco muito maior, especialmente aquelas com mutações germinativas³.

Um dos fatores de risco é a presença de uma mutação germinativa em gene de predisposição ao câncer de alta penetrância. As pacientes com câncer de ovário hereditário representam em torno de 18% das mulheres diagnosticadas com essa neoplasia, e cerca de 80% a 85% das mulheres com mutação apresentam mutações patogênicas germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2⁶. Os produtos de ambos os genes são essenciais na integridade da via de reparo do DNA, atuando na via de recombinação homóloga^{7,8,9}. Mutações germinativas em BRCA1 e 2 caracterizam-se por um risco elevado de desenvolvimento de diversos tumores, incluindo câncer de mama, segundo tumor primário de mama, câncer de ovário, de próstata, de pâncreas e melanoma. Os riscos cumulativos vitais variam entre 8% e 62% para desenvolvimento de câncer de ovário, comparados com riscos ao longo da vida de aproximadamente 1,5% na população geral^{10,11}.

Os cânceres epiteliais de ovário são classificados por grau histopatológico de 1 a 3. O subtipo mais comum é a histologia serosa, seguida dos subtipos mucinosos e endometrioides. Os subtipos mais raros são os de células claras, transicionais, escamosos, mistos e os indiferenciados¹².

Atualmente, mais de 70% dos pacientes se apresentam coma neoplasia em estágio III ou IV com acometimento peritoneal ou metástases à distância, com taxas de sobrevida global (SG) em cinco anos inferiores a 20%^{13,14}.



As pacientes costumam responder ao tratamento; no entanto, há altos índices de recidiva que são mais frequentes entre o primeiro e o segundo ano após o tratamento. O padrão de falha terapêutica é, na maioria das vezes, loco-regional^{6,15}.

A identificação câncer de ovário em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da neoplasia maligna epitelial de ovário. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

C56 – Neoplasia maligna do ovário;

C57.0 – Neoplasia maligna da trompa de Falópio (oviduto, tuba uterina);

C78.6 – Neoplasia maligna secundária do retroperitônio e do peritônio.

3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Os sintomas do câncer de ovário não são específicos, e incluem sensação de plenitude, dispepsia, edema, dor abdominal ou distensão, o que pode mimetizar outras condições, como síndrome do intestino irritável, e levar a paciente, desse modo, a um diagnóstico tardio⁶.

A glicoproteína CA-125 é normalmente expressa em tecidos derivados de epitélios mulleriano e celômico, e é o único biomarcador atualmente utilizado em pacientes com câncer de ovário. Estudos recentes têm demonstrado uma utilidade maior do CA-125 como um exame de *screening*, porém ainda não há um consenso, já que várias outras doenças benignas podem elevar esse marcador, como endometriose, doença inflamatória pélvica e gravidez. Estudos têm buscado métodos multimodais de *screening*, associando a dosagem de CA-125 com ultrassonografia transvaginal, porém os resultados obtidos são conflitantes, não sendo esta uma prática indicada como rotina. Tais métodos podem ser usados para rastreamento em pacientes com mutação de BRCA, em casos individualizados, não elegíveis para salpingo-ooforectomia redutora de risco, mesmo assim com benefício incerto^{13,16}.

Muitos países recomendam que as pacientes com sintomas de síndrome do intestino irritável, principalmente aquelas com idade superior a 50 anos, devem ser submetidas à medição de concentrações de antígeno CA-125 e, caso os sintomas persistam na ausência de concentração elevada desse biomarcador, devem submeter-se à ultrassonografia pélvica ou a outros exames de imagem^{6,16,17}.



3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CIRÚRGICO

A avaliação clínica na suspeita de câncer de ovário pode ser útil quando as lesões já são muito extensas e há aumento relevante do volume abdominal devido à ascite ou a massas pélvicas grandes¹⁸. No entanto, quando as lesões são pequenas e limitadas ao ovário, os exames de imagem são úteis na investigação inicial de sintomas abdominais persistentes, achados frequentes nas neoplasias ovarianas. A ultrassonografia transvaginal é valiosa, nos achados iniciais, para sugerir se as lesões são benignas ou malignas¹³.

Recentemente, o uso da laparoscopia diagnóstica tem sido indicado como a melhor modalidade para avaliar a distribuição do tumor e prever a ressecção cirúrgica para atingir o objetivo de citorredução ótima. Estudos mostram que o estadiamento laparoscópico é seguro e fornece uma avaliação mais confiável da extensão da carga tumoral¹⁹. Alguns centros demonstraram validade externa utilizando a avaliação laparoscópica da distribuição tumoral para esse fim. Além disso, um estudo randomizado²⁰ demonstrou que a avaliação laparoscópica era de valor aditivo para prever o desfecho de cirurgias citorreductoras e evitar, assim, laparotomias fúteis^{15,21}.

Todo o material obtido por punção ou biópsia deve ser submetido a exame cito- ou histopatológico.

3.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Após o diagnóstico, os exames de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, auxiliam na avaliação da extensão da doença, podendo ser utilizados para estimar a extensão e os locais de acometimento tumoral.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) tem alto potencial para informar a operabilidade da doença, porém existem dados limitados para justificar seu uso de forma rotineira. Em um estudo prospectivo em comparação à tomografia computadorizada, a PET-CT foi significativamente melhor na detecção da extensão da doença com a presença de carcinomatose envolvendo as superfícies peritoneais subdiafragmáticas e do intestino delgado, mas, em última análise, não se correlacionou com a extensão da cirurgia necessária^{15,22,23,24}. Ademais, esse uso não foi recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

Comparada à tomografia computadorizada e à PET-CT, a ressonância magnética teve maior precisão na detecção de estadiamento peritoneal, bem como alta precisão na identificação de metástases à distância²⁰.



3.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O biomarcador tumoral CA-125, glicoproteína de alto peso molecular, tem sensibilidade entre 50% e 60% e especificidade de 90% em mulheres em estágios precoces da doença. Sua expressão é aumentada em 90% das vezes nas pacientes com câncer epitelial de ovário⁶, sendo normalmente expresso em tecidos derivados de epitélios mulleriano e celômicos, e é o único biomarcador atualmente utilizado em tais pacientes.

A utilização desse marcador atua na detecção precoce de câncer de ovário, uma vez que o aumento dos seus níveis pode preceder a detecção clínica em mais de um ano. Todavia, como já antes mencionado, essa técnica ainda não está bem estabelecida na prática, não existindo consenso internacional de seu uso como exame de *screening*^{14,16}.

A relação plaqueta-linfócito (RPL) no sangue periférico apresenta algum valor prognóstico para pacientes com neoplasia de ovário. A meta-análise de estudos observacionais detectou pior SG e sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes com RPL elevada. Contudo, houve considerável heterogeneidade entre os estudos, e o melhor ponto de corte para definição de RPL elevada (200 ou 300 plaquetas/linfócitos) ainda está por ser definido²⁵.

3.4 ESTADIAMENTO

O câncer de ovário é uma doença estadiada cirurgicamente. A avaliação cirúrgica adequada requer uma inspeção completa do peritônio e da cavidade abdominal e seus conteúdos, bem como a avaliação dos espaços retroperitoneais e de linfonodos¹³. Atualmente, não existe método diagnóstico não invasivo que substitua o estadiamento cirúrgico¹².

O estadiamento é determinado pelas classificações internacionais FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), AJCC (American Joint Committee on Cancer) e UICC (União Internacional Contra o Câncer)^{26, 27, 28}.

Estádio I (EC I)

O tumor é limitado ao(s) ovário(s).

IA: Tumor limitado a um ovário, cápsula intacta, ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

IB: Tumor limitado aos dois ovários, cápsulas intactas, ausência de tumor nas superfícies ovarianas. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.



IC: Tumor limitado a um ou aos dois ovários associado a qualquer das seguintes características: ruptura de cápsula, presença de tumor na(s) superfície(s) ovariana(s), presença de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

Obs.: A presença de ascite não afeta o estadiamento, exceto se houver células malignas.

Estádio II (EC II)

O tumor acomete um ou ambos os ovários e há extensão para a pelve.

IIA: Tumor com extensão ou implantes no útero ou nas tubas uterinas. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

IIB: Tumor com extensão para ou implantes em outros tecidos pélvicos. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

IIC: Tumor nos estágios IIA ou IIB. Presença de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal.

Estádio III (EC III)

O tumor acomete um ou os dois ovários com implantes peritoneais microscópicos confirmados fora da pelve. Metástases na superfície hepática significam EC III. Tumor limitado à pelve verdadeira, mas com extensão maligna histologicamente documentada para intestino delgado ou omento.

IIIA: Metástases peritoneais microscópicas além da pelve (sem tumor macroscópico).

IIB: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve com até 2 cm de diâmetro.

IIIC: Metástases peritoneais além da pelve com mais de 2 cm de diâmetro ou metástases em linfonodos regionais.

Estádio IV (EC IV)

O tumor acomete um ou ambos os ovários e apresenta metástases à distância. Se houver derrame pleural, deve ser documentada a presença de células malignas para confirmar tratar-se de EC IV. Metástase(s) no parênquima hepático determina(m) EC IV.

Grau de diferenciação tumoral (escore baseado na avaliação microscópica tumoral)^{27,28}

Além do estágio, a definição do grau de diferenciação tumoral ao exame histopatológico também é determinante da terapêutica a se adotar. Os graus de diferenciação subdividem-se em:

Gx: O grau de diferenciação não pode ser avaliado

G1: Tumor bem diferenciado (baixo grau)

G2: Tumor moderadamente diferenciado (grau intermediário)



G3: Tumor pouco diferenciado (alto grau)

G4: Tumor indiferenciado (alto grau).

4 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O tratamento do câncer de ovário pode apresentar potencial curativo ou paliativo, dependendo do estágio da neoplasia e da diferenciação tumoral. Nos casos de potencial curativo, com doença potencialmente ressecável, a interação multidisciplinar com envolvimento do cirurgião e do oncologista clínico é de extrema importância, pois o tratamento pode envolver a indicação de quimioterapia prévia ou adjuvante à intervenção cirúrgica.

4.1 CIRURGIA

Todas as mulheres com suspeita de câncer epitelial invasivo de ovário devem ser avaliadas por um cirurgião ginecologista ou cirurgião oncológico antes do início da terapia para determinar quais as pacientes são candidatas à cirurgia citorrredutora primária. Nas pacientes com estádios IA e IB (G1 ou G2), é recomendado o tratamento cirúrgico isolado. Para as pacientes em idade fértil que desejam gestar e apresentam tumores bem diferenciados, a salpingo-ooforectomia unilateral pode ser considerada uma opção devido ao baixo índice de recidiva²⁰.

Nos demais casos, procede-se à histerectomia abdominal total com salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia, avaliação e biópsia do peritônio diafragmático, goteiras parietocólicas, peritônio pélvico, amostragem ou linfadenectomia pélvica e de para-aórticos, além de lavado peritoneal para pesquisa de células malignas. Para pacientes com neoplasia de histologia mucinosa, indica-se apendicectomia e investigação do trato gastrointestinal (endoscopia e colonoscopia) com o intuito de verificar se a lesão ovariana não é uma metástase do trato gastrointestinal²⁹.

A conduta em relação à linfadenectomia intra-abdominal ainda é muito heterogênea. Inexistem evidências de nível um sobre o papel da linfadenectomia pélvica e para-aórtica sistemática em pacientes com câncer de ovário avançado com ressecção macroscópica completa de linfonodos clinicamente negativos. Recentemente, Harter *et al.* publicaram ensaio clínico prospectivo e randomizado demonstrando que a linfadenectomia completa intra-abdominal sistêmica em pacientes com câncer de ovário avançado não melhora a SG nem a SLP. Esse estudo indica que a linfadenectomia sistemática de linfonodos clinicamente negativos deveria ser omitida para reduzir a morbimortalidade pós-operatória³⁰.



Cerca de 75% das mulheres são diagnosticadas com doença de estágio avançado, estágio IIIC ou IV³¹. O tratamento com cirurgia citorrredutora primária seguido de quimioterapia - ou mesmo quimioterapia pré-operatória (prévia ou *neoadjuvante*) - tem sido a conduta para essas mulheres³². A cirurgia citorrredutora ótima compreende a ressecção completa de todas as lesões visíveis ou de no máximo de 1 cm³². Está bem consolidado na literatura que o tumor residual ainda é o preditor mais importante da SG^{14,32}.

A citorredução é uma cirurgia complexa, com riscos e complicações associadas ao procedimento. Estudos demonstraram que as mulheres com câncer de ovário que são tratadas por um cirurgião oncológico são mais propensas a passar por um bom estadiamento e uma cirurgia citorrredutora adequada em comparação àquelas atendidas por ginecologistas e cirurgiões gerais, além de apresentar uma sobrevida maior^{6,20}.

A revisão sistemática (RS) da Cochrane avaliou a efetividade de salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) *versus* vigilância em mulheres portadoras de mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 sem neoplasia, atual ou prévia, de ovário, de tuba uterina ou de mama. Uma meta-análise de nove estudos de coorte, com qualidade de evidência muito baixa segundo a avaliação pela metodologia GRADE, incluindo 7.927 mulheres, detectou redução da mortalidade total (2.548 pacientes; HR 0,32; IC 95% 0,19 a 0,54) e – em portadoras de mutação do gene BRCA1, mas não do BRCA2 – redução da mortalidade por adenocarcinoma seroso de alto grau (HR 0,10; IC 95% 0,02 a 0,41), favorecendo a SORR. Nenhum estudo primário incluído avaliou efeitos adversos da SORR. Os autores concluem que as evidências de benefício da SORR devem ser interpretadas com cautela devido ao elevado risco de vieses dos estudos primários³³.

Obtenção do diagnóstico anátomo-patológico

O diagnóstico patológico deve ser obtido antes do início do tratamento para confirmar a existência de uma doença maligna, identificar o local de origem e planejar o tratamento adequado. Assim, as pacientes devem ter uma avaliação histológica ou citológica para confirmar o diagnóstico de tumor primário invasivo de ovário ou de tuba uterina ou de câncer peritoneal primário e excluir outras causas primárias antes de receber o tratamento⁶.

Quando nem a cirurgia inicial nem um exame laparoscópico podem ser realizados devido às condições clínicas da paciente ou por extensão tumoral maciça, a obtenção diagnóstica em exame citológico do líquido peritoneal deve ser realizada para comprovação diagnóstica de malignidade^{14,20}.

Cirurgia de *second look*

A cirurgia de *second look* seria realizada após o término da quimioterapia adjuvante para avaliação da resposta tumoral e ressecção de possíveis lesões residuais. Todavia, este tratamento não acrescenta resultados positivos à sobrevida, estando de modo geral contraindicado⁶.



Cirurgia secundária (*debulking* ou citorredução de intervalo)

Nos tumores em estádios avançados, nem sempre é possível uma cirurgia primária citorrredutora ótima, e alguns centros procedem a uma cirurgia sub-ótima. Nesses casos, existe um fundamento teórico para uma segunda intervenção cirúrgica, no intervalo da quimioterapia, com o intuito de ressecção máxima. Contudo, os resultados dessa conduta em estudos randomizados são conflitantes^{34,35,36,37}.

Uma RS avaliou os três principais estudos randomizados com um total de 781 pacientes tratadas com cirurgia sub-ótima primária, três ciclos de quimioterapia seguidos de cirurgia de citorredução e mais três ciclos de quimioterapia, ou tratadas com cirurgia primária e quimioterapia por seis ciclos. Não foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa para sobrevida (HR 0,80, IC 95%, 0,61 - 1,06). Entretanto, a análise de subgrupo realizada em dois dos estudos, nos quais a cirurgia primária não foi realizada por cirurgias oncológicas ou foi menos extensa, mostrou benefício para a cirurgia citorrredutora secundária (HR 0,68, IC 95%, 0,53 - 0,87). A conclusão dos autores foi que a heterogeneidade dos resultados impede uma recomendação definitiva e que a escolha entre cirurgia primária extensa ou quimioterapia prévia seguida de cirurgia de citorredução deve considerar o caso específico da paciente e a disponibilidade de cirurgias altamente treinados³⁸. Uma nova RS, publicada em 2018, chegou a conclusão semelhante³⁹.

4.2 QUIMIOTERAPIA

O tratamento padrão de primeira linha do câncer de ovário avançado tem sido seis ciclos de carboplatina e paclitaxel. Esse tratamento evoluiu na última década, e vários grandes estudos de fase III demonstraram atividade na doença com alternativas de tratamento. O advento da associação da quimioterapia intraperitoneal, o uso de quimioterapia em dose densa e a adição de outros fármacos, como bevacizumabe, em pacientes com doença avançada são opções terapêuticas que podem ser consideradas^{6,20,23}.

Quimioterapia prévia (neoadjuvante)

Nos casos em que não é possível proceder-se a uma cirurgia primária completa, seja pela condição clínica da paciente limitante, seja pela presença de ascite volumosa ou em razão de extensão tumoral maciça, indica-se a quimioterapia neoadjuvante à base de taxano (paclitaxel) e composto de platina (cisplatina ou carboplatina) por três a seis ciclos, seguidos de cirurgia para citorredução máxima e, após, de quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema, no caso de resposta à quimioterapia neoadjuvante. Ou seja, o número mínimo total é de seis ciclos de quimioterapia prévia e adjuvante no caso de resposta tumoral ao esquema quimioterápico empregado na neoadjuvância^{40,41,42}.

Estudos randomizados compararam o esquema convencional de carboplatina e paclitaxel a cada três semanas *versus* paclitaxel em dose densa, ou seja, carboplatina no D1 e paclitaxel semanal (D1, D8, D15) a cada



três semanas, demonstrando benefícios significativos em termos de SLP e SG^{43,44}. No entanto, esses esquemas foram administrados na sua maioria na adjuvância ou associados ao bevacizumabe, podendo ser extrapolados para a quimioterapia neoadjuvante.

O uso do bevacizumabe como primeira linha de tratamento da doença avançada (antes ou depois da cirurgia) parece ser bem tolerado conforme RS recente⁴⁵.

Quimioterapia neoadjuvante *versus* citorredução primária

A avaliação inicial das pacientes com câncer epitelial invasivo de ovário em estágio IIIC ou IV deve ser realizada por especialista experiente. Este deve determinar se a paciente tem indicação para submeter-se à citorredução primária ótima ou se deverá se submeter à quimioterapia neoadjuvante para redução das lesões, proporcionando a possibilidade de uma citorredução ótima.

Um estudo multicêntrico e uma meta-análise avaliaram achados clínicos associados à citorredução sub-ótima que foram as seguintes: idade > 60 anos, CA-125 > 500 U/ml, Estado Físico da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) de 3 ou 4, baixos valores de albumina (< 3,5 g/dl), EC IV e diagnóstico recente de tromboembolismo vascular^{20,46}.

Os preditores radiológicos de citorredução sub-ótima foram os linfonodos retroperitoneais acima do hilo renal (incluindo supradiaphragmáticos) > 1 cm, aderências ou espessamentos do intestino delgado, lesões mesentéricas > 1 cm, lesões na raiz da artéria mesentérica superior > 1 cm, lesões perisplênicas > 1 cm⁴⁷.

As evidências reforçam que as pacientes que apresentam evidência de doença disseminada para pulmões ou mediastino, metástases hepáticas parenquimatosas não ressecáveis ou linfonodos periportais volumosos são mais bem tratadas com quimioterapia neoadjuvante, pois existe baixa probabilidade de haver uma citorredução de lesões < 1 cm (idealmente sem doença visível) devido à distribuição da doença^{20,47}. Em meta-análise de 4 estudos clínicos randomizados (ECR) que incluíram mulheres estadiadas como FIGO III ou IV, a quimioterapia neoadjuvante foi superior à citorredução primária, alcançando taxas mais elevadas de citorredução completa (RR: 1,95 [95% IC, 1,33 a 2,87]; $p = 0,0006$; $I^2 = 77\%$) e citorredução ótima (RR: 1,61 [IC95%, 1,05 a 2,47], $p = 0,01$, $I^2 = 96\%$). Contudo, a taxa de doença residual (0 cm a 1 cm) foi semelhante entre os dois grupos ($p = 0,49$)⁴⁸.

Para as mulheres elegíveis para a citorredução primária, este é o tratamento de escolha, associado à quimioterapia adjuvante. Um estudo clínico randomizado (ECR) de fase III e uma meta-análise demonstram que a quimioterapia antes da cirurgia não é inferior à citorredução primária em relação à SLP e SG. No entanto, a prática atual é de reservar a neoadjuvância apenas a pacientes não candidatas a citorredução primária^{23,49}.

A cirurgia primária pode oferecer uma sobrevida superior em pacientes selecionadas. A análise de subgrupo do estudo randomizado de Vergote *et al.* do EORTC demonstrou que os pacientes com neoplasia em



estádio IIIC e lesões metastáticas menores de 45 mm tiveram maior sobrevida com a citorredução primária comparada à quimioterapia neoadjuvante⁴⁰.

A Sociedade de Ginecologia Oncológica e a Sociedade Americana de Oncologia Clínica esquematicamente recomendam que as pacientes com alto perfil de risco perioperatório ou com uma baixa probabilidade de se conseguir uma citorredução ótima devem receber quimioterapia neoadjuvante. Para as mulheres que são aptas para a cirurgia de citorredução primária e com doença potencialmente ressecável recomenda-se a quimioterapia neoadjuvante ou a cirurgia citoredutora primária. No entanto, esta é preferível se houver uma probabilidade alta de se conseguir uma citorredução da doença < 1 cm ou idealmente sem doença visível com uma morbidade aceitável²⁰. Além disso, o tratamento deve ser adaptado à paciente e deve levar em consideração as suas vontade, idade e capacidade funcional (*performance status*) e o tipo histoatólógico e estadiamento da neoplasia³⁹.

Quimioterapia adjuvante

O papel da quimioterapia adjuvante baseada em composto de platina associada a taxano (carboplatina + paclitaxel) para pacientes com câncer de ovário em estágios iniciais de alto risco ou avançados após a cirurgia de citorredução está bem consolidado na literatura^{50,51}.

A combinação terapêutica de dose densa (carboplatina AUC 6 no D1 e paclitaxel 80 mg/m², nos D1, D8 e D15) não foi estudada em pacientes com neoplasia em estágio I^{43,50}. Nos demais estágios, pode-se usar o esquema de dose densa. Acredita-se que um maior número de infusões e uma maior duração da exposição ao paclitaxel com um esquema de dose densa aumentam a perfusão de medicamentos intratumorais e inibem a angiogênese. Esses achados estão embasados principalmente no estudo japonês de fase III, que contou com 637 pacientes em estágios II a IV e comparou o esquema estabelecido a cada três semanas, por seis ciclos, com carboplatina AUC 6 no D1 associada a paclitaxel 80 mg/m² nos D1, D8 e D15, repetidos a cada três semanas, também por seis ciclos. Os resultados mostraram aumento significativo na SLP (28,2 *versus* 17,5 meses; HR=0,76 IC 95%,0,62-0,91; p=0,0037) e SG (100,5 *versus* 62,2 meses; HR=0,79 HR 0,79, IC 95% 0,63-0,99; p=0,039). Não foi observado benefício de SG com o esquema de dose densa em pacientes com os tipos histológicos mucinosos ou de células claras. A toxicidade hematológica foi maior com o esquema semanal⁴³.

Um estudo randomizado com 692 pacientes comparou o esquema estabelecido a cada três semanas por seis ciclos, em que 84% das pacientes receberam bevacizumabe associado à carboplatina e paclitaxel. Nas pacientes que não receberam bevacizumabe, o paclitaxel semanal foi associado à mediana de SLP, que foi 3,9 meses mais que a observada com paclitaxel administrado a cada três semanas (14,2 contra 10,3 meses). No entanto, entre os pacientes que receberam bevacizumabe, o paclitaxel semanal não prolongou



significativamente a SLP, em comparação com o paclitaxel administrado a cada três semanas (14,9 meses e 14,7 meses, respectivamente). Nesse estudo também houve maior toxicidade hematológica com a dose densa, como anemia, neuropatia e neutropenia⁴⁴.

A adição de um terceiro fármaco ao esquema de composto de platina e taxano não parece apresentar benefícios, além de aumentar a incidência de eventos adversos. O uso de gencitabina, por exemplo, além de acrescentar toxicidade ao esquema, demonstrou redução no tempo de SLP⁵¹. A associação de interferona (alfa ou gama) à quimioterapia pós-operatória também não se mostrou superior à quimioterapia isoladamente em termos de SG e SLP, conforme resultado de meta-análise de ensaios clínicos⁵².

Quimioterapia intraperitoneal associada à citorredução

A carcinomatose peritoneal representa uma forma devastadora de progressão do câncer de ovário com um mau prognóstico⁵³. Ao se fazer o diagnóstico, dois terços das pacientes com câncer de ovário já desenvolveram carcinomatose peritoneal e mais de um terço já se apresenta com ascite. A gênese dessa entidade clínica pode ser explicada por vários modelos biológicos. Quando os tumores grandes são reduzidos, as células tumorais residuais tornam-se mais sensíveis à quimioterapia e são estimuladas a voltar à fase proliferativa do ciclo celular, tornando-se mais ativas e suscetíveis ao efeito citotóxico da terapia antitumoral^{53,54,55}.

Alguns quimioterápicos que atuam na terapia sistêmica do câncer de ovário podem ser considerados para administração intraperitoneal. O efeito sinérgico com o calor é devido ao fato de o aumento da temperatura poder aumentar a capacidade de resposta das células tumorais aos agentes citotóxicos.

A cisplatina, a doxorubicina, a oxaliplatina e a mitomicina C foram mais utilizadas. O paclitaxel e o docetaxel também demonstraram eficácia devido à farmacocinética favorável. Estudos demonstram que, em comparação ao plasma, as concentrações máximas de paclitaxel na cavidade peritoneal excedem as concentrações plasmáticas em 1.000 vezes, e a cisplatina, 12 vezes⁵⁶, possibilitando assim um efeito antineoplásico máximo, diminuindo a resistência à quimioterapia ao atingir maiores concentrações intracelulares com toxicidade sistêmica mínima^{53,57}.

Pacientes com doença primária ou recorrente após cirurgia citorrédutora completa, sem doença macroscópica, podem se beneficiar da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). Uma meta-análise de estudos comparativos recente demonstrou que a HIPEC, associada à cirurgia citorrédutora completa e à quimioterapia endovenosa, resultou em uma sobrevida significativamente maior em um ano em comparação com a cirurgia citorrédutora completa associada à quimioterapia endovenosa (OR 3,76, IC 95%, 1,81-7,82)⁵⁸. As evidências disponíveis sugerem que a quimioterapia intraperitoneal adjuvante aumenta a SG em pacientes com citorredução ótima; no entanto, devido à toxicidade significativa do esquema, associada à baixa experiência da



maioria dos centros com seu uso, esse tratamento tornou-se menos disseminado⁵⁹. A HIPEC associada à citorredução de intervalo pode ser uma opção para pacientes estadiadas como FIGO IIIC e IV, desde que realizada em centros especializados que tenham *expertise* nessa técnica⁶⁰.

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM), em seu Parecer no 6/2017, em resposta à demanda apresentada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/), reconheceu a HIPEC como procedimento terapêutico de tumores mucinosos do apêndice cecal, do pseudomixoma peritoneal e do mesotelioma peritoneal. Este procedimento, em 2018, foi demandado pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO) para avaliação pela CONITEC.

4.3 RECIDIVA TUMORAL

A escolha do tratamento na recidiva depende basicamente da resposta ao tratamento prévio. Classificam-se as pacientes em sensíveis, resistentes ou refratárias à quimioterapia com composto de platina de acordo com o intervalo livre de progressão: se a recidiva ocorrer em seis meses ou mais, as pacientes são consideradas sensíveis; se ocorrer em menos de seis meses, resistentes; e se não houver resposta ou se houver progressão tumoral durante a quimioterapia, refratárias. A resistência ao tratamento prévio com composto de platina é um importante fator prognóstico e preditivo⁶.

Cirurgia de resgate na recidiva tumoral

A resposta ao tratamento com cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia adjuvante à base de composto de platina costuma ser muito satisfatória. No entanto, as taxas de recidiva ainda são bastante elevadas⁶¹.

Até o momento, entretanto, a cirurgia em câncer de ovário recorrente não foi definida por evidência de nível 1. As taxas de complicações perioperatórias e de mortalidade dos procedimentos cirúrgicos secundários para câncer epitelial de ovário são relativamente altas, e a seleção cuidadosa de pacientes é extremamente relevante. Nos últimos anos, numerosos estudos relataram que o tratamento cirúrgico do câncer epitelial de ovário recorrente pode prolongar significativamente a sobrevida. Alguns critérios de seleção para cirurgia secundária devem ser considerados, como um intervalo maior que 12 meses entre o final do primeiro tratamento até a recorrência, uma boa resposta à quimioterapia anterior, a possibilidade de ressecção completa do tumor, boas condições gerais e, principalmente, as pacientes serem jovens^{62, 63}.

Um estudo recente de fase III controlado e randomizado foi apresentado em um encontro da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) em 2017 e avaliou o impacto da cirurgia de citorredução secundária em câncer de ovário recorrente. Foram randomizadas 407 pacientes, das quais a grande maioria estava sem uso de composto de platina por pelo menos um ano. A ressecção completa foi alcançada em 67% dos casos; A SLP foi



de 19,6 meses no grupo de pacientes que receberam a citorredução secundária, comparada a 14 meses nas pacientes em que não se conseguiu proceder-se à cirurgia ($p < 0,001$). Esse estudo ainda não demonstrou dados de sobrevida global⁶².

Doença sensível a composto de platina (intervalo do último tratamento à base de composto de platina > 6 meses)

O início do tratamento das pacientes com neoplasia de ovário com recidiva tumoral baseia-se na recidiva clínica, quando a paciente apresentar sintomas ou quando houver progressão radiológica da doença. Não há indicação de início do tratamento quando há apenas elevações do CA-125⁶.

Em estudo com 1.442 pacientes com neoplasia epitelial de ovário após remissão completa posterior à quimioterapia, foram randomizadas mulheres para tratamento precoce com apenas elevação do CA-125, com resultados comparados ao tratamento tardio, nos casos em que este foi clinicamente indicado. Não houve diferença em SG entre os dois grupos, e as pacientes que receberam o tratamento precoce tiveram pior qualidade de vida⁶⁴.

Na doença recorrente sensível a composto de platina, a citorredução secundária, quando indicada, deve ser seguida de nova quimioterapia com esse quimioterápico. Estudos sugerem que, quanto mais distante do tratamento inicial, isto é, quanto maior o intervalo livre do composto de platina, maior a taxa de resposta com a reintrodução desse quimioterápico. As opções de quimioterapia são [carboplatina e paclitaxel] ou [gencitabina] ou [carboplatina e doxorubicina lipossomal peguilada].

A RS da Cochrane avaliou a eficácia da doxorubicina lipossomal peguilada em pacientes com câncer de ovário recorrente. Os estudos que avaliaram a associação da doxorubicina lipossomal peguilada/carboplatina vs. paclitaxel/carboplatina (dois ECR) em pacientes sensíveis a composto de platina não demonstraram benefício significativo na SG, somente na SLP (1.164 pacientes, HR 0,85, IC95% 0,74 – 0,97; $I^2 = 7\%$; $p = 0,01$). A doxorubicina lipossomal peguilada/carboplatina foi associada com significativamente mais anemia e trombocitopenia do que o paclitaxel/carboplatina, enquanto o paclitaxel/carboplatina foi associado com mais alopecia, neuropatias, reações de hipersensibilidade e artralgias/mialgias⁶⁵.

Vários estudos têm analisado, ainda, o papel dos antiangiogênicos na recidiva tumoral. Carboplatina com paclitaxel ou gencitabina associado ao bevacizumabe, seguido de bevacizumabe de manutenção como monoterapia até progressão de doença ou toxicidade podem ser alternativas. Inúmeras meta-análises mostraram aumento da SLP com a associação do bevacizumabe, porém nem todos os trabalhos mostraram aumento da SG^{66,67,68}.

Outras classes de medicamentos estão sendo estudadas. Os inibidores da enzima poli-ADP-ribose polimerase [PARP – *Poly (ADP-ribose) polymerase*] possuem atividade em pacientes com câncer de ovário,



principalmente naquelas com mutação em BRCA 1 e 2. O olaparibe está indicado e aprovado para uso no Brasil em mulheres com adenocarcinoma seroso de alto grau de ovário, tuba uterina ou peritônio que sejam portadoras de mutações germinativas ou somáticas nos genes BRCA1 e BRCA2⁶⁹. O agente olaparibe prolongou a SLP quando associado à terapia convencional e como tratamento de manutenção em mulheres com câncer de ovário recorrente e sensíveis a composto de platina (HR 0,42, IC95% 0,29 - 0,60, n=426, dois estudos), mas sem benefício na SG (HR 1,05, IC95% 0,79 – 1,39; n=426; dois estudos). A terapia foi associada a uma maior incidência de eventos adversos em graus 3/4 durante a fase de manutenção do tratamento, mas, de modo geral, apresenta um perfil de tolerabilidade aceitável. No entanto, mais estudos são necessários para avaliação da sua efetividade na prática clínica⁷⁰.

Estudos com outros análogos, ainda indisponíveis no Brasil, apresentam benefício em SLP. Em um estudo utilizando o análogo rucaparibe em pacientes com carcinoma de ovário de alto grau, sensível a composto de platina e recidivado, os efeitos antitumorais foram analisados de acordo com a presença ou não de mutações de BRCA e na presença ou não de perdas ou duplicações de regiões cromossômicas (LOH – *loss of heterozygosity*). A mediana de SLP foi significativamente superior nos indivíduos com BRCA mutado, 12,8 meses, e com alto LOH, 5,7 meses. Os resultados sugerem que pacientes com BRCA selvagem, mas na presença de alto LOH, possam ter benefício com essa conduta⁷¹.

O niraparibe apresentou mediana da duração de SLP significativamente superior, quando comparado a placebo, como manutenção em pacientes com tumores sensíveis a composto de platina na situação de doença recorrente, independentemente da presença ou não de mutações em BRCA ou de *status* de deficiência de recombinação homóloga, com efeitos adversos moderados sobre a medula óssea⁷².

Doença refratária ou resistente a composto de platina

Apesar de verificar-se uma melhora significativa na terapia primária para a neoplasia de ovário com a cirurgia citorrredutora e quimioterapia, pode haver um acelerado desenvolvimento de resistência ao tratamento, e as taxas de recorrência ainda são muito frequentes. Cerca de 80% das pacientes com câncer epitelial avançado de ovário recaem durante ou após a quimioterapia adjuvante com taxano/composto de platina. Desses pacientes, um quarto é resistente ao composto de platina, embora todos os pacientes com doença recorrente cedo ou tarde desenvolvam resistência ao medicamento^{63,73}.

Para os pacientes resistentes ou refratários a composto de platina, não há uma terapia padrão. A terapia com agente único é semelhante à poliquimioterapia em termos de SLP, embora o principal objetivo nessa fase seja manter a qualidade de vida. Os esquemas poliquimioterápicos aumentam toxicidade sem benefícios claros. Portanto, não é recomendada nenhuma sequência de agentes quimioterápicos individuais^{65,74,75}.



Enquanto nenhum tratamento padrão de segunda linha se destaca como superior em termos de segurança ou eficácia, as opções de quimioterapia são monoterapia com bevacizumabe, docetaxel, doxorubicina lipossomal peguilada, topotecano, gencitabina, etoposido, vinorelbina ou ifosfamida⁷⁶. As taxas globais de resposta variam de 10% a 35% em estudos de fase II com respostas relativamente curtas, menores de oito meses⁶. O estudo Aurelia randomizou 361 pacientes resistentes a composto de platina para avaliar a adição de bevacizumabe à monoquimioterapia por critérios do investigador, sendo possível o uso de paclitaxel semanal, topotecano e doxorubicina lipossomal peguilada. Esse estudo demonstrou um aumento de SLP favorecendo a combinação com bevacizumabe, com mediana de SLP de 6,7 vs. 3,4 meses ([HR] 0,48, IC 95% 0,38-0,60). Tal benefício foi demonstrado em todos esquemas quimioterápicos. Todavia, não foi possível demonstrar benefício em SG⁷⁷.

Terapia endócrina

A terapia endócrina é uma opção em pacientes com doença em progressão e oligossintomáticas. Estudos observacionais com tamoxifeno demonstraram a atividade do medicamento, e uma revisão publicada na Cochrane mostrou resposta objetiva em 10% dos casos. Um estudo randomizado comparando tamoxifeno com quimioterapia na condição supracitada também demonstrou a atividade da hormonioterapia, cujo SLP foi menor, porém sem diferença em SG e com menor toxicidade relacionada. Estudos menores também já demonstraram atividade de inibidores de aromatase^{78,79,80,81}.

Tratamento de manutenção ou consolidação

Devido à alta taxa de recidiva do carcinoma ovariano, foram avaliadas condutas de manutenção de tratamento, com a finalidade de observar potenciais mudanças na evolução da doença. O uso de seis ciclos extras de paclitaxel em casos de pacientes em remissão clínica após quimioterapia com composto de platina e paclitaxel não demonstrou aumento na SLP ou na SG em pacientes tratadas de neoplasia em estágio EC IIB a IV^{76,82}.

Já a manutenção com 12 ciclos demonstrou aumento na SLP (22 meses vs 14 meses), mas não na SG⁸³. Em meta-análise de ensaios clínicos para avaliação da manutenção ou consolidação, foi observada uma vantagem marginal na SG (HR 0,84, 95% IC, 0,84-0,99, p = 0,4). A suposição teórica é que nenhum estudo pode detectar esta diferença individualmente, e a conclusão geral até o momento é que a vantagem possivelmente não se justifique perante a toxicidade e os custos relacionados ao tratamento de manutenção ou consolidação⁸⁴.

A revisão da Cochrane com oito ECR concluiu que não há evidência de benefício do uso de quimioterapia de manutenção comparado com a observação vigilante⁸⁵.



5 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

5.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Após o término do tratamento primário para o câncer epitelial de ovário, é de interesse avaliar se houve resposta completa por meio de exames de imagem e verificar os níveis de CA-125. A ressonância magnética mostrou-se superior à tomografia computadorizada, devido à maior acurácia em mostrar lesões de menores dimensões^{6,20}. Segundo resultado de um ECR, não parece haver benefício de quimioterapia imediata, isto é, antes do desenvolvimento de sintomas ou de evidência de progressão radiológica da neoplasia em mulheres com remissão confirmada da doença que permanecem assintomáticas após cirurgia associada à quimioterapia de primeira linha, mas que apresentam elevação dos níveis séricos de CA-125⁸⁶.

Outro biomarcador sérico, o HE4, teve seu valor prognóstico avaliado isoladamente ou em associação com CA-125 em múltiplas séries de casos com amostras pequenas. O HE4 sérico parece ser um teste mais sensível que o CA-125 para a detecção precoce de recidiva tumoral; todavia, mais estudos são necessários⁸⁷.

Historicamente, as cirurgias de *second look* foram utilizadas para avaliar a resposta da doença ao tratamento primário. No entanto, esse procedimento não é mais rotina e é raramente utilizado devido a achados negativos, como taxas de recorrência que variam de 35% a 50% e nenhum benefício em SG¹.

5.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Durante a quimioterapia, a cada ciclo a paciente deve ser avaliada com relação a sintomas e sinais clínicos de toxicidade e ser submetida a exames laboratoriais (hemograma, plaquetometria e dosagem sérica de creatinina).

A quimioterapia adjuvante consiste em um total de seis ciclos. Quando utilizada quimioterapia prévia, o esquema mais empregado é o de três ciclos antes da cirurgia e três ciclos após.

O tratamento paliativo é realizado de acordo com a resposta objetiva e com o benefício clínico obtido, devendo ser interrompido na vigência de progressão da doença. A progressão da doença é definida por meio de exames de imagem (tomografia computadorizada, radiografia ou ecografia, de acordo com o exame de primeira avaliação das lesões), quando houver aumento de 25% no tamanho de pelo menos uma lesão – no caso de existirem lesões mensuráveis para avaliação por exames de imagem –, surgimento de nova(s) lesão(ões) de caráter neoplásico ou aumento ou surgimento de ascite maligna. Nesse caso, outra opção terapêutica deve ser indicada, tal como mudança do esquema quimioterápico ou cuidados paliativos, no caso de pacientes com doença resistente e toxicidade elevada e com pobre *performance status*. Os exames de reavaliação devem ser realizados no período de três a quatro ciclos de quimioterapia, ou quando houver sintomas ou sinais clínicos de progressão que possam indicar necessidade de mudança de tratamento.



6 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Apesar de se obter uma resposta clínica completa, as taxas de recorrência permanecem altas para o câncer de ovário, ocorrendo em torno de 25% dos pacientes com doença em estágio inicial e 80% daquelas com doença avançada. Embora as pacientes com câncer de ovário recorrente raramente sejam curadas, elas podem ter respostas significativas aos tratamentos de resgate⁸⁸.

O papel da vigilância nessa neoplasia é fornecer práticas clínicas que devem ser direcionadas para a detecção de recorrências que possam ser tratadas, com intuito paliativo, curativo ou de controle. O acompanhamento das pacientes com câncer de ovário, após término do tratamento, pode seguir as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* para câncer epitelial de ovário⁸⁹.

Recomendam-se visitas de acompanhamento a cada dois a quatro meses nos primeiros dois anos, seguidas de intervalos de seis meses nos três anos seguintes. Em cada visita, são recomendados o exame físico e a identificação dos níveis de CA-125. Exames de imagem como tomografia computadorizada devem ser solicitadas apenas se indicados clinicamente. Aproximadamente 80% dos tumores epiteliais terão um nível elevado de CA-125 no momento do diagnóstico⁵². Por esse motivo, os níveis de CA-125 correlacionam-se com o estado da doença na maioria dos casos e são frequentemente elevados de dois a cinco meses antes da detecção clínica da recaída^{88,89}.

A tomografia computadorizada pode não ter a capacidade de detectar um pequeno volume de doença. O uso de ressonância magnética também foi avaliado por seu papel na vigilância do câncer de ovário e demonstrou melhores taxas de detecção de doença nos estados mais precoces. No entanto, essa modalidade ainda apresenta limitações devido ao seu alto custo⁸⁹.

A PET-CT não é usado como parte da vigilância de rotina para mulheres tratadas com câncer epitelial de ovário. Por outro lado, ela pode ser útil na avaliação de um CA-125 crescente para analisar uma extensão da doença, antecipando uma discussão sobre o papel da cirurgia e o tempo de tratamento. Porém, a PET-CT é ligeiramente mais sensível do que a tomografia computadorizada para a detecção da doença recorrente. Estudos demonstraram que a PET-CT pode alterar o tratamento em aproximadamente 60% dos pacientes com doença recorrente e diversos estudos recomendam a PET-CT antes da citorredução secundária^{88,90}. Recordar-se que esse uso não foi recomendado pela CONITEC.

7 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna epitelial de ovário ou de tuba uterina (trompa de Falópio) devem ser atendidas em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar acompanhamento.



Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle de efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e a garantia do atendimento das pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Entre tais ações incluem-se a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES), a autorização prévia dos procedimentos, o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos) e a verificação dos percentuais da frequência dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda e segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotados no hospital, a regulação do acesso assistencial, a qualidade da autorização, a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses), a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod), a compatibilidade da cobrança com os serviços executados, a abrangência e a integralidade assistenciais e o grau de satisfação dos doentes.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. A exceção é feita ao mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo; do nilotinibe e do dasatinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica; do rituximabe para a poliquimioterapia do linfoma foliolar e do linfoma difuso de grandes células B; e do trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama, que são adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecido aos hospitais habilitados em oncologia no SUS, por meio das secretarias estaduais de saúde. Os procedimentos quimioterápicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (“Tabela do SUS”) não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais as terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.



Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento de medicamento antineoplásico é do hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos da Tabela do SUS para a quimioterapia de neoplasia maligna epitelial de ovário e da tuba uterina são os seguintes:

Quimioterapia paliativa – adulto

03.04.02.027-3 - Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) – 1ª linha.

03.04.02.028-1 - Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) – 2ª linha.

Quimioterapia prévia (neoadjuvante ou citorrredutora) – adulto

03.04.04.014-2 – Quimioterapia Prévia de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (estádio III ou IV) – 1ª linha.

03.04.04.013-4 – Quimioterapia Prévia de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (estádio III ou IV) – 2ª linha.

Quimioterapia adjuvante (profilática) – adulto

03.04.05.020-2 – Quimioterapia Adjuvante de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (em estágio IA ou IB com grau G3 ou G4/estádio IC ou II/estádio III ou estágio IV sem doença residual pós-operatória).

Há ainda o procedimento 03.04.08.006-3 - Quimioterapia Intracavitária, sem especificação de finalidade.

8 REFERÊNCIAS

1. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. Lancet. 2009 Oct 17;374(9698):1371-82.
2. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. Am J Pathol. 2010 Sep;177(3):1053-64.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS [base de dados na internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde. c2008 [acesso em 17 set 2018]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 128 p.:il.color.
6. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. Nat Rev Dis Primers. 2016 Aug 25;2:16061.
7. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology – Genetic/Familial High-Risk Assesment: Breast and Ovarian. Version 1.2018 [Internet]. [citado em 17 out. 2018]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
8. Yun MH, Hiom K. Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. Biochem Soc Trans. 2009 Jun;37(Pt 3):597-604.



9. Cipak L, Watanabe N, Bessho T. The role of BRCA2 in replication-coupled DNA interstrand cross-link repair in vitro. *Nat Struct Mol Biol.* 2006 Aug;13(8):729-33.
10. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003 May;72(5):1117-30.
11. van den Broek AJ, van't Veer LJ, Hoening MJ, Cornelissen S, Broeks A, Rutgers EJ, et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016 Feb 10;34(5):409-18.
12. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet Lond Engl.* 2014 Oct 11;384(9951):1376-88.
13. Gubbels JA, Claussen N, Kapur AK, Connor JP, Patankar MS. The detection, treatment, and biology of epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2010 Mar 29;3:8.
14. Burges A, Schmalfeldt B. Ovarian cancer: diagnosis and treatment. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2011 Sep;108(38):635-41.
15. Vitale SG, Marilli I, Lodato M, Tropea A, Cianci A. The role of cytoreductive surgery in advanced-stage ovarian cancer: a systematic review. *Updat Surg.* 2013 Dec;65(4):265-70.
16. Sarojini S, Tamir A, Lim H, Li S, Zhang S, Goy A, et al. Early detection biomarkers for ovarian cancer. *J Oncol.* 2012;2012:709049.
17. Reade CJ, Riva JJ, Busse JW, Goldsmith CH, Elit L. Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep;130(3):674-81.
18. Medeiros LR, Freitas LB, Rosa DD, Silva FR, Silva LS, Birtencourt LT, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in ovarian tumor: a systematic quantitative review. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jan;204(1):67.e1-10.
19. Rutten MJ, Gaarenstroom KN, Van Gorp T, van Meurs HS, Arts HJ, Bossuyt PM, 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 Jan 20;12:31.
20. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016 Oct 1;34(28):3460-73.
21. Collinson F, Qian W, Fossati R, Lissoni A, Williams C, Parmar M, et al. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2014 Jun;25(6):1165-71.
22. Cooke SL, Brenton JD. Evolution of platinum resistance in high-grade serous ovarian cancer. *Lancet Oncol.* 2011 Nov;12(12):1169-74.
23. Rauh-Hain JA, Melamed A, Wright A, Gockley A, Clemmer JT, Schorge JO, et al. Overall Survival Following Neoadjuvant Chemotherapy vs Primary Cytoreductive Surgery in Women With Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of the National Cancer Database. *JAMA Oncol.* 2017 Jan 1;3(1):76-82.
24. Hynninen J, Kempainen J, Lavonius M, Virtanen J, Matomäki J, Oksa S, et al. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Nov;131(2):389-94.
25. Xu W, Wang W, Yang M, Song L, Xiong J, Lin J, et al. Prognostic significance of the platelet-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis. *Transl Cancer Res.* 2018 Jun;7(3):552-60.
26. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989 Aug;96(8):889-92.
27. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, organizadores. *AJCC cancer staging manual.* Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. 1024 p.
28. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer, Sobin LH, Wittekind C. *TNM: classificação de tumores malignos. 7ª Edição.* Rio de Janeiro: INCA; 2012. xxv, 325p.



29. Eggink FA, Koopmans CM, Nijman HW. Surgery for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: which patient, when and extent? *Curr Opin Oncol.* 2017 Sep;29(5):351-8.
30. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms – A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2017 May 20;35(15_suppl):5500-5500.
31. Banerjee S, Kaye SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2013 Mar 1;19(5):961-8.
32. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2011 Aug 10 [acesso em 3 set 2018]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007565.pub2>
33. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 24;8:CD012464.
34. van der Burg M, Coens C, Van Lent M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. After ten years follow-up interval debulking surgery remains a significant prognostic factor for survival and progression free survival for advanced ovarian cancer: the EORTC Gynaecological Cancer Group Study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2004 Oct;14 Suppl 1:3.
35. Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Feb;101(2):142-6.
36. ROSE P. A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease : A Gynecologic Oncology Group Study. *Proc Am Soc Clin Oncol ASCO.* 2002;201:802.
37. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2489-97.
38. Tangjitgamol S, Manusrivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 9;(1):CD006014.
39. Elies A, Rivièrè S, Pouget N, Becette V, Dubot C, Donnadièu A, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Jun 3;18(6):555-66.
40. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):943-53.
41. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2006 Dec;103(3):1070-6.
42. Kang S, Nam B-H. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol.* 2009 Aug;16(8):2315-20.
43. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, 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 Sep;14(10):1020-6.
44. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Feb 25;374(8):738-48.
45. Petrillo M, Nero C, Carbone V, Bruno M, Scambia G, Fagotti A. Systematic Review of Cytoreductive Surgery and Bevacizumab-Containing Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: Focus on Safety. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jan;25(1):247-54.
46. Gerestein CG, Eijkemans MJ, Bakker J, Elgersma OE, van der Burg MEL, Kooi GS, et al. Nomogram for suboptimal cytoreduction at primary surgery for advanced stage ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2011 Nov;31(11):4043-9.



47. Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, Hricak H, Okuno WT, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Feb;96(2):301-6.
48. Yang L, Zhang B, Xing G, Du J, Yang B, Yuan Q, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of peri-operative outcome. *PloS One*. 2017;12(10):e0186725.
49. Dai-yuan M, Bang-xian T, Xian-fu L, Ye-qin Z, Hong-Wei C. A meta-analysis: neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stage III and IV. *World J Surg Oncol*. 2013 Oct 10;11:267.
50. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 17;(12):CD004706.
51. Jiang X-P, Rui X-H, Guo C-X, Huang Y-Q, Li Q, Xu Y. A network meta-analysis of eight chemotherapy regimens for treatment of advanced ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017 Mar 21;8(12):19125-36.
52. Lawal AO, Musekiwa A, Grobler L. Interferon after surgery for women with advanced (Stage II-IV) epithelial ovarian cancer. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2013 Jun 6 [acesso em 3 set 2018]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009620.pub2>
53. Helm CW. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: is there a role? *J Gynecol Oncol*. 2015 Jan;26(1):1-2.
54. Kusamura S, Baratti D, Zaffaroni N, Villa R, Laterza B, Balestra MR, et al. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World J Gastrointest Oncol*. 2010 Jan 15;2(1):12-8.
55. Markman M. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer: Where do we go from here? *The Oncologist*. 2016;21(5):529-31.
56. Vassos N, Förtsch T, Aladashvili A, Hohenberger W, Croner RS. Repeated cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with recurrent peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol*. 2016 Feb 24;14(1):42.
57. Sun J-H, Ji Z-H, Yu Y, Wu H-T, Huang C-Q, Zhang Q, et al. Cytoreductive Surgery plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy to Treat Advanced/Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: Results from a Retrospective Study on Prospectively Established Database. *Transl Oncol*. 2016 Apr;9(2):130-8.
58. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2015 Dec;41(12):1578-89.
59. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 12;(1):CD005340.
60. Kireeva GS, Gafton GI, Guseynov KD, Senchik KY, Belyaeva OA, Besspalov VG, et al. HIPEC in patients with primary advanced ovarian cancer: Is there a role? A systematic review of short- and long-term outcomes. *Surg Oncol*. 2018 Jun;27(2):251-8.
61. Naumann RW, Coleman RL. Management strategies for recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Drugs*. 2011 Jul 30;71(11):1397-412.
62. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15_suppl):5501-5501.
63. Ledermann JA, Kristeleit RS. Optimal treatment for relapsing ovarian cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii218-222.
64. Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2010 Oct 2;376(9747):1155-63.
65. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 9;(7):CD006910.



66. Aravantinos G, Pectasides D. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. *J Ovarian Res.* 2014;7:57.
67. Ye Q, Chen H-L. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis from four phase III randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Sep;288(3):655-66.
68. Wang TS, Lei W, Cui W, Wen P, Guo HF, Ding SG, et al. A meta-analysis of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Indian J Cancer.* 2014 Mar;51 Suppl 3:e95-98.
69. Eric Pujade-Lauraine, 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 Sep; 18(9): 1274-84.
70. Wiggins AJ, Cass GKS, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 20;(5):CD007929.
71. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, 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(1):75-87.
72. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Dec 1;375(22):2154-64.
73. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003 Sep 1;21(17):3194-200.
74. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012 Oct;23(10):2605-12.
75. Li X, Zhu S, Hong C, Cai H. Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(3):555-62.
76. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, Katsaros D, Panici PB, Carpi 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4642-8.
77. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1302-8.
78. Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD001034.
79. Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, dePont Christensen R, Woie K, Kalling M, et al. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). *Br J Cancer.* 2017 Feb 14;116(4):455-63.
80. Smyth JF, Gourley C, Walker G, MacKean MJ, Stevenson A, Williams ARW, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2007 Jun 15;13(12):3617-22.
81. Paleari L, Gandini S, Provinciali N, Puntoni M, Colombo N, DeCensi A. Clinical benefit and risk of death with endocrine therapy in ovarian cancer: A comprehensive review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;146(3):504-13.
82. Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD007414.
83. Markman M, Liu PY, Moon J, Monk BJ, Copeland L, Wilczynski S, 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 Aug;114(2):195-8.



84. Hess LM, Rong N, Monahan PO, Gupta P, Thomaskutty C, Matei D. Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 2010 Nov 15;116(22):5251-60.
85. Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 29;(6):CD007414.
86. Clarke T, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group*, organizador. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Sep 8 [acesso em 3 set 2018]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006119.pub3>
87. Capriglione S, Luvero D, Plotti F, Terranova C, Montera R, Scaletta G, 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 Northwood Lond Engl*. Aug 20;34(9):164.
88. Salani R, Backes FJ, Fung MFK, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):466-78.
89. Morgan RJ, Alvarez RD, Armstrong DK, Burger RA, Chen L, Copeland L, et al. Ovarian cancer, version 2.2013. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2013 Oct 1;11(10):1199-209.
90. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, organizadores. *Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology*. 10th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 2234 p.



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A) LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o Sistema de gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) vigentes para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o orientado nas DDT de Neoplasia maligna epitelial de ovário, conforme a Portaria SAS/MS nº 458, de 21 de maio de 2012.

- Os procedimentos da tabela do SUS compatíveis com quimioterapia de neoplasia maligna epitelial de ovário e da tuba uterina são:

* Quimioterapia paliativa – adulto

03.04.02.027-3 - Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) – 1ª linha.

03.04.02.028-1 - Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) – 2ª linha.

* Quimioterapia prévia (neoadjuvante ou citorrredutora) – adulto

03.04.04.014-2 - Quimioterapia Prévia de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (estádio III ou IV) – 1ª linha.

03.04.04.013-4 - Quimioterapia Prévia de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (estádio III ou IV) – 2ª linha.

* Quimioterapia adjuvante (profilática) – adulto

03.04.05.020-2 - Quimioterapia Adjuvante de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (em estágio IA ou IB com grau G3 ou G4/estádio IC ou II/estádio III ou estágio IV sem doença residual pós-operatória).

03.04.08.006-3 - Quimioterapia Intracavitária, sem especificação de finalidade.

B) REUNIÃO COM ESPECIALISTAS

Foi realizada reunião com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador, na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizados pelos metodologistas.

Sendo assim, foi estabelecido que as diretrizes destinam-se a pacientes com neoplasia de ovário e têm por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca das DDT vigentes.

C) BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT

A fim de guiar a revisão das DDT vigentes, foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pela seguinte pergunta PICO (Quadro 1):

Quadro 1 - Pergunta PICO

População	Pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna epitelial de ovário
Intervenção	Diagnóstico e tratamento



Comparação	Sem restrição
Desfechos	Segurança e eficácia
Tipos de estudos	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- revisões sistemáticas com ou sem meta-análises;
- tratamento de câncer de ovário.

2. As estratégias de busca foram utilizadas para responder à PICO encontram-se especificadas no Quadro

Quadro 2 - Buscas revisões sistemáticas e meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
MEDLINE (via PubMed) Data da busca: 31/08/2018	("Ovarian Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms/immunology"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms/surgery"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms/therapy"[Mesh]) AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2011/07/26"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]) AND ("2011/06/26"[PDAT] : "2018/08/31"[PDAT])	136	---
Embase	('ovary cancer'/exp OR 'ovary tumor'/exp) AND 'cancer therapy'/exp AND 'cancer surgery'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [26-7-2011]/sd NOT [1-9-2018]/sd AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)	84	---
Cochrane Library	"ovarian cancer" in Title Abstract Keyword OR "ovary cancer" in Title Abstract Keyword OR "ovarian neoplasms" in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date between Jul 2011 and Aug 2018, in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)	35	---



	Retirada dos estudos duplicados (33)	222	24 Motivo das exclusões: - Não respondiam a pergunta PICO: 198
--	--------------------------------------	-----	---------------------------------------------------------------------------------------

Após a retirada das referências duplicadas (33), foram encontradas 222 referências, das quais 24 foram selecionadas conforme critérios descritos acima e estão descritas na tabela abaixo.

Foram também utilizadas como referência livros texto, informações atualizadas sobre incidência e mortalidade, *guidelines* e revisões sobre o diagnóstico, referências de conhecimento dos autores e sugestões de referências da consulta pública da versão anterior do PCDT. Treze referências foram mantidas, três referências atualizadas e as demais, excluídas.



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>Maintenance chemotherapy for ovarian cancer (Review), 2016.</i>	<p>- Meta-análise de ECR.</p> <p>- Período da busca: até 2012.</p> <p>- Bases consultadas: <i>The Cochrane Gynaecological Cancer Review Group Specialised Register, Central, MEDLINE Embase, PubMed, CBMdisc, CNKI e VIP.</i> Listas de referência dos artigos obtidos.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR que comparem a quimioterapia de manutenção em relação à nenhuma outra</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 8 ECR.</p> <p>- Número de participantes: 1.644.</p> <p>- Sete estudos comparavam quimioterapia de manutenção <i>versus</i> nenhum tratamento adicional. O estudo restante comparava quimioterapia de manutenção <i>versus</i> radioterapia de manutenção <i>versus</i> nenhum tratamento adicional.</p>	<p>- Mulheres com câncer epitelial de ovário que alcançaram CCR (remissão clínica completa) ou PCR (remissão patológica completa) após cirurgia inicial e quimioterapia.</p> <p>- Idade média: variável de 53,7 a 59 anos.</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>- Quimioterapia de manutenção <i>versus</i> nenhuma intervenção adicional.</p> <p>- Quimioterapia de manutenção <i>versus</i> radioterapia de manutenção.</p> <p>- Quimioterapia de manutenção <i>versus</i> outra terapia de manutenção, exceto quimioterapia e radioterapia (por exemplo, bioterapia, imunoterapia).</p> <p>- A quimioterapia de manutenção era baseada em composto de platina, doxorrubicina ou paclitaxel.</p> <p>- Tempo de uso: não especificado.</p> <p>- Tempo de seguimento: variável de 33,2 a</p>	<p>- Primários:</p> <p>- Taxa de SLP (sobrevida sem progressão).</p> <p>- Taxa de SG (sobrevida global).</p> <p>- Secundários:</p> <p>- Efeitos adversos (náusea e vômitos, diarreia, obstrução ileal, toxicidade da medula óssea, neurotoxicidade, mucosite, toxicidade renal, toxicidade hepática, toxicidade da bexiga, etc.).</p> <p>- QoL (se uma escala válida tivesse sido utilizada).</p>	<p>- Não há evidências que sugiram que o uso de compostos de platina, doxorrubicina e paclitaxel como quimioterapia de manutenção sejam mais eficazes do que apenas a observação.</p> <p>- Quando todos os esquemas de quimioterapia foram combinados, a meta-análise não indicou diferença significativa na SG ou na SLP em três, cinco e dez anos.</p> <p>- Para a SG em cinco anos, o RR combinado foi de 1,03 (IC95%, 0,96 a 1,10); para a SLP em cinco anos, o RR combinado foi 1,06 (IC95%, 0,97 a 1,17). Os resultados foram muito semelhantes quando os estudos de diferentes esquemas foram analisados.</p> <p>- Comparando a quimioterapia com a radioterapia, apenas o RR para a SLP em dez anos na remissão patológica completa (PCR) foi favorável em relação à radioterapia abdominal total (RR 0,51, IC95% 0,27 a 1,00), enquanto as taxas de SG em três e cinco anos não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos.</p>	<p>- Outras investigações sobre o efeito do paclitaxel usado como quimioterapia de manutenção são necessárias.</p> <p>- Não foi possível abordar a questão do impacto da quimioterapia de manutenção na QoL devido à falta de estudos que relatam dados relacionados à QoL.</p> <p>- Não foi possível relatar os resultados da meta-análise quanto à toxicidade da quimioterapia de manutenção, uma vez que apenas um dos estudos incluídos fez comparações entre a quimioterapia e os grupos observados. Foi possível apenas descrever a toxicidade observada durante o tratamento.</p> <p>- Não foi possível</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	intervenção adicional (apenas observação), à radioterapia de manutenção ou à outra terapia de manutenção. - Objetivo: avaliar a eficácia e a toxicidade da quimioterapia de manutenção para o câncer epitelial de ovário e avaliar o impacto na qualidade de vida (QoL) da quimioterapia de manutenção.			96,7 meses.			verificar se a quimioterapia de manutenção é mais eficaz do que outra terapia de manutenção, especialmente a terapia biológica, porque até agora nenhum ECR se concentrou nesse tópico.



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, 2016.</i>	<p>- <i>Guideline.</i></p> <p>- Período da busca: até 2015.</p> <p>- Bases consultadas: Foram considerados ECR de fase III, meta-análises e estudos de coortes multicêntricos publicados entre 20 de março de 2005 e 20 de março de 2015.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: para evidências sobre os desfechos da quimioterapia neoadjuvante (NACT), foram utilizados ECRs de fase III publicados ou</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 4 estudos de fase III (2 publicados e 2 apenas apresentados).</p> <p>- Número de participantes: 1.631.</p> <p>- Todos os estudos arrolaram mulheres com câncer epitelial de ovário em estágio IIIC ou IV, mas dois destes também incluíram mulheres com doença de subestágio IIIA e IIIB, e os requisitos específicos de biópsia, imagem, soro ou achados de laparoscopia variaram por estudo.</p> <p>- Informações sobre os fatores prognósticos e preditivos no câncer de ovário foram coletadas de nove estudos de coorte</p>	<p>- Mulheres com diagnóstico recente ou suspeita de câncer epitelial de ovário em estágio IIIC ou IV, câncer de tubas uterinas ou câncer peritoneal primário.</p> <p>- A idade das participantes variou de 54 a 66 anos.</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>- Quimioterapia neoadjuvante (NACT).</p> <p>- Controle:</p> <p>- Cirurgia primária de citorredução (PCS).</p> <p>- Tempo de uso: não especificado.</p> <p>- Tempo de seguimento: não especificado.</p>	<p>- Primários:</p> <p>- Sobrevida global.</p> <p>- Sobrevida livre de progressão.</p> <p>- Morbidade e mortalidade perioperatória.</p> <p>- Secundários:</p> <p>- Sobrevida por subconjunto de pacientes.</p> <p>- Qualidade de vida.</p> <p>- Os resultados dos estudos não publicados focaram em desfechos perioperatórios.</p>	<p>- Os estudos publicados sugerem que, para as mulheres selecionadas com câncer epitelial de ovário em estágio IIIC ou IV, a quimioterapia neoadjuvante e o intervalo de citorregulação não são inferiores à citorregulação primária e à quimioterapia adjuvante no que diz respeito à sobrevida global e à sobrevida livre de progressão e estão associados com menor morbidade e mortalidade perioperatória.</p> <p>- Recomendações</p> <p>Todas as mulheres com suspeita de câncer ovariano epitelial invasivo em estágios IIIC ou IV devem ser avaliadas por um ginecologista oncológico antes do início da terapia. A avaliação clínica primária deve incluir uma tomografia do abdome e pelve e uma imagem do tórax (preferencialmente tomografia). Mulheres com um perfil de alto risco perioperatório ou uma baixa probabilidade de atingir citorredução para <1 cm de doença residual (idealmente sem doença visível) devem receber quimioterapia neoadjuvante. Mulheres que são adequadas para cirurgia primária de citorredução (PCS), e que têm doença potencialmente ressecável podem receber tanto quimioterapia</p>	<p>- Existem várias áreas que exigem estudos futuros, incluindo:</p> <p>- Desenvolvimento e validação de um modelo pré-operatório de previsão de risco para identificar pacientes com alto risco de morbidade por PCS.</p> <p>- Critérios de seleção otimizados para determinar se uma ressecção R0 é viável juntamente à PCS, baseado em imagens radiográficas ou achados laparoscópicos.</p> <p>- Análise do valor da imagem funcional (por exemplo, TC de perfusão, ressonância magnética dinâmica, PET-CT) na estratificação de risco dos pacientes para PCS versus NACT.</p> <p>- Validação prospectiva da taxa de resposta à quimioterapia em ECRs e análise para constatar se seu uso</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>apresentados ; evidências sobre fatores preditivos e prognósticos no câncer de ovário avançado foram extraídas de ECRs, estudos de coortes multicêntricos, meta-análises e dados de estudos observacionais. A inclusão de estudos de coortes feitos apenas em um único centro ficou a critério do painel. Os artigos foram excluídos da revisão sistemática se fossem editoriais, comentários, cartas, artigos</p>	<p>multicêntricos ou populacionais, três estudos de coorte de centro único e uma meta-análise. Esses estudos avaliaram preditores de citorredução ótima, preditores de morbimortalidade perioperatória e fatores prognósticos no câncer de ovário avançado.</p>				<p>neoadjuvante quanto PCS. Entretanto, a PCS é preferível se há uma alta probabilidade de se atingir uma citorredução para <1 cm, com uma morbidade aceitável. Antes que a quimioterapia neoadjuvante seja iniciada, todos os pacientes precisam ter uma confirmação de um câncer invasivo ovariano, tubário ou peritoneal.</p>	<p>é viável para estratificação de risco dos pacientes para futuras terapias após a conclusão de quimioterapia adjuvante. - Determinação de pontos de referência para taxa de remissão clínica completa, taxa de remissão patológica completa e sobrevida livre de progressão nos pacientes tratados com NACT a fim de facilitar o desenho de ensaios clínicos nesta população.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>de notícias, relatos de casos, revisões narrativas ou publicados em uma língua que não a inglesa.</p> <p>- Objetivo: fornecer orientação aos clínicos sobre o uso de quimioterapia neoadjuvante e intervalo de citorredução entre mulheres com câncer epitelial de ovário em estágios IIIC ou IV.</p>						



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer (Review), 2016.</i>	<p>- Meta-análise de ECR.</p> <p>- Período da busca: até fevereiro de 2013.</p> <p>- Bases consultadas: <i>The Cochrane Gynaecological Cancer Group's Trial Register</i>, Central, MEDLINE, Embase, www.controlled-trials.com/rct), www.clinicaltrials.gov, www.cancer.gov/clinicaltrials. Também foram pesquisados os <i>abstracts</i> do encontro anual da ASCO.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR que</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 14 ECR.</p> <p>- Número de participantes: 4.752.</p> <p>- 4 ECR não contribuíram com dados para a meta-análise; dois estudos compararam PLD/carboplatina (carbo) com paclitaxel (PAC)/carbo; cinco estudos compararam outros agentes com PLD e 3 estudos compararam a terapia combinada de PLD com apenas PLD.</p>	<p>- Mulheres com EOC recidivante de qualquer estágio, incluindo tanto pacientes com doença sensível a composto de platina quanto os resistentes a ele.</p>	<p>- Intervenção: PLD em combinação com terapia à base de composto de platina <i>versus</i> terapia à base de composto de platina com outro agente (por exemplo, PLD mais carboplatina <i>vs.</i> paclitaxel (PAC) mais carboplatina).</p> <p>- Outro(s) agente(s) de quimioterapia <i>versus</i> PLD – por exemplo, Topotecan (TOP) <i>versus</i> PLD.</p> <p>- PLD mais outro(s) agente(s) <i>versus</i> PLD sozinho ou com placebo (por exemplo, trabectedin (TBD) mais PLD <i>versus</i> PLD).</p> <p>- Tempo de uso: não especificado.</p>	<p>- Primários:</p> <p>- SLP (sobrevida livre de progressão).</p> <p>- SG (sobrevida global).</p> <p>- Secundários:</p> <p>- Efeitos adversos graves, classificados de acordo com o CTCAE 2006, incluindo eventos hematológicos, gastrointestinais, geniturinários, dermatológicos, neurológicos, pulmonares, entre outros.</p> <p>- QoL (qualidade de vida).</p> <p>- Controle dos sintomas, incluindo redução e atrasos de doses.</p>	<p>- No EOC recidivante sensível a composto de platina, o PLD / carbo é mais efetivo do que o PAC / carbo e é melhor tolerado; O PLD / carbo deve, portanto, ser considerado como tratamento de primeira linha em mulheres com EOC recidivante sensível a composto de platina.</p> <p>- PLD/carbo x PAC/carbo (2 estudos). Em mulheres com EOC recidivante sensível a composto de platina foram obtidos OS similares, porém o PFS foi mais longo com o uso de PLD/carbo (1164 participantes, HR 0,85, IC95% 0,74 a 0,97; I² = 7%, P=0,01). O PLD / carbo foi associado com significativamente mais anemia e trombocitopenia do que o PAC / carbo, enquanto o PAC / carbo foi associado com mais alopecia, neuropatias, reações de hipersensibilidade e artralguas / mialgias. O PLD / carbo foi bem tolerado e as mulheres que receberam esse tratamento foram significativamente menos propensas a descontinuar o tratamento do que as que receberam PAC / carbo (dois estudos, 1150 participantes, RR 0,38, IC95% 0,26 a 0,57; I² = 0% P <0,00001).</p> <p>- Outros agentes x PLD (5 estudos): nenhum desses agentes foi</p>	<p>- O PLD sozinho é um agente útil para o EOC recidivante resistente a composto de platina. No entanto, ainda não está claro como ele se compara com outros agentes usados isolados para este subgrupo e em que ordem esses agentes devem ser usados.</p> <p>- Não existem evidências suficientes para apoiar o uso de PLD combinado com outros agentes no EOC recidivante resistente a composto de platina.</p> <p>- Alguns estudos apenas relataram efeitos adversos graves se estes ocorressem em uma taxa maior que 5% ou 10%. Quando isso acontecia, tentava-se obter esses dados não publicados, porém isso nem sempre era possível.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>avaliaram PLD (doxorubicina lipossomal peguilada) em mulheres diagnosticadas com recidiva de câncer epitelial de ovário.</p> <p>Objetivo: avaliar a eficácia e segurança da PLD em mulheres com recidiva no câncer epitelial ovariano (EOC).</p>			<p>- Tempo de seguimento: um dos estudos relatou tempo médio de seguimento de 27 semanas.</p>		<p>associado com uma significativamente melhor sobrevida ou resultados de eventos adversos graves do que o uso de apenas PLD. O topotecano e a gemcitabina foram associados com significativamente maiores eventos adversos graves hematológicos, e a paclitaxel estava associada com neuropatias e diarreias graves. A síndrome mão-pé (HFS) grave ocorreu consistentemente com maior frequência com o uso de PLD do que com os outros medicamentos.</p> <p>- Terapia combinada de PLD x PLD (3 estudos):</p> <p>Duas combinações resultaram em um PFS significativamente mais longo em comparação com o PLD sozinho: trabectedina (TBD) / PLD (um estudo, 672 mulheres, HR 0,79, IC 95% 0,65 a 0,96, P=0,02) e vintafolide (EC145) / PLD (um estudo, 149 mulheres, HR 0,63, IC95%: 0,41 a 0,97; P=0,04). TBD / PLD pareceu beneficiar apenas o subgrupo parcialmente sensível a composto de platina. O TBD / PLD foi associado com significativamente mais efeitos adversos graves hematológicos e gastrointestinais em relação a apenas PDL, enquanto EC145 / PLD pareceu ser bem tolerado.</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
						<p>- Agente PLD único (7 estudos): Para o EOC recidivante resistente a composto de platina, o PFS médio e OS para PLD de agente único em sete estudos incluídos foram de 15 e 54 semanas, respectivamente. A síndrome mão-pé (HFS) grave ocorreu significativamente mais frequentemente em mulheres que receberam uma dose de PLD de 50 mg / m² do que aqueles que receberam menos de 50 mg / m² (17% versus 2%, respectivamente, P =0,01).</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer (Review), 2015.</i>	<p>- Meta-análise de ECR.</p> <p>- Período de busca: até abril de 2015.</p> <p>- Bases consultadas: <i>Cochrane Gynaecological Cancer Group Trial Register, Central, MEDLINE, Embase, www.controlled-trials.com/rct, www.clinicaltrials.gov, www.cancer.gov/clinicaltrials, NRR (National Research Register), www.fda.gov, EMA (European Medicines Agency) e fontes de indústrias</i></p>	<p>- Número de estudos incluídos: 4 ECR.</p> <p>- Número de participantes: 599 mulheres com EOC recorrente.</p> <p>- Também foram identificados 4 estudos em andamento.</p> <p>- 3 estudos incluíram mulheres com doença sensível a composto de platina (retorno da doença após mais de 12 meses desde o último tratamento quimioterápico) e 1 estudo incluiu mulheres com doença sensível e parcialmente sensível a composto de platina (retorno da doença menos de 6 meses ou entre 6 a 12 meses após o último tratamento quimioterápico).</p>	<p>- Mulheres ≥ 18 anos com EOC de qualquer estágio histologicamente comprovado.</p>	<p>- Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none">- Inibidores da via de reparo do DNA <i>versus</i> nenhum tratamento.- Inibidores da via de reparo do DNA + quimioterapia convencional <i>versus</i> quimioterapia convencional.- Inibidores da via de reparo do DNA <i>versus</i> quimioterapia convencional. <p>- Tempo de uso: não especificado.</p> <p>- Tempo de seguimento: não especificado.</p>	<p>- Primários:</p> <ul style="list-style-type: none">- Sobrevida global (SG). <p>- Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none">- Sobrevida livre de progressão (SLP).- Taxa de resposta objetiva (ORR).- Qualidade de vida, medida por uma escala validada.- Efeitos adversos agrupados por grau de toxicidade da seguinte forma: hematológicos (leucopenia, anemia, trombocitopenia, neutropenia, hemorragia), gastrointestinal (náusea, vômitos, anorexia, diarreia, fígado, proctite), geniturinário, pele (estomatite,	<p>- Os inibidores de PARP parecem melhorar SLP em mulheres com doença recorrente sensível a composto de platina.</p> <p>- Os dados para veliparibe foram limitados e de baixa qualidade, devido ao pequeno número de participantes (75 mulheres no total), portanto não foi possível analisar se este tem algum efeito sobre a progressão da doença.</p> <p>- O olaparibe, em média, melhorou a SLP quando adicionado ao tratamento convencional e quando utilizado como tratamento de manutenção em mulheres com doença sensível a composto de platina se comparado com o placebo (HR 0,42, IC95% 0,29 a 0,60, 426 participantes, 2 estudos), mas não melhorou a SG (HR 1,05, IC95% 0,79 a 1,39, 426 participantes, 2 estudos).</p> <p>- Os efeitos adversos de qualquer gravidade foram comuns tanto no grupo inibidor da PARP como no grupo controle. O Olaparibe foi associado a eventos adversos mais graves durante a fase de manutenção em comparação com os controles (RR 1,74, IC95% 1,22 a 2,49, 385 participantes, 2 estudos, evidência de alta qualidade). Os efeitos adversos graves mais comuns foram anemia e fadiga. O</p>	<p>- Mais pesquisas são necessárias para determinar se os inibidores de PARP têm algum papel a desempenhar na doença resistente a composto de platina.</p> <p>- A evidência é de qualidade moderada para estudos que analisam os efeitos do olaparibe e as estimativas de efeito podem mudar com outras pesquisas.</p> <p>- A população para quem os inibidores de PARP são mais efetivos ainda não foi totalmente avaliada e é possível que apenas um pequeno subgrupo de mulheres possa se beneficiar de inibidores de PARP.</p> <p>- Continuam as questões sobre a melhor forma de utilizar os inibidores da PARP, seja em</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	farmacêuticas. - Critérios de elegibilidade: ECR de mulheres com EOC histologicamente comprovado que foram randomizadas em grupos de tratamento em estudos que compararam os inibidores de PARP <i>versus</i> ausência de tratamento, inibidores de PARP <i>versus</i> quimioterapia convencional ou inibidores de PARP juntamente com quimioterapia convencional <i>versus</i>	- 3 estudos testaram o inibidor de PARP olaparibe e 1 estudo com apenas 75 pacientes testou o veliparibe.			mucosite, alopecia, alergia), neurológico (periférico e central) e outros efeitos colaterais não categorizados acima.	Veliparibe teve poucos efeitos colaterais graves, mas novamente os números eram muito pequenos para conclusões significativas. - Os dados de qualidade de vida foram insuficientes para a meta-análise.	combinação com quimioterapia ou apenas como manutenção e, se usado em combinação, quais fármacos combinar com os inibidores de PARP.



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>quimioterapia convencional isolada.</p> <p>-Objetivo: determinar os benefícios e riscos dos inibidores de PARP (poly (ADP-ribose) polymerase) para o tratamento do câncer epitelial de ovário (EOC).</p>						



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review, (2014).</i>	<p>- Revisão sistemática.</p> <p>- Período da busca: 1/01/2002 a 8/11/2013.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed/ME DLIN e Embase.</p> <p>Resumos de congressos de ASCO, ECCO-ESMO e SGO.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR controlados, prospectivos de fases II/III, publicados, de bevacizumab em mulheres com 18 anos de idade ou mais com comprovação histológica de EOC (câncer</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 57 artigos e 98 resumos.</p> <p>- Número de participantes: nem todos os estudos estão descritos na revisão. Dos estudos apresentados, soma-se um total de 8.939 participantes.</p>	<p>- Mulheres com 18 anos de idade ou mais com comprovação histológica de câncer de ovário, câncer de trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário sem outras malignidades concomitantes.</p>	<p>- Intervenção: Nos estudos de fase III:</p> <ul style="list-style-type: none">- CP + bevacizumabe.- Manutenção de bevacizumabe.- CG+Bev.- CTx+Bev. <p>No estudo de fase II:</p> <ul style="list-style-type: none">- Bevacizumabe + erlotinibe.- Novos agentes anti-angiogênicos:- Cediranibe 20-45 mg/dia- manutenção de cediranibe.- Pazopanibe 800 mg/dia.- Sunitinibe 37.5-50 mg/dia.- Sunitinibe 50 mg/dia (int.).- Sorafenibe 400 mg b.i.d.- Nintedanibe 250 mg b.i.d.- Nintedanibe 200 mg b.i.d. + CP.- Aflibercept 6 mg/kg + D (docetaxel).- Aflibercept4	<p>- Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none">- Desfechos primários:- SLP.- Sobrevida global.- Qualidade de vida avaliada usando os seguintes questionários: <i>Trial Outcome Index (TOI) of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary (FACT-O).</i> <p>- Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none">- Neutropenia.- Dor.- Trombocitopenia.- Hipertensão.- Evento tromboembólico venoso.- Neutropenia febril.- Proteinúria.- Sangramento (fora do SNC).- Complicações de cicatrização.	<p>- Dados de estudos de fase II (STAT): 23 pacientes no grupo que recebeu bevacizumabe e 25 pacientes no grupo bevacizumabe + erlotinibe. No geral, 6 pacientes alcançaram resposta completa, 26 tiveram resposta parcial e 20 tiveram doença estável.</p> <p>- Dados de estudos de fase III: GOG-0218, no momento de análise primária, 76,3% dos pacientes estavam vivos com um seguimento médio de 17,4 meses. Comparado com o grupo controle, o desfecho primário SLP foi maior no grupo com iniciação de bevacizumabe (<i>hazard ratio [HR] 0,908; p = 0,16; média 11,2 vs. 10,3 meses</i>). ICON7, 753 mulheres foram randomizadas para receber CP e 745 receberam CP + bevacizumabe. Um aumento estatisticamente significativo no desfecho SLP foi notado no grupo bevacizumabe em relação ao grupo CP (HR 0,81, IC95%: 0,70–0,94; p = 0,004; média 19,0 vs. 17,3 meses). O efeito do bevacizumabe mudou ao longo do tempo, com máximo benefício em 12 meses, o qual diminuiu em 24 meses pós-randomização. Uma taxa de resposta objetiva significativamente maior foi observada com bevacizumabe + CP</p>	<p>- Não relatadas.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>epitelial ovariano avançado), FTC (câncer de trompa de Falópio) ou PPC (câncer peritoneal primário) e sem outras malignidades concomitantes. Foram pesquisados estudos de novos agentes anti-angiogênicos promissores no câncer de ovário.</p> <p>- Objetivo: identificar a eficácia disponível e dados de segurança de bevacizumab e no câncer de ovário, assim como de novos agentes anti-angiogênicos</p>			<p>mg/kg.</p> <ul style="list-style-type: none">- Trebananibe3-10 mg/kg + P (paclitaxel).- Trebananibe 15 mg/kg + P. <p>- Controle: Nos estudos de fase III:</p> <ul style="list-style-type: none">- CP (carboplatina, paclitaxel)+placebo.- CP+bevacizumabe- CP.- CG (carboplatina e gemcitabina) + placebo.- CTx (pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel ou topotecan). <p>Nos estudos de novos agente anti-angiogênicos:</p> <ul style="list-style-type: none">- Placebo.- Sunitinibe37.5 mg/dia (cont.).- Nintedanibe + placebo.- Placebo + P. <p>- Tempo de uso: Nem todos os estudos relataram</p>	<ul style="list-style-type: none">- Evento tromboembólico arterial.- Eventos gastrointestinais.- Epistaxe.- Abscesso/fístula.- Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversa.- ICC.- Sangramento no SNC.	<p>vs. CP sozinho (p<0,001). Resultados finais de SG do estudo, depois de um seguimento de 49 meses, foram reportados com uma melhoria no tempo de sobrevivência em média de 0,9 meses de 44,6 meses com CP sozinho e 45,5 meses com bevacizumabe (p = 0,85 log-rank).</p> <ul style="list-style-type: none">- OCEANS, 484 mulheres foram randomizadas para receber CG + bevacizumabe ou CG + placebo. A adição de bevacizumabe ao CG aumentou significativamente o SLP, se comparado ao placebo (p < 0,0001).- AURELIA, 361 pacientes foram randomizadas para receber apenas quimioterapia ou em combinação com bevacizumabe, uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente relevante foi observada no grupo bevacizumabe em SLP (p<0,001) e em ORR (p=0,001). Não foi encontrada diferença em SG entre os grupos na análise final.	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	em desenvolvimento.			o tempo de uso. No GOG-0218, o tempo médio foi de 17.4 meses. No ICON7, o tempo máximo de uso foi de 12 meses. No OCEANS, tempo médio de 24 meses. No AURELIA, média de 13.5 meses. - Tempo de seguimento: não especificado.			



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>Phase III Trials of Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Ovarian Cancer: A Meta-Analysis</i> , (2013).	<p>- Meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até julho de 2013.</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, base de dados da Cochrane e ClinicalTrials.gov</p> <p>- Critérios de elegibilidade: apenas estudos em humanos e ECRs publicados em inglês foram eleitos. Os critérios de inclusão foram: (1) estudos</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 4 ECR, multicêntricos, cegados, controlados, de fase III.</p> <p>- Número de participantes: 3.621 foram considerados na meta-análise, dos quais 1.808 receberam Bev + quimioterapia padrão e 1.813 receberam apenas quimioterapia padrão.</p>	<p>- Pacientes com câncer de ovário recém diagnosticado após cirurgia inicial e pacientes com câncer de ovário sensível a composto de platina resistente a ele.</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>- Ciclos 1-6: Carboplatina AUC 6, Paclitaxel 175 mg/m², Bev 15 mg/kg (começando no ciclo 2), q3w.</p> <p>- Ciclo 7-22: Bev 15mg/kg q3w.</p> <p>- Ciclos 1-6/18: Carboplatina AUC 6, Paclitaxel 175 mg/m², Bev 7.5 mg/kg, q3w.</p> <p>- Carboplatina AUC 4, Gemcitabina 1000 mg/m², Bev 15 mg/kg, q21d.</p> <p>- Paclitaxel 80 mg/m² dia 1, 8, 15, 22 q4w, Topotecan 4 mg/m² dias 1, 8, 15 q4w (ou 1.25 mg/m², dias 1-5 q3w), PLD 40 mg/m² dia 1 q4w, Bev 15 mg/kg q3w.</p> <p>- Controle:</p>	<p>- Primário:</p> <p>- SLP (sobrevida livre de progressão).</p> <p>- Secundários:</p> <p>- SG (sobrevida global).</p> <p>- Toxicidade.</p> <p>- Taxa de resposta.</p> <p>- Qualidade de vida.</p> <p>- Taxa de resposta global.</p> <p>- Duração média da resposta.</p> <p>- Segurança.</p> <p>- Tolerabilidade.</p>	<p>- Bev + quimioterapia melhorou a sobrevida livre de progressão (HR, 0,82; IC95%, 0,75 a 0,89; <i>P</i> = ,000) e a sobrevida global (HR, 0,87; IC95%, 0,77 a 0,99; <i>P</i> = ,026) em câncer de ovário recém diagnosticado (2 estudos, 2.776 pacientes), e SLP (HR, 0,48; IC95%, 0,41 a 0,57; <i>P</i> = ,000) em câncer de ovário recorrente (2 estudos, 845 pacientes).</p> <p>- Bev + quimioterapia aumentou sangramentos fora do SNC (RR, 3,63; IC95%, 1,81 a 7,29; <i>P</i> = ,000), hipertensão grau ≥ 2 (RR, 4,90; IC95%, 3,83 a 6,25; <i>P</i> = ,000), tromboembolismo arterial (RR, 2,29; IC95%, 1,33 a 3,94; <i>P</i> = ,003), perfuração intestinal (RR, 2,90; IC95%, 1,44 a 5,82; <i>P</i> = ,003), e proteinúria grau ≥ 3 (RR, 6,63; IC95% 3,17 a 13,88; <i>P</i> = ,000).</p> <p>- Nenhuma diferença foi observada entre as duas doses de Bev em SLP (HR, 1,04; IC95%, 0,88 a 1,24) ou SG (HR, 1,15, IC95%, 0,88 a 1,50), mas 15 mg/kg de Bev aumentou toxicidades.</p>	<p>- A meta-análise teve como limitação o número de estudos incluídos, o qual foi muito pequeno para alimentar os testes de Egger e Begg para viés de publicação e sensibilidade.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>randomizados prospectivos de fase III envolvendo pacientes com câncer de ovário depois de cirurgia inicial; e (2) tratamento com quimioterapia padrão com ou sem Bev.</p> <p>- Objetivo: a quimioterapia padrão baseada em composto de platina melhora a sobrevida do câncer de ovário, mas a taxa de sobrevida em 5 anos permanece abaixo de 50%. Agentes anti-angiogênicos</p>			<p>- Ciclos 1-6: Carboplatina AUC 6, Paclitaxel 175 mg/m², Placebo (começando no ciclo 2), q3w; Ciclo 7-22: Placebo q3w.</p> <p>- Ciclos 1-6/18: Carboplatina AUC 5/6, Paclitaxel 175 mg/m², q3w.</p> <p>Carboplatina AUC 4, Gemcitabina 1000 mg/m², Placebo q3w.</p> <p>Paclitaxel 80 mg/m² dia 1, 8, 15, 22 q4w, Topotecan 4 mg/m² dias 1, 8, 15 q4w (ou 1.25 mg/m², dias 1-5 q3w), PLD 40 mg/m² dia 1 q4w.</p> <p>- Tempo de uso: especificado na relação de intervenções e controles.</p> <p>- Tempo de seguimento: não especificado.</p>			



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>(7,5 ou 15 mg/kg bevacizumab e, Bev) associados à quimioterapia a padrão melhoram a sobrevida livre de progressão e não a sobrevida global em ECR completados. A eficácia e a segurança da associação de duas doses de Bev com quimioterapia a padrão permanece controversa.</p>						



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis.</i> (2015).	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até 17/04/2015.</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, PubMed, Embase, Google Scholar e Cochrane Database.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos foram incluídos se contassem com mais de 10 pacientes e adotassem o tratamento combinado de CRS e HIPEC com diagnóstico de EOC primário ou recorrente.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 9 estudos comparativos e 28 estudos de coorte examinando HIPEC + CRS para EOC primário ou recorrente.</p> <p>- Número de participantes: 759.</p>	- Não relatada.	<p>- Intervenção:</p> <p>- HIPEC + CRS + quimioterapia (cisplatina sozinha ou combinada com doxorubicina, paclitaxel ou mitomicina-C); temperatura média foi de 41 °C e a duração variou de 25 min a 160 min.</p> <p>- Controle:</p> <p>- CRS + quimioterapia.</p> <p>- Tempo de uso: não especificado.</p> <p>- Tempo de seguimento: não especificado.</p>	<p>- Sobrevida global.</p> <p>- Sobrevida livre de doença.</p> <p>- Qualidade de vida.</p> <p>- Morbidade e mortalidade.</p>	<p>- A meta-análise dos estudos comparativos mostrou que HIPEC + CRS + quimioterapia culminou em melhora significativa na sobrevida em 1 ano comparado com CRS + quimioterapia sozinha (OR: 3,76, IC95% 1,81-7,82). O benefício de HIPEC + CRS continuou por 2-,3-,4-,5- e 8 anos em relação à sobrevida, comparado com CRS sozinha (OR: 2,76, IC95% 1,71-4,26; OR: 5,04, IC95% 3,24-7,85; OR: 3,51, IC95% 2,00-6,17; OR: 3,46 IC95% 2,19-5,48; OR: 2,42, IC95% 1,38-4,24, respectivamente).</p> <p>- Taxas de morbidade e mortalidade foram similares.</p> <p>- A análise conjunta de todos os estudos mostrou que entre os pacientes com EOC primária, as taxas médias de sobrevida global em 1-,3-,5- anos foram de 46,1 meses, 88,2%, 62,7% e 51%.</p> <p>- Para EOC recorrente, a sobrevida global média em 5 anos foi de 34,9 meses, 88,6%, 64,8% e 46,3%. Uma correlação positiva passo a passo entre a completude da citorredução e sobrevivência foi encontrada.</p>	<p>- Os critérios de elegibilidade dos pacientes com EOC não foram idênticos entre os estudos.</p> <p>- O número total de pacientes em cada estudo foi pequeno.</p> <p>- DFS foi, por vezes, pobremente relatado nos estudos, especialmente nos comparativos.</p> <p>- Apenas um estudo foi ECR.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>Estudos que incluísem os resultados de outras malignidades gastrointestinais e pélvicas foram incluídos se os resultados dos pacientes com EOC fossem analisados separadamente e claramente reportados. HIPEC poderia ser administrado em qualquer um dos 5 pontos do consenso Peritoneal Surface Oncology: (1) no momento do primeiro tratamento quando citorredução ótima é alcançada, (2)</p>						



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>no momento de <i>interval debulking</i>, (3) como terapia consolidativa depois de resposta patológica completa seguido por terapia inicial confirmada por segunda laparotomia, (4) no momento da primeira recorrência e (5) como terapia de resgate.</p> <p>- Objetivo: avaliar a segurança e eficácia de HIPEC com CRS para EOC.</p>						



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer (Review), (2015).</i>	<p>- Revisão Sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até junho de 2012.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Gynaecological Cancer Group's Specialised Register (CGCSR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), MEDLINE, Embase. Foi pesquisado nas seguintes bases para estudos em andamento: Metaregister, Physicians Data Query,</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 3 ECR multicêntricos.</p> <p>- Número de participantes: 853 mulheres foram randomizadas nos 3 estudos, das quais 781 foram avaliadas.</p>	<p>- Mulheres com câncer epitelial ovariano em estágio avançado, que tiveram diagnóstico patológico confirmado da cirurgia primária que foi subótima, com tumores residuais maiores que 1 cm a 2 cm.</p> <p>- Procedimentos cirúrgicos primários incluem biópsia do tumor, remoção do tumor ou estágio cirúrgico padrão para câncer de ovário.</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>- <i>Interval debulking surgery</i> (IDS), definido como uma segunda cirurgia que é realizada depois de 2 a 4 ciclos de quimioterapia neoadjuvante (NAC) ou quimioterapia de indução, para remover a massa tumoral, e seguida por quimioterapia adjuvante do mesmo tipo.</p> <p>- IDS: depois de 1a 3 ciclos de quimioterapia indutora consistindo de cisplatina IV 75 mg/m² + ciclofosfamida 750 mg/m² ou cisplatina 75 mg/m² + doxorubicina 50 mg/m² + bleomicina 50 mg/m², seguida por doses</p>	<p>- Primários:</p> <p>- Sobrevida global (SG) até a morte por qualquer causa.</p> <p>- Secundários:</p> <p>- Sobrevida livre de progressão (SLP).</p> <p>- Eventos adversos.</p> <p>- Qualidade de vida (QoL) medida usando uma escala que foi validada pelo relatório de normas em uma publicação revisada por pares.</p>	<p>- A meta-análise dos 3 estudos para o desfecho de sobrevida global (SG) não encontrou diferença estatisticamente significativa entre IDS e quimioterapia sozinha (<i>hazard ratio</i> (HR) = 0,80, IC95% 0,61 a 1,06, I² = 58%).</p> <p>- A análise de subgrupos para SG em 2 estudos, nos quais a cirurgia primária não foi realizada por oncologistas ginecologistas ou foi menos extensa, mostrou um benefício de IDS (HR = 0,68, IC95% 0,53 a 0,87, I² = 0%).</p> <p>- A meta-análise de 2 estudos para SLP não encontrou diferença estatisticamente significativa entre IDS e quimioterapia sozinha (HR = 0,88, IC95% 0,57 a 1,33, I² = 83%).</p> <p>- As taxas de reações tóxicas para quimioterapia foram similares nos dois braços (<i>risk ratio</i> = 1,19, IC95% 0,53 a 2,66, I² = 0%), mas pouca informação estava disponível para outros efeitos adversos ou qualidade de vida (QoL).</p>	<p>- A heterogeneidade dos resultados nessa revisão impede qualquer orientação definitiva ou recomendações para a prática clínica.</p> <p>- Não há evidência forte de superioridade de IDS em combinação com quimioterapia sobre a cirurgia convencional primária, clínicos podem permanecer em dúvida quanto ao benefício em vez de cirurgia primária para mulheres com câncer de ovário agressivo.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>www.controlled-trials.com/rct , www.clinicaltrials.gov e www.cancer.gov/clinicaltrials e Gynaecologic Oncologists of Canada (http://www.g-o-c.org).</p> <p>- Crítérios de elegibilidade: ECR comparando a sobrevida de mulheres com câncer epitelial ovariano que tiveram acesso à IDS entre ciclos de quimioterapia após a cirurgia primária com a sobrevida de mulheres que tiveram o</p>			<p>escalonadas de ciclofosfamida 0,5 g/m²-2.5 g/m²) até 5 ciclos.</p> <p>- IDS: depois de 3 ciclos de paclitaxel IV 135 mg/m² + cisplatina 75 mg/m² a cada 3 semanas. Mais 3 ciclos do mesmo esquema quimioterápico eram dados após IDS.</p> <p>- IDS: depois de 3 ciclos de ciclofosfamida IV 750 mg/m² + IV cisplatina 75 mg/m² a cada 3 semanas. Mais 3 ciclos do mesmo esquema quimioterápico eram dados após IDS.</p> <p>- Controle: - Apenas quimioterapia adjuvante.</p> <p>- Tempo de uso: não especificado.</p> <p>- Tempo de seguimento: o</p>			



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>tratamento convencional (<i>primary debulking surgery</i> e quimioterapia adjuvante).</p> <p>- Objetivo: avaliar a efetividade e complicações de distorção de intervalo de cirurgias (IDS) para mulheres com câncer epitelial ovariano em estágio avançado.</p>			<p>tempo médio de seguimento reportado pelos 3 estudos foi: 48 meses (Redman 1994), 42 meses (Van der Burg 1995), e 47 meses (Rose 2004).</p>			



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer (Review), (2015).</i>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: a pesquisa original foi conduzida até março de 2005, com atualizações em fevereiro de 2007, agosto de 2010 e maio de 2011.</p> <p>- Bases consultadas: Gynaecological Cancer Review Group's Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), MEDLINE e Embase. Além disso,</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 9 ECR.</p> <p>- Número de participantes: 2.119 mulheres.</p>	<p>- Mulheres com diagnóstico recente de câncer epitelial ovariano primário, de qualquer estágio FIGO, após a cirurgia citorrredutiva primária.</p> <p>- Não foi aplicado limite de idade.</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>- Quimioterapia com componente de administração IP.</p> <p>- Combinação IV de doxorubicina IV, fluorouracil, bleomicina, cisplatina, vinorelbine, ifosfamida e IP bleomicina, cisplatin, fluorouracil E doxorubicina.</p> <p>- Cisplatina IP 200mg/m² e etoposídeo 350 mg/m².</p> <p>- Cisplatina IV ou IP 50 mg/m² + epidoxorrubicina IV 60mg/m² + ciclofosfamida IV 600 mg/m².</p> <p>- Carboplatina IV ou IP 350 mg/m² + ciclofosfamida IV 600 mg/m².</p> <p>- Cisplatina IP 100 mg/m²+ IV adriamicina ou epirrubicina 50</p>	<p>- Primários:</p> <p>- Sobrevida livre de progressão (tempo até a recorrência).</p> <p>- Sobrevida global (tempo até a morte).</p> <p>- Secundários:</p> <p>- Efeitos adversos mensurados por qualquer escala reconhecida e validada. É de conhecimento que a frequência de importantes efeitos adversos de longo prazo pode não ser adequadamente capturada pelas informações de pequenos ECR.</p> <p>- QoL mensurada por qualquer escala reconhecida e validada para cuidados em câncer.</p>	<p>- Dos 9 ECR, 6 foram considerados de alta qualidade.</p> <p>- As mulheres tiveram menos chances de morrer ao receberem quimioterapia com um componente IP (8 estudos, 2.026 mulheres; HR = 0,81; IC95%: 0,72 a 0,90).</p> <p>- Quimioterapia com componente intraperitoneal prolongou o intervalo livre de doença (5 estudos, 1.311 mulheres; HR = 0,78; IC95%: 0,70 a 0,86).</p> <p>- Houve mais toxicidade grave em relação aos efeitos adversos gastrointestinais, dor, febre e infecção, mas menos ototoxicidade com a via IP em comparação a IV.</p>	<p>- A meta-análise não pode determinar se o componente taxano deve ser dado intraperitonealmente.</p> <p>- Até o momento, existem poucos estudos com dados de QoL usando esquemas quimioterápicos semelhantes.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>foi feita uma pesquisa manual em revistas ginecológicas.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: a análise foi restrita a ECR, avaliando mulheres com diagnóstico novo de câncer epitelial ovariano primário, de qualquer estágio FIGO, após a cirurgia citorrredutora primária. A quimioterapia padrão IV foi comparada com a quimioterapia que incluía um componente de</p>			<p>mg/m² e ciclofosfamida IV 500 mg/m².</p> <p>- Carboplatina IV seguida por 6 cursos de paclitaxel IV + cisplatina IP.</p> <p>- Controle: Quimioterapia padrão IV.</p> <p>- Monoterapia com doxorubicina, fluorouracil, bleomicina, cisplatina, vinorelbina e ifosfamida.</p> <p>- Cisplatina IV 100 mg/m² e ciclofosfamida 600 mg/m².</p> <p>- Cisplatina IV ou IP 50 mg/m² + IV epidoxorrubicina 60mg/m² + ciclofosfamida IV 600 mg/m².</p> <p>- Carboplatina IV ou IP 350 mg/m² + IV ciclofosfamida e 600 g/m².</p> <p>- Cisplatina IV 50</p>			



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>administração IP.</p> <p>- Objetivo: determinar se a adição de um componente dentro da cavidade peritoneal no esquema quimioterápico afeta a sobrevida global, sobrevida livre de progressão, qualidade de vida (QOL) e toxicidade no tratamento primário de câncer epitelial ovariano.</p>			<p>mg/m²IV adriamicina ou epirrubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida IV 500 mg/m².</p> <p>- Paclitaxel + cisplatina.</p> <p>- Tempo de uso: não especificado.</p> <p>- Tempo de seguimento: o tempo médio de seguimento no estudo foi reportado em 8 dos 9 ECR. Alberts 1996: > 60 meses; Gadducci 2000: 60 meses; GOG 172: > 60 meses; Kirmani 1994: 46 meses; Markman 2001: > 60 meses; Yen 2001 74 meses; Yen 2009: 62 meses; e Zylberberg 1986: 50 meses.</p>			



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer (Review), 2015.</i>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até março de 2015.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Gynaecological Cancer Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, listas de referência dos estudos incluídos. Busca manual na literatura clínica. Também foram feitas buscas no PubMed, MetaRegister, Physicians</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 5 (4 considerados na meta-análise).</p> <p>- Número de participantes: 1.277.</p> <p>- Nessa atualização incluiu-se uma publicação adicional, com resultados de 10 anos de seguimento, de um estudo previamente incluído na revisão (ICON1 2003).</p>	<p>- A maioria das participantes (> 95%) tinham câncer de ovário estágio I.</p>	<p>- Intervenção: - Quimioterapia adjuvante após cirurgia – cisplatina (4 estudos) e melfalano (1 estudo).</p> <p>- Controle: - Observação após cirurgia.</p> <p>- Tempo de uso: não especificado.</p> <p>- Tempo de seguimento: 66, 69, 51 e 46 meses. 2 estudos reportaram, também, o efeito da quimioterapia adjuvante após 10 anos de seguimento.</p>	<p>- Primários: - Sobrevida global.</p> <p>- Sobrevida livre de progressão de doença.</p> <p>- Secundários: - Sobrevida doença-específica.</p> <p>- Eventos adversos (hematológicos, gastrointestinais, genitourinários, de pele, neurológicos e pulmonares).</p>	<p>- A sobrevida global em 5 anos foi significativamente melhor para mulheres recebendo quimioterapia adjuvante do que para o grupo observação (1.008 mulheres, 3 estudos; HR 0,71, IC95% 0,53-0,93, I²=0%).</p> <p>- Resultados de sobrevida global em 10 anos corroboraram os resultados em 5 anos, mostrando diferença significativa entre os 2 grupos a favor da quimioterapia adjuvante (HR 0,72, IC95% 0,57-0,92; 925 mulheres, 2 estudos; I²=0%).</p> <p>- No geral, 25% (118/465) e 33% (152/460) das mulheres nos grupos quimioterapia adjuvante e observação, respectivamente, faleceram em um seguimento médio de 10 anos. O RR correspondente foi 0,76 (IC95% 0,62-0,94; 923 mulheres, 2 estudos; I²=0%). O NNTB para prevenir 1 morte em 10 anos foi de aproximadamente 13 (IC95% 8-51).</p> <p>- A meta-análise mostrou sobrevida livre de progressão de doença significativamente melhor, em 5 anos, em mulheres recebendo quimioterapia do que nas que não receberam (1.170 mulheres, 4 estudos; HR 0,67, IC95% 0,53-0,84; I²=0%).</p> <p>- De maneira similar, em 10 anos, a sobrevida livre de progressão de</p>	<p>- Nenhum estudo avaliou o impacto da quimioterapia adjuvante na qualidade de vida das pacientes.</p> <p>- Os eventos adversos foram reportados de maneira pobre e não foram usadas definições consistentes. Somente 3 estudos incluídos reportaram eventos adversos em mulheres recebendo quimioterapia adjuvante, e nenhum estudo reportou eventos adversos em mulheres que não receberam quimioterapia adjuvante.</p> <p>- Riscos no longo prazo da quimioterapia adjuvante não foram reportados.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>Data Query, clinicaltrials.gov e cancer.gov/clinicaltrials para identificação de estudos em andamento.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR de mulheres com câncer de ovário em estágio inicial (I/IIa) estadiadas por laparotomia.</p> <p>- Objetivo: realizar uma revisão sistemática das evidências acerca da quimioterapia adjuvante para câncer de ovário inicial, a fim de determinar se</p>					<p>doença foi significativamente melhor no grupo quimioterapia (HR 0,67, IC95% 0,53-0,83; 925 mulheres, 2 estudos; $I^2=0\%$).</p> <p>- No geral, 28% (132/465) e 39% (181/460) das mulheres nos grupos quimioterapia adjuvante e observação, respectivamente, tiveram recorrência ou faleceram em um seguimento médio de 10 anos (RR 0,72, IC95% 0,60-0,87; 925 mulheres, 2 estudos; $I^2=0\%$). O NNTB para prevenir uma recorrência ou morte em 10 anos foi aproximadamente 10 (IC95% 7-20).</p> <p>- Somente 2 estudos reportaram resultados de sobrevida doença-específica, com 5 e 10 anos de seguimento, não havendo diferença na sobrevida doença-específica entre os grupos quimioterapia adjuvante e observação em nenhum destes (5 anos: HR 0,94, IC95% 0,37-2,37; 162 mulheres; 10 anos: HR 0,73, IC95% 0,47-1,13).</p> <p>- Eventos adversos: dados insuficientes. Nenhum dos estudos incluídos reportou eventos adversos entre as mulheres que não receberam quimioterapia adjuvante.</p> <p>- Análise de subgrupos: resultados de qualidade baixa a muito baixa. Alguns achados sugerem que talvez</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>quimioterapia após cirurgia oferece vantagem de sobrevida se comparada à observação após cirurgia (com quimioterapia reservada para o caso de recorrência da doença). Determinar, também, se subgrupos de mulheres com diferentes prognósticos – baseados nos subtipos histológicos ou na completude do estadiamento cirúrgico – têm mais ou menos benefícios com a</p>					<p>haja diferença na sobrevida de acordo com a extensão da doença ou o risco, talvez esses achados se devam ao acaso.</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	quimioterapia adjuvante.						



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>A network meta-analysis of eight chemotherapy regimens for treatment of advanced ovarian cancer, 2017.</i>	<p>- Meta-análise em rede (<i>network meta-analysis</i>) - NMA).</p> <p>- Período da busca: até dezembro de 2015.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Library e PubMed.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR publicados em inglês avaliando os seguintes esquemas de quimioterapia: carboplatina, paclitaxel, PC (paclitaxel + carboplatina), GC (gemcitabina +</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 12.</p> <p>- Número de participantes: 6.187.</p>	<p>- 11 estudos avaliaram pacientes caucasianos e 1 avaliou pacientes asiáticos.</p>	<p>- Foram comparados 8 diferentes esquemas de quimioterapia:</p> <p>- Paclitaxel + carboplatina (PC), gemcitabina + carboplatina (GC), carboplatina, doxorubicina lipossomal peguilada + carboplatina (PLD + carboplatina), paclitaxel, paclitaxel + carboplatina + topotecano (PC + topotecano), paclitaxel + carboplatina + epirrubicina (PC + epirrubicina) e docetaxel + carboplatina (DC).</p> <p>- Tempo de uso: não especificado.</p> <p>- Tempo de seguimento: não especificado.</p>	<p>- Resposta completa (CR).</p> <p>- Resposta parcial (PR).</p> <p>- Taxa de resposta (ORR).</p> <p>- Doença progressiva (PD).</p> <p>- Doença estável (SD).</p> <p>- Taxa de controle da doença (DCR).</p>	<p>- Os resultados da meta-análise em rede revelaram que, em termos de taxa de resposta e taxa de controle da doença, PC (taxa de resposta: OR=2,59, IC95% 1,20–6,22; taxa de controle da doença: OR=2,58, IC95% 1,05–6,82) e GC (taxa de resposta: OR=2,08, IC95% 1,08–4,37; taxa de controle da doença: OR=2,43, IC95% 1,07–5,80) foram mais efetivos do que carboplatina sozinha.</p> <p>- De maneira similar, PC (OR=0,21, IC95% 0,05–0,69), GC (OR=0,31, IC95% 0,09–0,90) e PLD + carboplatina (OR=0,22, IC95% 0,04–0,92) frearam mais a progressão da doença do que carboplatina sozinha.</p> <p>- PC foi mais eficaz do que carboplatina ou paclitaxel sozinhos.</p> <p>- Quanto à resposta parcial (PR), à resposta completa (CR) e à doença estável (SD), todos os esquemas de quimioterapia tiveram resultados similares.</p> <p>- ORR e DCR: PC foi mais efetivo do que PC + topotecano (OR=1,43, IC95% 1,12–1,83; OR=1,40, IC95% 1,08–1,81, respectivamente), e GC teve melhores desfechos do que carboplatina sozinha (OR=2,00, IC95% 1,30–3,08; OR=2,25, IC95% CI 1,51–4,30, respectivamente).</p> <p>- ORR: PC foi mais efetivo do que</p>	<p>- O número pequeno de referências incluídas restringe, de certo modo, a generalização dos resultados.</p> <p>- Os resultados da análise em <i>cluster</i> não foram suficientemente significativos.</p> <p>- Dados a respeito dos desfechos de segurança dos estudos incluídos estavam incompletos, impossibilitando análise estatística para avaliar a segurança dos 8 esquemas de quimioterapia.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>carboplatina), PLD (doxorubicina lipossomal peguilada) + carboplatina, PC + topotecano, PC + epirrubicina, ou DC (docetaxel + carboplatina). Os participantes deveriam ter entre 19 e 89 anos.</p> <p>- Objetivo: comparar a eficácia de diferentes esquemas de quimioterapia no tratamento do câncer de ovário avançado no curto prazo.</p>					<p>carboplatina sozinha (OR=3,10, IC95 1,21–7,79).</p> <p>- PD: quimioterapia combinada, como PC ou GC, freou a progressão da doença mais efetivamente do que carboplatina sozinha (OR=0,11, IC95% 0,02–0,51; OR=0,44, IC95% 0,22–0,86, respectivamente).</p> <p>- CR: GC resultou em melhores desfechos do que carboplatina sozinha (OR=2,60, IC95% 1,24–5,43).</p> <p>- SD: PC foi mais efetivo do que PC + epirrubicina (OR=1,94, IC95% 1,03–3,67).</p> <p>- Em termos de PR, os 8 esquemas tiveram resultados similares.</p> <p>- Área sob a curva de ranqueamento cumulativo (SUCRA): PC teve os maiores valores SUCRA em termos de CR (74,0%), PD (69,6%) e DCR (74,0%). Paclitaxel teve o maior valor no que diz respeito a PR (73,4%). DC (73,1%) teve os maiores valores em termos de ORR, seguido por PC (73,0%). PC + epirrubicina teve o maior valor para SD (80,8%). Carboplatina sozinha teve os menores valores SUCRA para todos os desfechos avaliados (CR: 19,5%; PR: 22,9%; ORR: 15,6%; SD: 31,0%; PD: 14,8; DCR: 19,5%).</p> <p>- Análise em cluster dos valores SUCRA para ORR, PD e DCR mostrou</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
						que PC teve a maior eficácia contra câncer de ovário avançado, seguido por DC, enquanto que carboplatina sozinha teve a menor eficácia.	
<i>A meta-analysis: neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stage III and IV, 2013.</i>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até fevereiro de 2013.</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, PubMed, Cochrane Library e Embase.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 2.</p> <p>- Número de participantes: 1.220.</p>	<p>- Mulheres com câncer de ovário estágios IIIC e IV.</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>- NACT.</p> <p>- Controle:</p> <p>- PDS + quimioterapia.</p> <p>- Tempo de uso: não especificado.</p> <p>- Tempo de seguimento: não especificado.</p>	<p>- Primário:</p> <p>- Sobrevida global.</p> <p>- Secundário:</p> <p>- Sobrevida livre de progressão de doença.</p>	<p>- Não houve diferenças significativas entre os grupos de estudo em relação à sobrevida global (HR=0,98; IC95% 0,85-1,14; I² = 0%) ou à sobrevida livre de progressão de doença (HR=1,03; IC95% 0,91-1,16; I² = 0%).</p>	<p>- Estudo retrospectivo.</p> <p>- Não foi utilizado um protocolo padronizado para monitorar a resposta dos pacientes à quimioterapia, o que poderia gerar viés.</p> <p>- O estudo também não foi projetado para controlar vários esquemas de tratamento de 2^a linha, o que pode impactar no desfecho</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>- Critérios de elegibilidade:</p> <p>- Estudos com pacientes com câncer de ovário estágios III e IV FIGO submetidos à quimioterapia neoadjuvante (NACT) e cirurgia primária para dissecação do tumor (PDS).</p> <p>- Objetivo: analisar os dados existentes, comparando NACT e PDS em pacientes com carcinoma de ovário avançado.</p>						de sobrevida global.



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>A meta-analysis of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of ovarian cancer, 2014.</i>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até setembro de 2014.</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials e CNKI.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ensaios clínicos – em língua inglesa ou chinesa – comparando bevacizumab e combinado à quimioterapia vs. somente quimioterapia no tratamento do câncer de</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 5 (4 ECR prospectivos e 1 estudo clínico controlado retrospectivo).</p> <p>- Número de participantes: 3.608.</p>	<p>- Pacientes com câncer epitelial de ovário com confirmação patológica.</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>- Bevacizumabe + quimioterapia (paclitaxel, carboplatina, gemcitabina).</p> <p>- Controle:</p> <p>- Somente quimioterapia (carboplatina, gemcitabina).</p> <p>- Tempo de uso: não especificado.</p> <p>- Tempo de seguimento: 1 a 2 anos.</p>	<p>- Sobrevida livre de progressão de doença.</p> <p>- Sobrevida global.</p> <p>- Toxicidade (<i>enterobrosis</i>, hipertensão, albuminúria, insuficiência cardíaca congestiva, neutrófilos, trombose, sangramento).</p>	<p>- Bevacizumabe + quimioterapia, comparado com quimioterapia, pode prolongar significativamente a sobrevida média livre de progressão de doença (HR=0,64, IC95% 0,46–0,82; $P<0,05$; 4 estudos), mas não a sobrevida global (HR=0,84, IC95% 0,59–1,09; $P>0,05$; 3 estudos).</p> <p>- A análise de toxicidade mostrou que <i>enterobrosis</i> (RR=3,58, IC95% 1,10–11,71; $P<0,05$; 3 estudos), hipertensão (RR=5,10; $P<0,05$; 5 estudos), albuminúria (RR=3,63, IC95% 1,42–9,25), neutrófilos ($P<0,05$), trombose ($P<0,05$) e sangramento ($P<0,05$) foram significativamente maiores no grupo bevacizumabe + quimioterapia comparado ao grupo quimioterapia. O risco de insuficiência cardíaca congestiva entre os grupos não foi estatisticamente diferente ($P>0,05$).</p>	<p>- Poucos estudos incluídos e com heterogeneidade considerável.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	ovário. - Objetivo: determinar a eficácia de bevacizumab e combinado à quimioterapia no tratamento de câncer de ovário.						
<i>Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer (Review), 2016.</i>	- Revisão sistemática e meta-análise. - Período da busca: até junho de 2015. - Bases	- Número de estudos incluídos: 3. - Número de participantes: 853 mulheres foram randomizadas e 781 analisadas.	- Mulheres com câncer de ovário em estágio avançado com diagnóstico confirmado patologicamente por cirurgia primária com	- Intervenção: - IDS (cirurgia secundária, realizada após 2 a 4 ciclos de quimioterapia neoadjuvante ou quimioterapia de indução, feita com a intenção de	- Primário: - Sobrevida global. - Secundários: - Sobrevida livre de progressão da doença. - Eventos adversos.	- Não houve diferença estatisticamente significativa, na sobrevida global, entre IDS e somente quimioterapia (HR=0,80, IC95% 0,61-1,06, I ² =58%). Análises de subgrupos em 2 estudos, em que as cirurgias primárias não foram feitas por oncologistas ginecológicos ou foram menos extensas, mostraram benefício de	- Poucos estudos incluídos e com heterogeneidade considerável.



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	consultadas: Cochrane Gynaecological Cancer Group's Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 6, MEDLINE, Embase. Também foram consultados Metaregister, Physicians Data Query, www.controlled-trials.com/rct , www.clinicaltrials.gov , www.cancer.gov/clinicaltrials e Gynaecologic Oncologists of Canada (http://www.g-o-c.org) para estudos	- Foi incluído, ainda, um <i>abstract</i> de ECR com 718 mulheres randomizadas - embora não tenha ficado claro o número de mulheres de fato analisado.	resultado subótimo, com tumor residual de mais de 1 cm a 2 cm. Os procedimentos cirúrgicos primários poderiam incluir biópsia do tumor, ressecção do tumor ou estadiamento cirúrgico padrão para câncer de ovário.	remover a maior parte do tumor) + quimioterapia adjuvante do mesmo tipo (cisplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, paclitaxel). - Controle: - Somente quimioterapia adjuvante. - Tempo de uso: não especificado. - Tempo de seguimento: o tempo médio de seguimento nos 3 estudos foi de 48, 42 e 47 meses.	- Qualidade de vida.	IDS (HR=0,68, IC95% 0,53-0,87, I ² =0%). - Meta-análise de 2 estudos para sobrevida livre de progresso de doença não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre IDS e somente quimioterapia (HR=0,88, IC95% 0,57-1,33, I ² =83%). - As taxas de toxicidade à quimioterapia foram similares em ambos os braços (RR=1,19, IC95% 0,53-2,66, I ² =0%), mas haviam poucas informações disponíveis acerca de outros eventos adversos ou qualidade de vida.	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>em andamento. As referências dos estudos incluídos foram checadas e foram contatados os autores de estudos relevantes. Colegas, colaboradores e especialistas na área também foram contatados a fim de se identificar estudos não publicados.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR comparando sobrevivência de mulheres com câncer de ovário avançado</p>						



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>(estágios III-IV) que após a cirurgia primária foram submetidas a IDS (<i>Interval debulking surgery</i>) entre os ciclos de quimioterapia vs. sobrevivência de mulheres submetidas ao tratamento convencional (cirurgia primária + quimioterapia adjuvante).</p> <p>- Objetivo: avaliar a efetividade e as complicações de IDS em mulheres com câncer epitelial avançado de ovário.</p>						



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations, 2018.</i> <i>Eleje et al.</i>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até julho de 2017.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE Ovid, Embase Ovid. Para estudos em andamento: metaRegister of Controlled Trials, Physicians Data Query, USA National Institutes of Health, USA National Cancer Institute, ISRCTN registry e World Health</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 10 estudos de coorte (9 incluídos na meta-análise).</p> <p>- Número de participantes: 8.087 (2.936 cirúrgicos e 5.151 controles, sendo 7.927 incluídos na meta-análise).</p>	<p>- Todos os participantes carregaram mutação BRCA1 ou BRCA2.</p>	<p>- Intervenção: RRSO com ou sem RRM.</p> <p>- Controle: não fazer RRSO (apenas vigilância).</p> <p>- Tempo de seguimento: tempo médio de seguimento variou de 0,5 ano a 27,4 anos.</p>	<p>- Primários:</p> <ul style="list-style-type: none">- Sobrevida global, mortalidade por HGSC (câncer de trompa de Falópio, ovário e peritoneal primário), mortalidade por câncer de mama. <p>- Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none">- Incidência de HGSC, incidência de câncer de mama, incidência de fratura óssea, sobrevida livre de doença, morbidade, recuperação, readmissão, qualidade de vida e eventos adversos.	<p>- Sobrevida global foi maior com RRSO vs. não RRSO (HR 0,32, IC95% 0,19-0,54; p <0,001; 3 estudos, n=2 548; muito baixa certeza da evidência). Mortalidade por câncer HGSC (HR 0,06, IC95% 0,02 a 0,17; I² = 69%; p <0,0001; 3 estudos, n=2 534; muito baixa certeza da evidência) e mortalidade por câncer de mama (HR 0,58; IC95% 0,39 a 0,88; I² = 65%, p = 0,009, 7 estudos, n=7 198, muito baixa certeza da evidência) foram menores com RRSO vs. não RRSO. Nenhum dos estudos relatou incidência de fraturas ósseas. Houve uma diferença a favor da RRSO vs. não RRSO em termos de qualidade de vida e percepção de risco de câncer de ovário (MD 15,40, IC95% 8,76 a 22,04; p <0,00001; 1 estudo; muito baixa certeza da evidência). Nenhum dos estudos relatou eventos adversos.</p> <p>- Houve aumento na sobrevida global entre mulheres que fizeram RRSO vs. não RRSO portadoras de mutação BRCA1 (HR 0,30, IC95% 0,17-0,52; p <0,001; I² = 23%; 3 estudos; muito baixa certeza da evidência) e portadores da mutação BRCA2 (HR 0,44, IC95% 0,23-0,85; p = 0,01; I² = 0%; 2 estudos; muito baixa certeza da evidência). Houve diminuição na mortalidade por</p>	<p>- A certeza da evidência pela avaliação GRADE foi muito baixa devido ao alto risco de viés.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>Organization International Clinical Trials Registry Platform. Resumos de reuniões científicas, referências dos artigos incluídos, livros-texto, revisões sistemáticas prévias, revistas de câncer de mama. Também foi feito contato com especialistas.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos não randomizados, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos e séries de casos comparando salpingo-</p>					<p>câncer HGSC entre mulheres com RRSO vs. não RRSO portadoras de mutação BRCA1 (HR 0,10, IC95% 0,02 a 0,41; $I^2 = 54\%$; $p = 0,001$; 2 estudos; muito baixa certeza da evidência), mas incerta para as portadoras da mutação BRCA2 devido à baixa frequência de mortes por câncer HGSC em portadores dessa mutação. Houve uma diminuição na mortalidade por câncer de mama entre mulheres com RRSO vs. não RRSO portadoras de mutação BRCA1 (HR 0,45, IC95% 0,30-0,67; $I^2 = 0\%$; $p < 0,0001$; 4 estudos; muito baixa certeza da evidência), mas não para portadores da mutação BRCA2 (HR 0,88, IC95% 0,42 a 1,87; $I^2 = 63\%$; $p = 0,75$; 3 estudos; muito baixa certeza da evidência). Um estudo mostrou diferença em favor de RRSO vs. não RRSO na melhoria da qualidade de vida para a percepção de risco de câncer ovariano em mulheres que eram portadores de mutação BRCA1 (MD 10,70, IC95% 2,45-18,95; $p = 0,01$; 98 mulheres; muito baixa certeza da evidência) e portadoras de mutação BRCA2 (MD 13,00, IC95% 3,59 a 22,41; $p = 0,007$; muito baixa certeza da evidência). Dados de um estudo mostraram uma diferença em favor de RRSO e RRM vs. não RRSO no</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>ooforectomia redutora de risco (RRSO) vs. não fazer salpingo-ooforectomia redutora de risco em mulheres sem neoplasia prévia ou coexistente de mama, ovário ou trompa de Falópio, em mulheres com ou sem histerectomia e em mulheres com mastectomia redutora de risco (RRM) anterior, com ou após RRSO.</p> <p>- Objetivo: avaliar os benefícios e danos da RRSO em</p>					<p>aumento da sobrevida global (HR 0,14, IC95% 0,02-0,98; p = 0,0001; I² = 0%; baixa certeza da evidência), mas nenhuma diferença para mortalidade por câncer de mama (HR 0,78, IC95% 0,51 a 1,19; p = 0,25; muito baixa certeza da evidência). As estimativas de risco para mortalidade por câncer de mama, de acordo com a idade, na RRSO (50 anos de idade ou menos vs. > 50 anos) não foram protetoras e não diferiram para BRCA1 (HR 0,85, IC95% 0,64 a 1,11; I² = 16%; p = 0,23; muito baixa certeza da evidência) e portadores de BRCA2 (HR 0,88, IC95% 0,42 a 1,87; I² = 63%; p = 0,75; muito baixa certeza da evidência).</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	mulheres com mutações BRCA1 ou BRCA2.						
<i>Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer</i> , 2011 <i>Elattar et al.</i>	<p>- Revisão Sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até agosto de 2010.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Gynaecological Cancer Review Group Trials Register, MEDLINE e Embase. Para</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 11 estudos retrospectivos.</p> <p>- Número de participantes: 4.735 (3.844 estágio III e 891 estágio IV).</p>	<p>- Mulheres acima de 18 anos de idade com câncer epitelial avançado de ovário em estadiamento cirúrgico (estágios III/IV FIGO).</p> <p>- Idade média entre 54 e 64 anos.</p>	<p>- Intervenção: cirurgia citorrredutora primária ideal seguida de quimioterapia adjuvante à base de composto de platina.</p> <p>- Controle: mulheres que fizeram cirurgia primária resultando em doença residual que não atendeu aos critérios especificados no estudo como ideal seguido de quimioterapia adjuvante à base de composto de</p>	<p>- Primários: sobrevida global (SG).</p> <p>- Secundários: sobrevida livre de progressão (SLP), qualidade de vida (QoL), custo-efetividade e eventos adversos.</p>	<p>- Quando comparada citorredução subótima (> 1 cm) vs. ótima (<1 cm), as estimativas de sobrevida foram atenuadas, mas permaneceram estatisticamente significativas em favor do grupo com doença de menor volume. Não houve diferença significativa de OS e apenas uma diferença limítrofe na SLP quando doença residual > 2 cm e < 2 cm foram comparadas (HR 1,65, IC95% 0,82 a 3,31 e HR 1,27, IC95% 1,00 a 1,61, p = 0,05 para OS e SLP, respectivamente).</p> <p>- Doença residual < 1 cm vs. doença microscópica (6 estudos, n = 3447): mulheres <i>optimally debulked</i> (RD < 1 cm) após a cirurgia primária tiveram mais que o dobro do risco de morte em comparação com mulheres com doença microscópica (HR 2,20, IC95% 1,90 a 2,54); I² = 0%;</p> <p>- Doença residual 1 cm a 2 cm vs.</p>	<p>- Alto risco de viés devido à natureza retrospectiva dos estudos.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>estudos em andamento: Metaregister, Physicians Data Query, www.controlled-trials.com/rct, www.clinicaltrials.gov e www.cancer.gov/clinicaltrials. Registros de ensaios clínicos, resumos de reuniões científicas, referências dos estudos incluídos e contato com especialistas.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: dados retrospectivos de ECRs ou estudos observacionais prospectivos e</p>			<p>platina.</p> <p>- Tempo de seguimento: tempo médio de seguimento variou de 28 meses a 47,5 meses.</p>		<p>doença microscópica: mulheres com doença residual entre 1 cm e 2 cm após a cirurgia primária tiveram mais de seis vezes o risco de morte em comparação com mulheres com doença microscópica (HR 6,23; IC95% 3,14 a 12,38).</p> <p>- Doença residual > 1 cm vs. doença microscópica (4 estudos, n = 2 893): mulheres <i>suboptimally debulked</i> (RD > 1 cm) após a cirurgia primária tiveram mais de 3 vezes o risco de morte em comparação às mulheres com doença microscópica (HR 3,16, IC95% 2,26 a 4,41; I² = 54%).</p> <p>- Doença residual > 2 cm vs. doença microscópica (1 estudo): mulheres <i>suboptimally debulked</i> (RD > 2 cm) após cirurgia primária tiveram mais de 12 vezes o risco de morte em comparação com mulheres com doença microscópica (HR 12,94, IC95% 6,91 a 24,22).</p> <p>- Doença residual de 1 cm a 5 cm vs. doença microscópica (1 estudo, n = 360): mulheres com doença residual entre 1 cm e 5 cm após cirurgia primária tiveram um risco estatisticamente significativo de morte em comparação com mulheres com doença microscópica (HR 1,82, IC95% 1,14 a 2,92).</p> <p>- Doença residual > 5 cm vs. doença microscópica (1 estudo, n = 360): mulheres com doença residual > 5</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	retrospectivos com 100 ou mais mulheres adultas com câncer epitelial avançado, de ovário estadiado cirurgicamente, submetidas à cirurgia citorrredutora primária seguido de quimioterapia adjuvante à base de composto de platina. Só foram incluídos estudos que definiram citorredução ideal como cirurgia levando a tumores residuais com diâmetro máximo de 2 cm.					<p>cm após cirurgia primária tiveram mais de duas vezes e meia o risco de morte em comparação com mulheres com doença microscópica (HR 2,72 IC95% 1,67 a 4,44).</p> <p>- Doença residual > 1 cm vs. doença residual < 1 cm (2 estudos, n = 464): mulheres <i>suboptimally debulked</i> (RD > 1 cm) após a cirurgia primária tiveram um risco estatisticamente significativo de morte em comparação com mulheres <i>optimally debulked</i> (RD < 1 cm) (HR 1,36, IC95% 1,10 a 1,68; I² = 0%).</p> <p>- Doença residual 1 cm a 2 cm vs. doença residual <1 cm (1 estudo, n = 282): mulheres com doença residual entre 1 cm e 2 cm após cirurgia primária apresentaram risco estatisticamente significativo de morte em relação às mulheres <i>optimally debulked</i> (RD pós-operatório <1 cm) (HR 1,70; IC95% 1,11 a 2,60).</p> <p>- Doença residual > 2 cm vs. doença residual < 1 cm (1 estudo, n = 282): mulheres <i>suboptimally debulked</i> (RD > 2 cm) após a cirurgia primária tiveram o dobro do risco de morte comparadas às mulheres <i>optimally debulked</i> (RD pós-operatório < 1 cm) (HR 2,00, IC95% 1,36 a 2,94).</p> <p>- Doença residual < 1 cm vs. doença microscópica (2 estudos, n = 2255): mulheres <i>optimally debulked</i> (RD <</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>- Objetivo: avaliar a efetividade e segurança de cirurgia citorrredutora primária em mulheres com câncer epitelial avançado de ovário estadiado cirurgicamente (estágios III e IV), avaliando também o impacto de diferentes tamanhos de tumores residuais, num intervalo entre 0 cm e 2 cm, na sobrevida global.</p>					<p>1 cm) após a cirurgia primária tiveram quase o dobro do risco de progressão da doença em comparação com mulheres com doença microscópica (HR 1,96, IC95% 1,72 a 2,23; $I^2 = 0\%$).</p> <p>- Doença residual > 1 cm vs. doença microscópica (1 estudo, n = 1895): mulheres <i>suboptimally debulked</i> (RD > 1 cm) após cirurgia primária tiveram mais que o dobro do risco de progressão da doença em relação às mulheres com doença microscópica (HR 2,36, IC95% 2,06 a 2,71).</p> <p>- Doença residual 1 cm a 5 cm vs. doença microscópica (1 estudo, n = 360): mulheres com doença residual entre 1 cm e 5 cm após cirurgia primária tiveram mais que o dobro do risco de progressão da doença em comparação com mulheres com doença microscópica HR 2,16, IC95% 1,38 a 3,39).</p> <p>- Doença residual > 5 cm vs. doença microscópica (1 estudo, n = 360): mulheres com doença residual entre 1 cm e 5 cm após cirurgia primária tiveram um risco estatisticamente significativo de progressão da doença em comparação com mulheres com doença microscópica (HR 1,49, IC95% 1,16 a 1,92).</p> <p>- Doença residual > 1 cm vs. doença</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
						<p>residual < 1 cm (1 estudo, n = 360): mulheres <i>suboptimally debulked</i> (RD > 1 cm) após cirurgia primária tiveram um risco estatisticamente significativo e maior de progressão da doença em comparação com mulheres <i>optimally debulked</i> (RD pós-operatório < 1 cm) (HR 1,30; IC95% 1,03 a 1,64).</p> <p>- Doença residual > 2 cm vs. doença residual < 2 cm (1 estudo, n = 360): mulheres <i>suboptimally debulked</i> (RD > 2 cm) após a cirurgia primária tiveram um risco (limítrofe) estatisticamente significativo de progressão da doença em comparação com <i>debulk</i> < 2 cm (HR 1,27, IC95% 1,00 a 1,61).</p>	
<p><i>Interferon after surgery for women with advanced (Stage II-IV) epithelial ovarian cancer</i>, 2013. <i>Lawal et al.</i></p>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até janeiro de 2012.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Gynaecological Cancer Review Group Specialized</p>	<p>Número de estudos incluídos: 5.</p> <p>- Número de participantes: 1.476.</p>	<p>- Mulheres com câncer epitelial avançado de ovário (estágios II-IV FIGO) submetidas à cirurgia de <i>debulking</i>.</p>	<p>- Intervenção: tratamento pós-operatório com interferon isolado ou interferon combinado com outros agentes citotóxicos. Duas formas de interferon foram investigadas: INFα e INFγ.</p> <p>- Controle: - Qualquer esquema de quimioterapia</p>	<p>- Primários: - Sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP).</p> <p>- Secundários: - Qualidade de vida (QoL), resposta e eventos adversos.</p>	<p>- Meta-análise de 2 estudos com 370 participantes não encontrou diferença significativa na sobrevida global (HR 1,14, IC95% 0,84 a 1,55) e sobrevida livre de progressão (HR 0,99, IC95% 0,79 a 1,24) entre o interferon e observação isolada em mulheres pós-cirúrgicas que haviam sido submetidas a quimioterapia de primeira linha. Um estudo com 293 participantes constatou que, embora não tenha sido observada diferença significativa na incidência de náusea ou vômitos entre os dois grupos de tratamento, mais sintomas gripais (RR 2,25, IC95%</p>	<p>- Metodologia do estudo não detalhada, resultando em risco de viés pouco claro.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE e Embase. Para estudos em andamento: Metaregister, Physicians Data Query, www.controlled-trials.com/rct, www.clinicaltrials.gov, www.cancer.gov/clinicaltrials, e Gynaecology Oncologists of Canada (www.g-o-c.org). Resumos de conferências, referências dos estudos incluídos. Contato com especialistas.</p>			<p>pós-operatória ou placebo.</p> <p>- Quimioterapia: paclitaxel, carboplatina, ciclofosfamida, cisplatina</p> <p>- 2 estudos compararam interferon isolado com observação e 3 compararam interferon mais quimioterapia com quimioterapia isolada.</p> <p>- Tempo de seguimento: não especificado.</p>		<p>1,73-2,91) e fadiga (RR 1,54, IC95% 1,27 a 1,88) foram relatados no grupo interferon. Para a segunda comparação, uma meta-análise de 2 ensaios com 244 participantes constatou que, embora não houvesse diferença significativa na sobrevida global entre o interferon mais quimioterapia e o grupo quimioterapia isolada (HR 1,14, IC95% 0,74 a 1,76), as mulheres o grupo interferon mais quimioterapia apresentou pior sobrevida livre de progressão do que aquelas no grupo quimioterápico isolado (HR 1,43, IC95% 1,02 a 2,00).</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>- Critérios de elegibilidade: ECRs envolvendo pacientes com câncer epitelial avançado de ovário comparando quimioterapia pós-operatória isolada com terapia pós-operatória com interferon em combinação com quimioterapia ou quimioterapia pós-operatória seguida por interferon ou observação isolada;</p> <p>- Objetivo: avaliar a efetividade e</p>						



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	segurança de interferon após cirurgia no tratamento de câncer epitelial avançado de ovário (estágios II-IV).						
<i>Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment, 2014.</i> <i>Clarke et al.</i>	- Revisão sistemática. - Período da busca: até julho de 2013. Bases consultadas: Cochrane Gynaecological Cancer Group Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase.	- Número de estudos incluídos: não foram identificados novos estudos que pudessem ser incluídos nesta atualização da revisão. A busca na revisão original identificou apenas um ECR que atendesse aos critérios de inclusão, incluindo 529 mulheres. - Número de participantes: 529.	- Mulheres de qualquer idade diagnosticadas com câncer ovariano primário de subtipo histológico epitelial e que completaram o tratamento primário. - Idade média de 61 anos. - 81% estágios III/IV FIGO.	- Intervenções: tratamento imediato da recidiva do câncer de ovário após o aumento dos níveis séricos de CA-125 vs. retardo do tratamento até o desenvolvimento dos sintomas. - Tempo de seguimento: 56,9 meses – intervalo interquartil (IQR) 37,4 a 81,8 meses.	- Primários: sobrevida global. - Secundários: qualidade de vida, custo-efetividade.	- Não houve diferença estatisticamente significativa no risco de morte entre mulheres que receberam tratamento imediato e aquelas que receberam tratamento tardio (HR não ajustada 0,98; IC95% 0,80 a 1,20; p = 0,85); - O tempo desde a randomização até a primeira deterioração no escore global de saúde ou morte foi menor no grupo imediato (mediana 3,2 meses; IC95% 2,4 a 4,3) do que no grupo tardio (5,8 meses; IC95% 4,4 a 8,5; HR 0,71; IC95% 0,58 a 0,88; p= 0,002).	- Somente um estudo incluído.



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>Referências de artigos de revisão e contato com especialistas.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs que avaliaram estratégias de seguimento para mulheres com câncer epitelial de ovário após conclusão do tratamento primário.</p> <p>- Objetivo: comparar os potenciais benefícios de diferentes estratégias de seguimento em pacientes com câncer epitelial de ovário após a conclusão do tratamento primário.</p>						



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>Systematic Review of Cytoreductive Surgery and Bevacizumab-Containing Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: Focus on Safety</i> , 2018.	<ul style="list-style-type: none">- Revisão sistemática.- Período da busca: não especificado.- Bases consultadas: PubMed, MEDLINE, Embase.- Critérios de elegibilidade: estudos reportando desfechos de segurança em relação à cirurgia citorrredutora realizada	<ul style="list-style-type: none">- Número de estudos incluídos: 9.- Número de participantes: 198.	<ul style="list-style-type: none">- Mulheres com câncer de ovário avançado.	<ul style="list-style-type: none">- Intervenções: cirurgia citorrredutora antes e depois de esquemas de quimioterapia contendo bevacizumabe.- Tempo de seguimento: não especificado.	<ul style="list-style-type: none">- Segurança.	<ul style="list-style-type: none">- 21 mulheres experimentaram complicações pós-operatórias de grau 3/4 (10,6%), o que parece estar de acordo com os dados reportados em pacientes que receberam IDS após quimioterapia neoadjuvante com carboplatina-paclitaxel.- Resultados dos ensaios clínicos de fase I-II, bem como a análise de dados do GOG-0218, não observaram um aumento na incidência de complicações em pacientes com câncer de ovário avançado recebendo quimioterapia adjuvante contendo bevacizumabe após cirurgia citorrredutora.- A incorporação do bevacizumabe à quimioterapia de primeira linha não foi associada ao aumento das morbidades antes e após a cirurgia citorrredutora em mulheres com	<ul style="list-style-type: none">- Não há.



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	antes ou após quimioterapia contendo bevacizumabe. - Objetivo: avaliar a morbidade da cirurgia citorrredutora com a utilização prévia de quimioterapia neoadjuvante contendo bevacizumabe.					câncer de ovário avançado.	
<i>HIPEC in patients with primary advanced ovarian cancer: Is there a role? A systematic review of short- and</i>	- Revisão sistemática. - Período da busca: até 2017. - Bases consultadas: MEDLINE, Embase, SCOPUS e	- Número de estudos incluídos: 13 estudos não randomizados (6 retrospectivos e 7 prospectivos). - Número de participantes: 1.053.	- Pacientes com diagnóstico de câncer de ovário com disseminação peritoneal (estádios III - IV). - Idade média entre 50 e 61	- Intervenção: - Cirurgia citorrredutora combinada com HIPEC (quimioterapia intraperitoneal hipertérmica). - Quimioterápicos: paclitaxel, cisplatina,	- Eficácia: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). - Segurança: morbidade e mortalidade.	- A mortalidade após cirurgia citorrredutora + HIPEC variou de 0% a 3,3%. A taxa de morbidade grau III-IV variou de 12,6% a 40%. As complicações mais comuns associadas à HIPEC foram leucopenia e insuficiência renal, enquanto outras complicações comuns, como infecção do sítio cirúrgico, pneumonia, obstrução intestinal e peritonite foram consideradas relacionadas à	- Nenhum estudo randomizado foi incluído. - Diferentes esquemas de medicamentos foram utilizados; - Alta heterogeneidade



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
<i>long-term outcomes, 2018.</i> <i>Kireeva et al</i>	Cochrane Library. Referências dos artigos incluídos. - Critérios de elegibilidade: estudos publicados em inglês que descrevem cirurgia citorrredutora combinada com HIPEC (quimioterapia intraperitoneal hipertérmica) em pacientes com câncer de ovário primário com disseminação peritoneal (estágios III - IV); Objetivo: entender se existe um papel para		anos. - 436 pacientes com adenocarcinoma seroso.	carboplatina, oxaliplatina, doxorubicina, mitomicina; HIPEC com técnicas aberta e fechada; temperaturas mais comuns entre 41 °C e 43 °C; durações mais comuns foram de 60 e de 90 minutos. - Tempo de seguimento: não especificado.		cirurgia. - A sobrevida livre de progressão de 30 meses ou mais foi relatada em 3 estudos. Sobrevida global nos estudos incluídos foi 22-77,8 meses. Em 5 estudos, a sobrevida em 5 anos foi superior a 40% e, em 3 estudos, ultrapassou 50%.	entre os estudos.



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	esta modalidade de tratamento não apenas em recidivas, mas no câncer de ovário primário avançado.						
<i>Prognostic significance of the platelet-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis, 2018.</i> <i>Xu et al.</i>	<ul style="list-style-type: none">- Revisão sistemática e meta-análise.- Período da busca: até junho de 2017.- Bases consultadas: PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Database of Systematic Reviews.- Critérios de	<ul style="list-style-type: none">- Número de estudos incluídos: 8.- Número de participantes: 1.636.	<ul style="list-style-type: none">- Pacientes com qualquer tipo de câncer de ovário.	<ul style="list-style-type: none">- Intervenção: cirurgia ou quimioterapia.- Tempo de seguimento: não especificado.	<ul style="list-style-type: none">- Eficácia: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP).	<ul style="list-style-type: none">- RPL elevado correlacionou-se significativamente com piora da SG [HR = 5,95, IC95%: 4,35-8,14, p = 0,000; I² = 0,0%, p = 0,872]. Análises de subgrupos revelaram que RPL elevada foi capaz de predizer pior SG quando o valor de corte era próximo de 200 (HR = 6,78, IC95%: 4,50–10,21, p <0,001) ou próximo de 300 (HR = 4,94, IC95%: 3,04-8,05, p <0,001). RPL elevada também previu pior SG em pacientes que receberam tratamento misto (HR = 5,67, IC95%: 3,71-8,66, p = 0,000), quimioterapia (HR = 7,05, IC95%: 3,81-13,06, p = 0,000) e cirurgia (HR = 5,46, IC95%: 2,61-11,41, p = 0,000);- Houve correlação significativa	<ul style="list-style-type: none">- Foram incluídos somente estudos publicados em inglês;- Alta heterogeneidade entre os estudos.



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>elegibilidade: estudos sobre a aplicação de RPL (relação periférica plaqueta-linfócitos) para prever o prognóstico do câncer de ovário; pacientes com qualquer tipo de câncer de ovário que realizaram cirurgia; correlação do RPL pré-tratamento com a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP); artigos completos publicados em inglês.</p> <p>- Objetivo:</p>					<p>entre RPL e pior SLP (HR = 4,86, IC95%: 3,16-7,49, p <0,001; I² = 43,4%, p = 0,132). A análise de subgrupos mostrou que o valor de corte de RPL perto de 200 permaneceu um indicador de pior SLP (HR = 6,17, IC95%: 4,09-9,30, p <0,001), mas não perto de 300 (HR = 4,24, IC95%: 0,74 –24,46, p > 0,05). Além disso, a RPL permaneceu um fator prognóstico significativo para a SLP de indivíduos submetidos à terapia mista (HR = 4,39, IC95%: 2,26-8,53, p = 0,000), quimioterapia (HR = 7,04, IC95%: 3,80-13,04, P = 0,000) ou cirurgia (HR = 4,53, IC95%: 1,91-10,75, p = 0,000).</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	investigar o significado prognóstico da RPL (relação periférica plaqueta-linfócitos) em pacientes com câncer de ovário.						
<i>The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer,</i> 2018. <i>Elies et al.</i>	<p>-Pesquisa sistemática.</p> <p>- Período da busca: 12 de outubro de 2017.</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE. Para estudos em andamento: <i>Clinicaltrials.org</i>.</p> <p>- Critérios de elegibilidade:</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 4 ECRs e 2 meta-análises.</p> <p>- Número de participantes: não especificado.</p>	<p>- Pacientes com câncer de ovário avançado.</p>	<p>- Intervenções: <i>primary debulking surgery</i> (PDS) vs. quimioterapia neoadjuvante (NAC) (carboplatina, paclitaxel).</p> <p>- Tempo de seguimento: não especificado.</p>	<p>- Eficácia: sobrevida global e sobrevida livre de progressão.</p> <p>- Segurança: morbidade.</p>	<p>- Sobrevida semelhante foi observada entre NAC-IDS vs. PDS;</p> <p>- Morbidade cirúrgica foi menor para IDS vs. PDS.</p> <p>- NAC é uma boa alternativa à PDS para pacientes com câncer de ovário avançado. Diminui a morbidade e, provavelmente, a mortalidade da cirurgia de <i>debulking</i> e aumenta a taxa de cirurgia de <i>debulking</i> completa sem impacto na sobrevida livre de progressão ou na sobrevida a longo prazo.</p>	<p>- Baixo nível de evidência devido ao desenho do estudo e ao tamanho pequeno das amostras.</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>ensaios randomizados prospectivos e meta-análises comparando <i>primary debulking surgery</i> (PDS) à quimioterapia neoadjuvante (NAC) seguida de <i>interval debulking surgery</i> (IDS) em pacientes com câncer de ovário. A pesquisa foi restrita ao idioma inglês.</p> <p>- Objetivo: comparar <i>primary debulking surgery</i> (PDS) à quimioterapia neoadjuvante seguida de</p>						



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<i>interval debulking surgery</i> (NAC-IDS) para tratamento de pacientes com câncer de ovário.						
<i>Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature, 2017. Capriglione et al.</i>	<ul style="list-style-type: none">- Revisão sistemática.- Período da busca: até junho de 2017.- Bases consultadas: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, IBECs, BIOSIS, Web of Science, SCOPUS, resumos de congressos e literatura cinzenta	<ul style="list-style-type: none">- Número de estudos incluídos: 7.- Número de participantes: 183.	<ul style="list-style-type: none">- Não especificado.	<ul style="list-style-type: none">- Intervenção: medição dos níveis séricos de HE4.- Tempo de seguimento: não especificado.	<ul style="list-style-type: none">- Recidiva de câncer de ovário.	<ul style="list-style-type: none">- Havrilesky <i>et al.</i> (n = 30, 27 tiveram recidiva): pelo menos um dos biomarcadores do painel (HE4 glicodelina, MMP7) esteve elevado anteriormente (variando de 6 a 69 semanas) do que o CA-125 e antes da evidência clínica de recorrência em 14/27 pacientes (52%).- Anastasi <i>et al.</i> (n = 8, 5 tiveram recidiva): a expressão de HE4 é um indicador precoce de recorrência de câncer epitelial de ovário em relação ao CA-125, com <i>lead time</i> de 5 a 8 meses.- Schummer <i>et al.</i> (n = 23, 20 tiveram recidiva): HE4 pode prever recorrência de câncer ovariano mais precocemente do que CA-125, e pode estar elevado em pacientes que não expressam CA-125 em níveis suficientes para a tomada de	<ul style="list-style-type: none">- Poucos estudos disponíveis e com amostras pequenas de participantes.



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>(Google Scholar; British Library). Referências dos estudos incluídos.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos publicados em inglês, ensaios clínicos e artigos originais.</p> <p>- Objetivo: discutir as mais recentes evidências disponíveis na literatura sobre o uso de HE4 para monitorar o tratamento e detectar a recorrência de câncer de ovário.</p>					<p>decisão clínica.</p> <p>- Granato <i>et al.</i> (n = 20): a combinação com CA-72.4 tem melhor desempenho do que o uso de biomarcadores individuais. Uma diferença estatisticamente significativa foi observada quando se combinaram HE4 e CA-72.4, mas não CA-125 e CA-72.4 (p = 0,002). A associação de CA-125, HE4 e CA-72.4 fornece uma contribuição valiosa no acompanhamento de pacientes com OC epitelial.</p> <p>- Plotti <i>et al.</i> (n = 34): combinando CA-125 e HE4 no limite de 70 pmol/L, a sensibilidade para detectar recorrência é de 76% (vs. 35% com CA-125 isolado) e com uma especificidade de 100% (vs. 59% apenas com o CA-125).</p> <p>- Manganaro <i>et al.</i> (n = 21, 9 tiveram recidiva): em pacientes com câncer epitelial recidivado de ovário, um aumento de HE4 foi observado em 22, 78 e 89% dos pacientes dentro dos intervalos de tempo I (1 a 3 meses da cirurgia), II (4 a 6 meses), III (7 a 10 meses). A positividade para CA-125 foi encontrada mais tardiamente e apenas em 44% dos pacientes. HE4 pode ser combinado com sucesso</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
						com imagens de TC com contraste. - Innao <i>et al.</i> (n = 47, 23 tiveram recidiva): o estudo mostrou que o HE4 tem um papel na previsão de recidiva do câncer epitelial de ovário, e que HE4 é potencialmente melhor do que CA125 como um marcador para este fim.	
<i>Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of peri-operative outcome, 2017.</i>	<p>-Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até março de 2017.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, Registers of Clinical Trials; referências de estudos</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 4 ECRs.</p> <p>- Número de participantes: 1.607.</p>	<p>- Mulheres com câncer epitelial de ovário em estágios III-IV em tratamento com quimioterapia neoadjuvante (NACT) ou <i>primary debulking surgery</i> (PDS).</p>	<p>- Intervenções:</p> <p>- NACT + IDS + quimioterapia contendo composto de platina.</p> <p>- PDS + quimioterapia contendo composto de platina.</p> <p>- Tempo de seguimento: 4 a 5 anos.</p>	<p>- Citorredução ótima, morbidade perioperatória, mortalidade, qualidade de vida (QoL) e eventos adversos.</p>	<p>- Comparado com PDS, NACT proporcionou uma taxa mais elevada de citorredução completa (RR: 1,95 [95% IC, 1,33 a 2,87]; p = 0,0006; I² = 77%) e citorredução ótima (RR: 1,61 [IC95%, 1,05 a 2,47], p = 0,01, I² = 96%), mas a taxa de doença residual 0 cm-1 cm foi semelhante entre os dois grupos (p = 0,49).</p> <p>- NACT foi associada à menor morbidade perioperatória com relação à infecção (RR: 0,30 [IC 95%: 0,16 a 0,56], p = 0,0002, I² = 15%), à fístula gastrointestinal (RR: 0,24 [IC 95%: 0,06 a 0,95]; p = 0,04, I² = 0%), aos eventos adversos de grau 3 ou 4 (RR: 0,29 [95% IC: 0,11 a 0,78]; p = 0,01, I² = 0%), e à menor mortalidade pós-cirúrgica em 28 dias (RR: 0,14 [IC 95%: 0,04 a</p>	<p>- Alta heterogeneidade relacionada a diferentes desenhos de estudo, procedimentos cirúrgicos e esquemas de quimioterapia.</p> <p>- A inconsistência entre os estudos foi alta para os resultados de eventos adversos de grau 3 ou 4 (I² = 79%), citorredução completa (I² = 77%), doença residual 0 cm-1 cm (I² = 61%) e citorredução ótima (I² = 96%).</p>



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	<p>relevantes.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs comparando quimioterapia neoadjuvante (NACT) vs. <i>primary debulking surgery</i> (PDS) em mulheres com câncer epitelial de ovário em estágios III-IV.</p> <p>- Objetivo: avaliar se a quimioterapia neoadjuvante (NACT) é superior à <i>primary debulking surgery</i> (PDS) em relação à citorredução ótima, morbidade perioperatóri</p>					<p>0,49];], $p = 0,002$, $I^2 = 0\%$).</p> <p>- NACT foi associada a melhor qualidade de vida em termos de fadiga (WMD: -3,28 [95% IC, -3,99 a -2,57], $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$), funcionalidade (WMD = 5,29 [95% IC, 4,44 a 6,14], $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$), funcionamento emocional (WMD: 6,19 [IC 95%, 5,57 a 6,82], $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$) e cognitivo (WMD = 1,02 [IC 95%, 0,43 a 1,61], $p = 0,0008$, $I^2 = 0\%$) em 6 meses de seguimento.</p>	



Título	Desenho	Amostra	População	Intervenção/contrôle	Desfechos	Resultados	Limitações/considerações
	a, mortalidade e qualidade de vida (QoL) no câncer epitelial avançado de ovário.						