



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MUNIZ**

Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

**A TRAJETÓRIA DA PACIENTE COM CÂNCER DE OVÁRIO EM UM CENTRO
ONCOLÓGICO BRASILEIRO**

MARCELLA MARINELLI SALVADORI

Salvador – Bahia

2023

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MUNIZ**

Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional

**A TRAJETÓRIA DA PACIENTE COM CÂNCER DE OVÁRIO EM UM CENTRO
ONCOLÓGICO BRASILEIRO**

MARCELLA MARINELLI SALVADORI

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional do Instituto Gonçalo Muniz como requisito para obtenção do grau de Mestra.

Orientador: Profa. Dra. Patrícia Sampaio Veras

Coorientador: Profa. Dra. Manuela Sólca

Salvador – Bahia

2023

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Instituto Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ – Bahia - Salvador

S182t Salvadori, Marcella Marinelli

A trajetória da paciente com câncer de ovário em um centro oncológico brasileiro. / Mayana Lopes de Brito. _ Salvador, 2023.

67 f.: il.: 30 cm.

Orientador: Profa. Dra. Patrícia Sampaio Veras
Coorientador: Profa. Dra. Manuela Sólca

Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e Translacional) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

1. Câncer de ovário. 2. Prognóstico. 3. Sobrevida. 4. Teste do BRCA. 5. Brasil. I. Título.

CDU 618.19-006(81)

“A TRAJETÓRIA DA PACIENTE COM CÂNCER DE OVÁRIO EM UM CENTRO ONCOLÓGICO BRASILEIRO”.

MARCELLA MARINELLI SALVADORI

FOLHA DE APROVAÇÃO


Salvador, 03 de maio de 2023.

COMISSÃO EXAMINADORA


AUGUSTO CESAR DE ANDRADE
MOTA:43850154572

Assinado de forma digital por
AUGUSTO CESAR DE ANDRADE
MOTA:43850154572
Dados: 2023.05.03 22:38:47
-03'00'

Dr. Augusto Cesar de Andrade Mota
Médico
AMO-DASA

 Documento assinado digitalmente
EDSON DUARTE MOREIRA JUNIOR
Data: 03/05/2023 18:43:42-0300
Verifique em <https://validar.igf.gov.br>

Dr. Edson Duarte Moreira Júnior
Pesquisador
IGM/FIOCRUZ

 Documento assinado digitalmente
PATRICIA SAMPAIO TAVARES VERAS
Data: 03/05/2023 17:22:17-0300
Verifique em <https://validar.igf.gov.br>

Dra. Patrícia Sampaio Tavares Veras
Pesquisadora
IGM/FIOCRUZ

FONTES DE FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde (UNASUS).

AGRADECIMENTOS

Ao meu companheiro da vida Marcio, minha mãe Glaucia e minha sogra Cristina por cuidar com tanto zelo do Pedro para que eu pudesse finalizar esse trabalho.

À minha orientadora Prof. Dra. Patrícia S. Veras e minha coorientadora Prof. Dra. Manuela Sólca que tornaram esse projeto em uma realidade.

Aos colegas do mestrado pela nossa jornada e finalização desse curso em detrimento ao período difícil da pandemia pelo COVID19.

Aos meus colegas da Clínica AMO por me ajudarem no cuidado das pacientes para que eu pudesse me dedicar às atividades acadêmicas.

Às minhas pacientes por confiarem suas vidas ao meu trabalho, me impulsionando a buscar mais conhecimento.

Ao Dr. Alexandre André Balieiro da Costa, meu preceptor da residência de Oncologia Clínica, por ter me apresentado o câncer de ovário de uma maneira que fez com que eu me apaixonasse pelo estudo dessa patologia.

SALVADORI, Marcella Marinelli. **A trajetória da paciente com câncer de ovário em um centro oncológico brasileiro**. 2023. 67 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e Translacional) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer de ovário é a neoplasia mais letal do aparelho reprodutor feminino. Carecemos de dados clínicos-patológicos que caracterizem a trajetória das pacientes brasileiras com câncer de ovário. **OBJETIVO:** Relacionar as características clínico-patológicas com os desfechos das pacientes com câncer epitelial de ovário em um cenário de mundo real. **MATERIAL E MÉTODOS:** Realizamos um estudo de série de casos, com base nos prontuários médicos das pacientes com câncer epitelial de ovário tratadas em serviço privado especializado em tratamento oncológico em Salvador/BA no período de 2005 a 2021. Foram excluídas as pacientes com dados insuficientes para refletir toda a sua trajetória desde o diagnóstico ao tratamento do câncer de ovário. **RESULTADOS:** 596 pacientes com CID10 C56 foram tratadas em nossa instituição no período proposto e 146 pacientes elegíveis para o estudo. A idade média ao diagnóstico foi de 60,0 anos ($\pm 12,4$), 88,1% das pacientes iniciaram o tratamento em um intervalo inferior a 60 dias, 54,1% realizaram algum teste para o BRCA e a sobrevida global (SG) em 5 anos para toda a amostra foi de 64,4%. Na análise de SG em 5 anos de acordo com o ECOG houve diferença com significância estatística entre o ECOG 0 e ECOG 1 (HR 0,22, CI 95%, 0,13 - 0,72, $p= 0,007$). Na análise de SG em 5 anos de acordo com o estágio houve diferença com significância estatística na comparação I e II versus IV (HR 0,07, CI 95%, 0,02-0,2, $p = < 0,001$) e III versus IV (HR 0,32, CI 95%, 0,13-0,78, $p=0,002$). A idade média no óbito foi de 65,5 anos ($\pm 10,7$). **CONCLUSÃO:** Avaliação retrospectiva de um único centro mais completo encontrada na literatura nacional descrevendo a trajetória da paciente com câncer de ovário. O intervalo para o início do tratamento mais curto no serviço privado sugerindo maior efetividade no tratamento de câncer de ovário em relação ao sistema público de saúde. Quase 50% das pacientes da amostra não foram submetidas a algum teste do BRCA e, portanto, oportunidades terapêuticas e de prevenção foram perdidas. Na análise univariada, estágio avançado conforme a FIGO e pacientes sintomáticas (ECOG 1) associaram-se a piores desfechos de sobrevida global.

Palavras-chaves: Câncer de ovário. Prognóstico. Sobrevida. Teste do BRCA. Brasil.

SALVADORI, Marcella Marinelli. **Ovarian Cancer patient's trajectory at a Brazilian cancer center**. 2023. 67 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e Translacional) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Ovarian cancer is the most lethal neoplasm of the female reproductive system. We lack clinicopathological data that characterize the trajectory of Brazilian patients suffering from ovarian cancer. **OBJECTIVE:** To relate clinicopathological characteristics with outcomes in patients with epithelial ovarian cancer in a real-world setting. **MATERIAL AND METHODS:** We conducted a retrospective review of medical records from patients with epithelial ovarian cancer treated at our private cancer center in Salvador/BA from 2005 to 2021. Patients with insufficient data to reflect their entire trajectory from diagnosis to treatment of ovarian cancer were excluded. **RESULTS:** 596 patients with ICD56 were treated in our institution during the proposed period and 146 patients were eligible for the study. Mean age at diagnosis was 60.0 years (± 12.4), 88.1% of the patients started the treatment within an interval of less than 60 days, 54,1% had any BRCA test and for the entire sample the 5-year overall survival (OS) was 64,4%. Analyzing the 5-year OS data according to the performance status (ECOG), there was a significant statistical difference between ECOG 0 and ECOG 1 (HR 0,22, CI 95%, 0,13 - 0,72, $p=0,007$). Looking at the 5-year OS data according to the stage, there was a significant statistical difference between I and II versus IV (HR 0,07, CI 95%,0,02 - 0,2, $p < 0,001$) and III versus IV (HR 0,32, CI 95%,0,13-0,78, $p=0,002$). The mean age at death was 65.5 years ($\pm 10,7$). **CONCLUSION:** This is the most complete retrospective evaluation describing the trajectory of ovarian cancer patients found in national literature. The shorter time to start treatment on a private cancer center suggests more effective results, compared to the public health system. Almost 50% patients were not submitted to a BRCA test and, therefore, therapeutic and prevention opportunities were missed. In the univariate analysis, advanced stage according to FIGO and symptomatic patients (ECOG 1) are associated with worse outcomes.

Keywords: Ovarian cancer. Prognosis. Survival. BRCA testing. Brazil.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma das pacientes incluídas no estudo e análise de SG em 5 anos	35
Figura 2	Idade ao diagnóstico e no óbito	36
Figura 3	Estadiamento conforme a FIGO e subtipos histológicos	39
Figura 4	Performance-status ECOG e doença residual	39
Figura 5	SG 5 anos conforme o estágio ao diagnóstico	43
Figura 6	SG 5 anos conforme o estágio ao diagnóstico I ou II vs IV	43
Figura 7	SG 5 anos conforme o estágio ao diagnóstico III vs IV	44
Figura 8	SG em 5 anos conforme o ECOG	44
Figura 9	SG em 5 anos conforme o ECOG 0 vs I	45
Figura 10	SG em 5 anos subtipo histológico	45
Figura 11	SG em 5 anos de conforme a doença residual	46
Figura 12	Fluxograma das pacientes incluídas na análise de tempo de início de tratamento	47
Figura 13	Tempo para início do tratamento	48
Figura 14	Testagem para BRCA	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Principais subtipos histológicos	16
Tabela 2	Estágios conforme a FIGO	18
Tabela 3	Escala de avaliação de performance status ECOG	31
Tabela 4	Critérios do RECIST 1.1	31
Tabela 5	Critérios do RECIST 1.1 para avaliação de resposta das lesões alvo	32
Tabela 6	Critérios do RECIST 1.1 para avaliação de resposta das lesões não alvo (imensuráveis)	32
Tabela 7	Características das pacientes	37
Tabela 8	Características da cirurgia	38
Tabela 9	Quimioterapia de primeira linha	40
Tabela 10	Uso de Bevacizumabe	41
Tabela 11	Uso de inibidores de PARP	41
Tabela 12	Características da primeira recidiva	42
Tabela 13	Testagem genética	49
Tabela 14	Mutações e DRH	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTION	<i>Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AMO	Assistência multidisciplinar em Oncologia
ANOVA	Teste de análise de variância
BRCA1	<i>BReast Cancer gene 1</i>
BRCA2	<i>BReast Cancer gene 2</i>
CA125	<i>Cancer Antigen 125</i>
CC score	<i>Cytoreduction Score</i>
ECGO	<i>Estearn Cooperative Oncology Group</i>
DRH	Deficiência da recombinação homóloga
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GOG	Gynecological Oncology Group
HIPEC	Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICON1	<i>International Collaborative Ovarian Neoplasm 1</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
PARP	Inibidores da poli (adenosina-difosfato-ribose) polimerase
PCH	Painel de câncer hereditário
QTIP	Quimioterapia intraperitoneal
RECIST	<i>Reponse Evaluation Criteria em Tumores Sólidos</i>
RM	<i>Ressonância magnética</i>
SEER	<i>United States National Cancer Database Surveillance, Epidemiology and Results</i>
SG	Sobrevida global
TC	<i>Tomografia computadorizada</i>
US	<i>Ultrassom</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Epidemiologia do câncer de ovário	14
1.2	Fatores de risco, histologia e patogênese do câncer de ovário	14
1.3	Apresentação clínica, diagnóstico e estadiamento do câncer de ovário	16
1.4	Tratamento do câncer de ovário	18
1.4.1	Estadiamento	18
1.4.2	Citorredução	19
1.4.3	Quimioterapia na doença inicial	20
1.4.4	Quimioterapia na doença avançada	21
1.4.5	Quimioterapia intraperitoneal e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica	22
1.4.6	Carboplatina e paclitaxel em dose densa	22
1.4.7	Bevacizumabe	22
1.4.8	Os inibidores da PARP	23
1.5	Doença Recidivada	24
1.5.1	Doença platina sensível	25
1.5.2	Doença platina resistente	25
2	JUSTIFICATIVA	26
3	OBJETIVOS	28
3.1	Objetivo geral	28
3.2	Objetivos específicos	28
4	METODOLOGIA	29
4.1	Análise estatística	33
4.2	Aspectos éticos 33	33
5	RESULTADOS	35
5.1	Sobrevida global em 5 anos de acordo com os fatores prognósticos	42
5.2	Tempo para início do tratamento	46
5.3	Testagem do BRCA	48
6	DISCUSSÃO	50
6.1	Idade ao diagnóstico e no óbito	50
6.2	SG 5 anos conforme estágio e ECOG	50
6.3	Tempo para início do tratamento	52
6.4	Testagem para o BRCA	52

7	CONCLUSÃO	56
8	PERSPECTIVAS FUTURAS	57
	REFERÊNCIAS	58

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do câncer de ovário

O câncer de ovário é a oitava neoplasia mais frequente com 313.959 novos casos estimados no ano de 2020 e a oitava em mortalidade com 207.252 óbitos estimados no ano de 2020 entre as mulheres do mundo (Sung *et al.*, 2021). Conforme os dados da *American Cancer Society* estimam-se 19.710 novos casos de câncer de ovário nos Estados Unidos da América (EUA) em 2023, configurando a segunda neoplasia mais comum do trato ginecológico. Apesar dos avanços no tratamento, estimam-se que 13.270 mulheres americanas morrerão devido a essa neoplasia em 2023 (Siegel *et al.*, 2023). O câncer de ovário é a neoplasia mais letal do aparelho reprodutor feminino (Siegel *et al.*, 2023). No Brasil, conforme os dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimam-se 7.710 novos casos em 2023 (Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil, 2022). Em 2020 ocorreram 3.921 óbitos, sendo a nona causa de morte por câncer entre as mulheres brasileiras (Sistema de informação sobre mortalidade, 2020). Na região Nordeste, ocupa a sétima posição dentre as neoplasias mais frequentes (1.960 novos casos), e as estimativas de 2023 na Bahia e Salvador são 460 e 160 novos casos, respectivamente. (Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil, 2022).

1.2 Fatores de risco, histologia e patogênese do câncer de ovário

O risco de desenvolver câncer de ovário ao longo da vida é de 1,1%, o que é equivalente a 1 a cada 78 mulheres baseado nos dados do United States National Cancer Database Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (Torre *et al.*, 2018). Os mecanismos de carcinogênese do câncer de ovário ainda não foram completamente elucidados. A identificação de uma mulher em risco é primariamente baseada em parâmetros clínicos, sendo a história familiar de câncer de ovário o fator de maior impacto. Estudos sugerem que uma paciente com familiar de primeiro grau acometido por câncer de ovário tem um risco de 5% de desenvolver tal neoplasia ao longo da vida (Kerlikowske; Brown; Grady, 1992). Esse risco está relacionado às variantes patogênicas do BRCA 1 e 2, bem como a outros genes relacionados ao câncer de ovário (RAD51C, RAD51D, BRCA1-interacting protein 1 (BRIP1) e genes de reparo do DNA associados à Síndrome de Lynch). Estimam-se que as mutações genéticas estejam associadas a 25% dos casos de câncer de ovário (Boyd, 2003; Li; Karlan, 2001; Pal *et al.*, 2005; Risch *et al.*, 2001).

Outros fatores de risco estão relacionados a mecanismos de carcinogênese: (1) ovulações contínuas; (2) gonadotrofinas circulantes; (3) estímulo direto dos hormônios sexuais, hormônios estrogênicos e androgênicos como indutores e os progestágenos como inibidores da carcinogênese; (4) estímulos inflamatórios relacionados a própria ovulação ou doenças ginecológicas como a endometriose e a doença inflamatória pélvica (Hunn; Rodriguez, 2012). Dessa maneira, os fatores que aumentam o risco de câncer de ovário são a nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, a endometriose e doença inflamatória pélvica. São redutores de risco a multiparidade, amamentação, uso de contraceptivos orais, cirurgia de ligadura tubária, salpingooforectomia bilateral e histerectomia mesmo sem ooforectomia ou salpingectomia (Hunn; Rodriguez, 2012). A idade avançada é um importante fator de risco para câncer de ovário (Gates *et al.*, 2010), sendo idade mediana das pacientes ao diagnóstico de 63 anos (Seer, 2022).

O câncer de ovário compreende um grupo heterogêneo de neoplasias que variam de acordo com a célula/sítio de origem, grau de diferenciação, fatores de risco, prognóstico e tratamento (Kurman; Shih, 2016; Pearce *et al.*, 2013; Prat, 2012; Wentzensen *et al.*, 2016). A maioria das malignidades primárias do ovário são de histologia epitelial (95%), o restante é derivado de células germinativas, do cordão sexual ou estroma (Lacey; Chia, 2009). De acordo com a histopatologia, imunohistoquímica e análise molecular (Tabela 1), os principais subtipos epiteliais e suas proporções são: seroso de alto grau (cerca de 70%) e baixo grau (5%), endometrióide (10%), células claras (10-12%) e mucinoso (3-4%) (Publication of the Who Classification Of Tumours, Female Genital Tumours – IARC, 2022)

A célula de origem dos carcinomas de ovário ainda não foi totalmente definida. Postula-se que o câncer de ovário se desenvolva a partir de cistos de inclusão revestidos por células epiteliais da superfície ovariana que ficam aprisionados no estroma e sofrem a influência dos fatores de crescimento estromais (Hunn; Rodriguez, 2012). Outra hipótese é que os carcinomas serosos, de células claras e endometrióides do ovário possivelmente originem-se de tecidos que habitualmente não estão presentes no ovário, como das tubas uterinas (carcinomas das fímbrias das tubas uterinas que se disseminam para os ovários e/ou peritônio), endometriose (focos benignos de tecidos endometriais nos ovários) e endosalpigiose (depósitos benignos de epitélio das tubas uterinas nos ovários). Adicionalmente, os tumores mucinosos de ovário parecem desenvolver-se a partir de focos benignos de epitélio transicional da junção tuboperitoneal (Kurman; Shih, 2016). Hipotetizam-se que as lesões extra-ovarianas benignas atinjam os ovários e subsequentemente passem por uma série de mutações resultando em transformação maligna (Kurman; Shih, 2016). Os carcinomas mucinosos primários do ovário e as neoplasias

mucinosas borderline são geralmente vistas no mesmo tumor, dessa forma, se postula que os carcinomas mucinosos primários do ovário originem-se das neoplasias mucinosas borderline (Denictolis *et al.*, 1994; Hart, 1977; Lee; Scully, 2000) .

Tabela 1 - Principais subtipos histológicos

Subtipo histológico	Características imunohistoquímicas	Características genéticas
Seroso de alto grau	P53+ WT1+ PAX8 + Alto Ki67	TP 53 BRCA 1/2
Seroso de baixo grau	P53 selvagem WT1+ PAX8 + Baixo Ki67	BRAF KRAS
Endometrióide	Receptor de estrogênio (RE) + PAX 8 + Vimentina + P53 selvagem WT1 -	PTEN CTNNB-1(beta- catenina)
Células claras	HNF beta + WT1 – RE -	KRAS PTEN PIK3CA
Mucinoso	CK20 + CDX2 + CK7 + RE – WT1 -	KRAS

Fonte: Adaptado de Publication of the Who Classification of Tumours, 5th edition, volume 4: Female Genital Tumours, 2020

1.3 Apresentação clínica, diagnóstico e estadiamento do câncer de ovário

A apresentação clínica do câncer de ovário pode ser aguda, subaguda ou um achado incidental em uma cirurgia ou em exames de imagem. As pacientes podem se apresentar desde assintomáticas, tornando o diagnóstico difícil em fases iniciais da doença, até muito sintomáticas na doença avançada com dor e distensão abdominal, urgência e aumento da

frequência urinária, inapetência, perda de peso, náuseas e vômitos, saciedade precoce, ascite, derrame pleural e sintomas respiratórios, além de obstrução intestinal, sangramento vaginal, tromboembolismo venoso, e, mais raramente síndromes paraneoplásicas e linfonomegalias axilares, inguinais e supraclaviculares (Devlin *et al.*, 2010; Goff *et al.*, 2004; Lederman. *et al.*, 2013; Sørensen *et al.*, 2000).

A avaliação diagnóstica compreende além de minucioso exame físico, exames de imagem e laboratoriais, o procedimento cirúrgico para obtenção de material para análise histológica, estadiamento e muitas vezes a realização de citorredução como tratamento inicial caso a doença seja passível de ressecção completa. A mensuração sérica do marcador tumoral antígeno de câncer 125 (CA125 – *cancer antigen 125*) contribui na investigação diagnóstica, a sua utilidade na doença inicial é questionável, pois estará aumentado em cerca de 50% dos casos em pacientes com estágio I pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO) e na doença avançada cerca de 85% das pacientes apresentarão elevação do CA125. Além disso, o CA125 não é específico para o câncer de ovário, podendo a dosagem sérica estar alterada em neoplasias não ginecológicas bem como condições benignas como endometriose e doença inflamatória pélvica (Lederman *et al.*, 2013). O ultrassom (US) de abdome e pelve é geralmente o primeiro exame de imagem realizado em mulheres quando se suspeita de câncer de ovário. O US transvaginal visualiza os ovários e outras estruturas pélvicas podendo diferenciar condições benignas de malignas. Os achados ultrassonográficos que fortemente sugerem neoplasia maligna de ovário são a presença de lesão anexial de grandes dimensões, cistos multiloculares, projeções papilares sólidas, septações irregulares e ascite (LERNER *et al.*, 1994). A tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são utilizadas para diagnóstico, estadiamento, avaliação da extensão da doença e planejamento cirúrgico.

O estadiamento do câncer de ovário é cirúrgico conforme o sistema da FIGO (classificação de I a IV) o qual foi aprovado pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e incorporado ao manual do AJCC 8ª edição/2017(Tabela 2). O estadiamento inicial permanece como um dos fatores prognósticos mais importantes (Lederman. *et al.*, 2013).

Tabela 2 - Estágios conforme a FIGO

I	Tumor limitado aos ovários
II	Tumor envolvendo um ou ambos os ovários com extensão para pelve ou tumor primário do peritônio
III	Tumor apresentando extensão para o peritônio além da pelve e/ou metástase para os linfonodos retroperitoneais
IV	Tumor apresentando metástases á distância excluindo-se as metástases peritoneais

Fonte: Adaptado de Prat J for FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging Classification for cancer of the ovary, fallopian tube and peritoneum. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2014; 124: 1-5

1.4 Tratamento do câncer de ovário

O tratamento padrão para a maioria das pacientes com câncer de ovário é citorredução seguida de quimioterapia baseada em platina e taxano.

1.4.1 Estadiamento

Em todos os estágios, o pilar do tratamento é a cirurgia. A cirurgia para o câncer de ovário tem papel diagnóstico, no estadiamento e terapêutico. Os procedimentos mínimos para o estadiamento cirúrgico adequado são: histerectomia total abdominal, salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia, biópsias randômicas do peritônio, lavado peritoneal e linfadenectomia pélvica e paraaórtica. Quanto à linfadenectomia pélvica e paraaórtica e sua obrigatoriedade no procedimento cirúrgico, devemos fazer uma diferenciação em relação à doença inicial e à doença avançada. Na doença inicial a linfadenectomia é importante no estadiamento, no que tange em detectar a doença estágio III oculta, o que pode ocorrer em mais de 1/3 das pacientes com aparente estadiamento inicial I (Morice *et al.*, 2003). O estudo EORTC ACTION demonstrou que a amostragem dos linfonodos pélvicos e paraaórticos na doença inicial foi associado a melhores desfechos de sobrevida (Timmers *et al.*, 2010). Na doença avançada, quando houver comprometimento macroscópico dos linfonodos, esses devem ser removidos como parte do procedimento de citorredução, no entanto a linfadenectomia pélvica e paraaórtica sistemática não demonstrou ganho em sobrevida livre de progressão nem sobrevida global além de aumentar a morbidade pós-operatória conforme o estudo LION publicado em 2019 (Harter *et al.*, 2019). Além disso, em algumas situações particulares como a necessidade de preservação de fertilidade pode-se optar por não realizar algum desses procedimentos.

1.4.2 Citorredução

A citorredução é o tratamento cirúrgico do câncer de ovário, realizada com objetivo de remover toda a doença macroscópica, envolvendo peritonectomia e ressecção visceral (Mehta; Bhatt; Glehen, 2016; Raghavan *et al.*, 2017). O volume da doença residual após a citorredução correlaciona-se inversamente com a sobrevida (Bois *et al.*, 2009). Pode ser classificada quanto ao volume de doença residual (microscópica: citorredução completa e macroscópica) e quanto ao momento do tratamento (primária, de intervalo ou secundária).

Em relação ao volume de doença residual, anteriormente, utilizava-se a nomenclatura citorredução ótima quando a doença residual era menor ou igual a 1cm e subótima para se referir à doença residual maior que 1cm. Sugarbaker reportou o Cytoreduction Score (CC score) objetivando descrever com maior precisão o tipo de citorredução realizada. CC-0 indica que não há doença visível em peritônio, CC-1 indica presença de nódulos tumorais após citorredução < 2.5mm, CC-2 indica a presença de nódulos tumorais entre 2.5mm – 2.5cm e CC3 > 2.5cm ou a confluência de nódulos tumorais irressecáveis em qualquer sítio do abdômen (Sugarbaker; Chang, 1999). Tanto CC-2 quanto CC-3 são consideradas cirurgias incompletas. O critério da citorredução completa é rigoroso e restrito a ausência absoluta de doença visível após o procedimento cirúrgico (Mehta; Bhatt; Glehen, 2016). O escore CC é um importante fator prognóstico tanto no câncer de ovário quanto em outras neoplasias como câncer colorretal, câncer gástrico, pseudomixoma peritonei e mesoteliomas peritoniais o que foi demonstrado por diversos estudos (Bakrin *et al.*, 2013; Chan, *et al.*, 2012; Glehen *et al.*, 2010; Goéré *et al.*, 2015).

Em relação ao momento da sua realização a citorredução pode ser classificada como primária quando realizada antes da quimioterapia, de intervalo quando realizada após a quimioterapia neoadjuvante e secundária quando realizada no momento da recidiva da doença. Considerando o impacto prognóstico da doença residual e a morbidade cirúrgica, deve-se fazer o máximo esforço para uma citorredução completa. Naquelas pacientes que após avaliação minuciosa não foram candidatas à citorredução primária e completa deve-se, preferencialmente, considerar a quimioterapia neoadjuvante (Bristow *et al.*, 2002; Chang *et al.*, 2013; Elattar *et al.*, 2011). Fatores que limitam a citorredução completa podem ser técnicos relacionados à extensão da doença ou à baixa performance da paciente (Aletti *et al.*, 2006). Fatores técnicos a serem considerados: Doença extra-abdominal ou extensa doença retroperitoneal, tumor de grandes dimensões, tumor em topografia porta-hepática, envolvimento extenso do intestino, envolvimento do parênquima hepático e envolvimento da raiz do mesentério (Axtell *et al.*, 2007). Na avaliação técnica, exame físico minucioso, exames de imagem e videolaparoscopia

são as ferramentas para se selecionar as pacientes candidatas à citorredução primária. Em parte, a ressecção completa da doença depende da experiência, habilidade e agressividade do time cirúrgico, considerando que pode haver necessidade de uma cirurgia maior com ressecção de intestino, esplenectomia, hepatectomia e ressecção diafragmática para se obter a citorredução completa (Aletti *et al.*, 2006). Por fim, as pacientes candidatas à citorredução secundária são aquelas que foram submetidas a uma citorredução primária e completa, volume de ascite < 500ml, escore de performance-status Estearn Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 e cenário platina-sensível, já que o estudo DESKTOP III mostrou nesse grupo de pacientes ganho de sobrevida global com a cirurgia no momento da recidiva (Harter *et al.*, 2021)

1.4.3 Quimioterapia na doença inicial

Aproximadamente 25% das pacientes são diagnosticadas em estágio inicial (estágios I a IIA). Essas pacientes devem ser classificadas em risco baixo e alto de recidiva com intuito de se definir a necessidade de quimioterapia adjuvante após citorredução primária e completa. Risco baixo: estágio IA/IB, Grau 1 e histologia não células claras, não necessitam de quimioterapia adjuvante, sobrevida global em 5 anos > 95%. Risco alto: estágios IA/IB e Grau 3, células claras e estágios IC e IIA. A análise combinada de 2 estudos paralelos e randomizados o International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON1) e o Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm (ACTION), em câncer de ovário inicial comparando quimioterapia adjuvante com observação após a citorredução, mostrou sobrevida global em 5 anos de 82% versus 74% com HR = 0,67, 95% CI = 0,50 a 0,9, p=0,008 a favor da quimioterapia adjuvante. Estágios IA/IB e grau 2 há controvérsias quanto a necessidade de tratamento quimioterápico adjuvante, devem ser avaliados outros fatores para decisão como idade e comorbidades. Há pelo menos um estudo avaliando diretamente o número de ciclos de quimioterapia necessários no câncer de ovário inicial que mostrou que 6 ciclos são melhores que 3 ciclos, especialmente nos carcinomas serosos de ovário (Chan *et al.*, 2010). Essas pacientes tem um prognóstico de bom a moderado de acordo com os fatores risco apresentados, a saber, idade da paciente, grau histológico e estágio da doença, apresentando uma sobrevida livre de progressão em 5 anos de 62%-88% e uma sobrevida global em 5 anos de 75-88% (Chan *et al.*, 2008; Park *et al.*, 2012).

1.4.4 Quimioterapia na doença avançada

Aproximadamente 75% das pacientes são diagnosticadas com doença avançada (estágio IIB a IV). Nesses casos o tratamento após citorredução é quimioterapia baseada em platina. O esquema de quimioterapia mais tradicionalmente realizado após a cirurgia é a associação de carboplatina com paclitaxel. Metaanálise (N=15,609 mulheres) demonstrou que a combinação com taxano é superior à platina em monoterapia, às combinações com outras drogas não taxano, tão eficaz quanto e menos tóxico que a combinação de cisplatina e paclitaxel (Kyrgiou *et al.*, 2006; Ozols *et al.*, 2003). Atualmente há evidências de que outras combinações de platina são tão eficazes como está e podem ser uma opção alternativa de tratamento, levando-se em consideração o perfil de efeitos adversos. Estas outras drogas podem ser combinadas com a carboplatina ao invés do paclitaxel são o docetaxel ou a doxorrubicina lipossomal (Lawrie *et al.*, 2013; Vasey *et al.*, 2004). O tratamento de primeira linha ou adjuvante deve ser iniciado tão logo for possível, cerca de 2 a 4 semanas após a cirurgia. Enquanto não há evidências robustas para indicar o tempo ideal para início do tratamento quimioterápico de primeira linha, os dados sugerem que um tempo superior a 30 dias está relacionado a piores desfechos. No entanto não está claro se o motivo é o atraso por si só ou está relacionado a comorbidades, complicações cirúrgicas ou desnutrição (Hofstetter *et al.*, 2013; Tewari *et al.*, 2015; Timmermans *et al.*, 2018). O número máximo de ciclos de quimioterapia são 6, uma vez que os estudos não demonstram desfechos melhores com mais de 6 ciclos e maior toxicidade relacionada ao tratamento (Bookman, 2010; Dizon *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2008).

Apesar do uso da quimioterapia, o prognóstico das pacientes com doença avançada é ruim, especialmente para pacientes com estágio IIIC e IV com sobrevida global em 5 anos de acordo com estágio: IIB - 70,2%, IIC - 64,1%, IIIA - 52%, IIIB - 45,3%, IIIC - 32,1%, IV - 15,3% (Edge; Compton, 2010). Dessa maneira, busca-se alternativas de tratamento para pacientes com doença avançada que sejam melhores que a combinação carboplatina e paclitaxel com resultados em estudos de fase III: o esquema de carboplatina e paclitaxel dose densa, a associação de Bevacizumabe às duas drogas, quimioterapia intraperitoneal (QTIP) e o uso de terapia de manutenção com inibidores da poli (adenosina-difosfato-ribose) polimerase (PARP).

1.4.5 Quimioterapia intraperitoneal e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

A indicação de quimioterapia intraperitoneal para pacientes submetidas a citoredução ótima (há limitada penetração da droga em tumores maiores) é conflitante e com resultados discordantes em estudos randomizados. O Gynecological Oncology Group (GOG) 172 demonstrou aumento de sobrevida global nas pacientes que foram submetidas à QTIP, enquanto os dados atualizados do estudo GOG 252 não demonstraram diferença estatisticamente significativa em sobrevida livre de progressão e sobrevida global entre as pacientes que realizaram QTIP, com maior toxicidade no braço dessas pacientes (Armstrong *et al.*, 2006; Jaaback; Johnson; Lawrie, 2016; Tewari *et al.*, 2015; Walker *et al.*, 2019). Quanto a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), dois estudos randomizados mostraram ganho em SLP e SG quando utilizada no momento da citorredução de intervalo. No entanto o centro deve disponibilizar a expertise técnica e as pacientes devem ser bem selecionadas (doença residual < 1cm) (Lim *et al.*, 2022; Van Driel *et al.*, 2018).

1.4.6 Carboplatina e paclitaxel em dose densa

A quimioterapia em regime de dose densa refere-se a administrar as doses das drogas com menor intervalo, o que em câncer de ovário trata-se de esquema semanal (carboplatina a cada 3 semanas e paclitaxel semanal ou carboplatina e paclitaxel semanal). Não há consenso do papel do esquema dose densa, visto que o grande estudo japonês demonstrou aumento de SLP e SG, porém estudos os estudos com população predominantemente ocidental não demonstraram melhora dos desfechos e até mesmo maior toxicidade (Chan, *et al.*, 2016; Clamp *et al.*, 2019; Katsumata *et al.*, 2013). Um estudo brasileiro, retrospectivo demonstrou ganho em SLP do regime de carboplatina associado a paclitaxel dose densa em relação ao esquema convencional, os dados de sobrevida global ainda são imaturos mas sugerem benefício para o esquema dose densa (Pirolli *et al.*, 2021).

1.4.7 Bevacizumabe

O crescimento endotelial vascular é essencial na promoção da angiogênese e progressão de doença no câncer de ovário (Pirolli *et al.*, 2021). A incorporação do bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado contra o fator de crescimento endotelial vascular, em

tratamento de primeira linha do câncer de ovário ocorreu baseado nos estudos GOG 212 e ICON 7, apesar dos ganhos modestos com o uso da droga.

O GOG 218, estudo randomizado, duplo-cego, fase III, N= 1.873 mulheres com câncer epitelial de ovário em estágios III-IV submetidas a citorredução, atingiu seu objetivo primário com aumento de SLP a favor do grupo que recebeu bevacizumabe concomitante a quimioterapia e como terapia de manutenção até completar 22 ciclos, apesar de não haver incremento em SG (Burger *et al.*, 2011). Uma análise de subgrupo subsequente, demonstrou que o uso do Bevacizumabe aumentou SLP e SG nas pacientes com ascite e estágio IV porém sem impacto em SG nas pacientes estágio III (Ferriss *et al.*, 2015). O ICON 7, estudo com desenho semelhante, porém incluindo estadiamento I-IV e o uso do bevacizumabe concomitante a quimioterapia e como terapia de manutenção com adicionais 12 ciclos, demonstrou ganho em taxa de resposta e SLP, mas sem aumento em sobrevida global. Nesse estudo, também uma análise de subgrupo com pacientes de alto risco (estádio III e doença residual > 1cm, estágio III inoperável e estágio IV) apresentaram aumento em SLP e SG (Oza *et al.*, 2015; Perren *et al.*, 2011). Por fim, o estudo fase III AGO-OVAR 17 avaliou se haveria benefício em prolongar o tratamento com Bevacizumabe até 30 meses. Tal estudo apresentou segurança, porém não demonstrou aumento significativo em SLP e SG (Pfisterer *et al.*, 2023).

1.4.8 Os inibidores da PARP

As enzimas PARP, particularmente PARP-1 e PARP-2, apresentam funções críticas em múltiplas vias de reparo de DNA, especialmente no reparo de quebras de fita simples de DNA na via de reparo por excisão de bases. Tumores de ovário com mutações em *BRCA1/BRCA2* apresentam deficiência da via de reparo por recombinação homóloga e se tornam dependentes das funções da PARP. Com isso, o uso de inibidores de PARP leva à morte celular (Lheureux; Braunstein; Oza, 2019). Os inibidores de PARP foram a primeira classe de drogas a explorar o conceito de letalidade sintética, que descreve o fenômeno em que a deficiência em uma via de reparo de DNA leva as células tumorais à dependência de uma segunda via, passando essa a ser um ponto de vulnerabilidade do tumor que pode ser explorado através de tratamento com inibidores dessa segunda via. Inibidores de PARP demonstraram efeito especialmente no carcinoma seroso de alto grau. Esse subtipo apresenta deficiência da via de recombinação homóloga em cerca de 50% dos casos, devido a mutações em *BRCA1/BRCA2* ou outros genes da via de recombinação homóloga, ou por inativação epigenética através da metilação (Lheureux *et al.*, 2019).

Diversos estudos demonstram a importância terapêutica do uso dos inibidores da PARP nas pacientes com tumores de ovário avançados e recém-diagnosticados, especialmente nas doentes com mutação do BRCA e/ou deficiência da recombinação homóloga, dentre eles PAOLA-1, SOLO-1, VELIA e PRIMA (Coleman *et al.*, 2019; González-Martín *et al.*, 2019; Moore *et al.*, 2018; Ray-Coquard *et al.*, 2019). Destaca-se o estudo SOLO1 e seus resultados de seguimento de 7 anos, o mais longo acompanhamento para qualquer inibidor da PARP em cenário de primeira linha. Trata-se de estudo de fase III, randomizado, que incluiu pacientes com câncer epitelial de ovário avançado, recém-diagnosticado e com mutação do BRCA 1/2 para tratamento de manutenção com Olaparibe após citoredução e quimioterapia á base de platina. O HR para SG foi de 0,55 (95% CI, 0,40 a 0,76, $p = 0,0004$), nos critérios prê-especificados o $p < 0,0001$ é necessário para declarar significância estatística. Aos 7 anos 67% das pacientes que receberam Olaparibe versus 46,5% das pacientes no grupo placebo estavam vivas, ainda no grupo Olaparibe 45,1% das pacientes não haviam recebido um primeiro tratamento subsequente e apresentaram toxicidade manejável da droga. Apesar não haver significância estatística, existe claro benefício clínico da manutenção do Olaparibe e os dados ainda não estão maduros (Disilvestro *et al.*, 2023; Moore *et al.*, 2018).

1.5 Doença Recidivada

A doença recidivada pode ser dividida em três cenários de acordo com o intervalo livre de platina, definido como o tempo entre a última aplicação de quimioterapia com platina e a recidiva da doença. Caso a recidiva ocorra em menos de 6 meses a doença é considerada platina resistente/refratária, sendo considerada refratária se a progressão ocorre durante o tratamento (10% dos casos), resistente caso ocorra após o término do tratamento (30% dos casos); platina sensível caso ocorra após 12 meses e caso ocorra entre 6 e 12 meses é considerada com uma sensibilidade intermediária a platina (50-55% dos casos com sensibilidade intermediária ou completa). Quanto menor esse intervalo, menor a taxa de resposta ao retratamento com um esquema com platina, sendo esperadas taxas de resposta de 0% para platina refratária, 10% para platina resistente, 30-40% para sensibilidade intermediária, e maior que 60% para platina sensível (Colombo *et al.*, 2014).

1.5.1 Doença platina sensível

Nas pacientes com recidiva platina sensível uma opção a ser considerada é a citorredução de intervalo com aumento de sobrevida global no estudo de fase III em pacientes selecionadas.

A quimioterapia é o tratamento fundamental neste cenário e tem intuito paliativo. A combinação de mais de um agente quimioterápico é melhor que a monoterapia. As opções aceitáveis são a re-exposição ao esquema de carboplatina e paclitaxel, variações deste esquema com uso de cisplatina no lugar de carboplatina ou de docetaxel no lugar de paclitaxel, ou ainda outros esquemas com platina que pode ser combinada com gencitabina ou doxorrubicina lipossomal (Al-Rawai *et al.*, 2013; Elit; Hirte, 2013).

Mais recentemente, os anti-angiogênicos como bevacizumabe em combinação com a quimioterapia e/ou manutenção após a quimioterapia (Aghajanian *et al.*, 2012), bem como o uso de inibidores de PARP como tratamento de manutenção após a quimioterapia (Ledermann *et al.*, 2012) mostraram melhores resultados.

1.5.2 Doença platina resistente

Pacientes com doença platina resistente têm um prognóstico ruim, com uma sobrevida global mediana em torno de 1 ano e taxas de resposta à quimioterapia em torno de 10%. Para essas pacientes o tratamento paliativo deve ser feito com monoquimioterapia, sendo opções de tratamento o uso de gencitabina, doxorrubicina lipossomal, topotecano e paclitaxel semanal (Colombo *et al.*, 2013).

Uma alternativa atualmente descrita é o acréscimo do bevacizumabe à quimioterapia que mostrou um aumento da taxa de resposta e da sobrevida livre de progressão nestas pacientes (Pujade-Lauraine *et al.*, 2014).

2 JUSTIFICATIVA

Um estudo brasileiro utilizou dados das características demográficas e clínicas de pacientes com câncer ginecológico que foram diagnosticadas e tratadas entre 2000 e 2016 em 38 hospitais brasileiros tendo sido avaliadas algumas variáveis: mostraram que a idade média ao diagnóstico foi de 53.3 (± 16.3) anos, 67.2% das pacientes foram diagnosticadas em estágios III e IV, o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento foi superior a 60 dias em 27% dos casos e a taxa de mortalidade precoce foi de 20.4% (definida como morte ocorrendo antes do final da primeira linha de tratamento) (Paulino *et al.*, 2020). Os dados são restritos a algumas variáveis e não traduzem completamente a trajetória da paciente com diagnóstico de câncer de ovário.

O risco de uma mulher desenvolver câncer de ovário ao longo da sua vida é de 1 a cada 78 mulheres, já o risco de morrer por câncer de ovário ao é de 1 a cada 108 mulheres (American Cancer Society, 2021). O fator de risco mais importante para o desenvolvimento de tal neoplasia é a história familiar de câncer de mama ou ovário e sendo que 25% dos tumores de ovário apresentam origem hereditária. (Walsh *et al.*, 2011). Estudos iniciais demonstraram uma frequência de 11 a 15% de mutações patogênicas germinativas nos genes supressores tumorais, BRCA1 (BReast CAncer gene 1) e BRCA2 (BReast CAncer gene 2), em pacientes com tumores epiteliais de ovário (RISCH *et al.*, 2001). Os estudos mais recentes em populações de diferentes países mostraram uma frequência variável das mutações patogênicas no BRCA1 e BRCA2, sendo a taxa mais elevada de 27% na população asiática (Li, *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2017). Na população brasileira, estudos revelaram taxas também elevadas, em torno de 20% (Cotrim *et al.*, 2019; Maistro *et al.*, 2016). O conhecimento das alterações moleculares da neoplasia maligna de ovário permite diagnóstico e tratamento personalizados bem como implica no aconselhamento genético dos membros da família (Catenacci, *et al.*, 2015; Raymond, *et al.*, 2015). Diversas sociedades médicas recomendam o teste genético para todas as mulheres com diagnóstico de câncer de ovário. No entanto, somente 30% das mulheres com esse diagnóstico realizam essa avaliação (Kurian *et al.*, 2019). Além disso, os oncologistas ainda possuem uma compreensão insuficiente bem como falta de recursos e estratégias para incorporar o teste genômico em sua prática clínica (Konstantinopoulos *et al.*, 2019). As pacientes brasileiras possuem pouco acesso ao aconselhamento genético e aos testes genéticos, pois esses tornaram-se disponíveis, apenas recentemente, no sistema privado de saúde. Além disso 70% da população possui a cobertura pelo sistema público que não disponibiliza esse tipo de avaliação, à exceção de alguns poucos centros de referência/pesquisa (Ashton-Prolla *et al.*, 2015). A

pesquisa das mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 tornou-se ainda mais importante para as mulheres portadoras de câncer de ovário após os estudos SOLO1 (primeira linha) e SOLO2 (cenário platina – sensível). Nestes estudos pacientes com tumores serosos de ovário de alto grau que apresentam mutação patogênica dos genes BRCA1/ BRCA2 e fizeram uso de inibidor da PARP (Olaparibe) na etapa de manutenção do tratamento, tiveram um benefício robusto na sobrevida livre de progressão e sobrevida global (Banerjee *et al.*, 2021; Disilvestro *et al.*, 2023; Moore *et al.*, 2018; Poveda *et al.*, 2020). Sabemos que o acesso ao tratamento/ drogas é fator determinante na sobrevida dos pacientes (Adamson *et al.*, 2019). No entanto, ainda carecemos de dados relativos ao acesso das mulheres brasileiras diagnosticadas com câncer de ovário aos testes do BRCA bem como às novas tecnologias, como os inibidores de PARP.

Baseado na importância dessa doença, principalmente no que tange sua letalidade e na escassez de dados brasileiros (incluindo os dados de Salvador e do estado da Bahia), nosso estudo visa a analisar, fora de um contexto de protocolos clínicos, as características clínicas, histopatológicas, genéticas e relativas às terapêuticas empregadas nas pacientes com câncer de ovário e avaliar desfecho (sobrevida global em 5 anos) de acordo com fatores prognósticos como performance-status e estágio conforme a FIGO, em uma instituição privada especializada em tratamento oncológico em Salvador/BA. Os dados levantados poderão nos auxiliar no entendimento do perfil das pacientes atendidas em nosso serviço permitindo-nos otimizar as etapas do cuidado prestado a elas. Assim, poderemos aperfeiçoar o planejamento e gestão dos recursos tanto financeiros quanto humanos, com delineamento de ações e visando à melhoria na estratégia do tratamento das mulheres acometidas por essa doença.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Relacionar as características clínico-patológicas com os desfechos das pacientes com câncer epitelial de ovário em um cenário de mundo real.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a trajetória clínica, considerando as seguintes variáveis: idade média ao diagnóstico e ao óbito, estadiamento, subtipos histológicos, tipo de citorredução, doença residual, avaliação genética, tempo para início do tratamento, tipo de tratamento empregado e desfecho clínico;
- Determinar o impacto do ECOG, do estadiamento FIGO, do subtipo histológico e da doença residual na sobrevida global (SG) em 5 anos.

4 METODOLOGIA

Estudo de série de casos, descritivo, retrospectivo e unicêntrico. Foram analisados os dados das pacientes de um serviço privado especializado em tratamento oncológico em Salvador/BA no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2021.

As pacientes foram identificadas no banco de dados eletrônico da Clínica AMO (Assistência multidisciplinar em Oncologia) através de uma busca pelo Código Internacional de Doenças 10ª edição - CID10 C56 (Neoplasia maligna do ovário) com cruzamento por pacientes em tratamento quimioterápico no período determinado, na tentativa de se identificar todas as pacientes com diagnóstico de câncer de ovário e que, de fato, fizeram seu tratamento oncológico no serviço e, das quais, tínhamos todos os dados de sua trajetória. Foi discutido com a equipe de tecnologia da informação qual seria a melhor estratégia para identificar-se todos os casos novos de câncer de ovário por ano de interesse. Apesar do esforço, por limitações no Smart (sistema eletrônico de prontuário utilizado em nosso serviço), isso só foi possível no ano de 2021, quando se inicia a linha de cuidado em tumores ginecológicos e na qual possuímos uma monitorização dos casos novos e assertivamente a informação do número e de quais são os novos casos de câncer de ovário por ano. Dessa maneira, a amostragem foi realizada por conveniência.

No serviço, a equipe médica é especializada no atendimento de tumores ginecológicos, sendo que somente 3 médicos cuidaram de todas as pacientes incluídas no estudo. Há, portanto, uniformidade de condutas e de preenchimento dos prontuários. Os dados clínicos foram coletados dos registros em prontuário médico 100% eletrônico, certificado e protegido, através da plataforma REDCap e por coletador único (a investigadora principal). A duração da coleta foi de aproximadamente 6 meses.

Os critérios de inclusão foram: Idade > 18 anos e diagnóstico de câncer epitelial de ovário através da revisão do anatomopatológico que consta em prontuário médico. Os critérios de exclusão foram: Pacientes em que houve dúvida diagnóstica em exame de anatomia patológica, histologia não epitelial (células germinativas, cordão sexual ou estroma, metástase para ovário), número de consultas com a oncologia clínica inferior a 5 ou dados insuficientes, estabeleceu-se esse último critério em vista do objetivo do estudo de descrever a trajetória da paciente com câncer de ovário, e portanto, pacientes com somente 1 registro de consulta a quantidade de dados faltantes seria importante e não alcançaríamos o objetivo almejado.

Foram coletados os dados das seguintes variáveis: (i) idade ao diagnóstico, (ii) histórico familiar de câncer de mama ou ovário, (iii) presença de comorbidades, (iv) estágio conforme a

FIGO (Tabela 2) e (v) histologia (seroso de alto e baixo grau, endometrióide, células claras, mucinoso e histologia mista), (vi) classificação conforme a escala de avaliação de performance status desenvolvida pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Tabela 3). (vii) Classificação da cirurgia inicial: biópsia (para aquelas pacientes que não foram submetidas a citoredução em nenhum momento por comorbidades ou irrecutibilidade), citoredução primária ou citoredução de intervalo, (viii) classificação da citoredução de acordo com a doença residual: microscópica (completa), $\leq 10\text{mm}$ ou ótima sem especificação e $> 10\text{mm}$ (ix) avaliação do seguimento ou não dos preceitos oncológicos no procedimento cirúrgico (histerectomia total abdominal + salpingooforectomia bilateral + omentectomia + biópsias randômicas + lavado peritoneal), (x) citoredução realizada ou não por cirurgião oncológico. A classificação da doença residual foi obtida através da revisão das descrições cirúrgicas e prontuário eletrônico dos cirurgiões. Os dados da quimioterapia inicial também foram avaliados: (xi) neoadjuvante, adjuvante ou paliativa, (xii) duração, (xiii) esquema quimioterápico utilizado, (xiv) interrupção do tratamento por toxicidade. Caracterização da primeira recidiva: (xv) quanto ao tempo de recidiva por imagem de acordo com Response Evaluation Criteria in Tumores Sólidos (RECIST) 1.1 (Tabela 4, Tabela 5 e Tabela 6), (xvi) presença de sintomas e (xvii) avaliação se doença mensurável por imagem de acordo com o RECIST 1.1 (Tabela 4). Outros dados que foram coletados: (xviii) uso ou não do Bevacizumabe na estratégia terapêutica e, se aplicado, (xix) em qual cenário de tratamento e (xx) se houve reexposição a droga. (xxi) O uso ou não dos Inibidores da PARP na estratégia terapêutica, se aplicado, (xxii) em qual cenário de tratamento e (xxiii) qual droga utilizada. Por fim, se a paciente realizou teste para pesquisa de mutações (xxiv) somáticas e (xxv) germinativas dos genes BRCA, (xxvi) realização de painel de câncer hereditário e (xxvii) pesquisa da deficiência da recombinação homóloga e na presença desses testes quantas pacientes com (xxviii) mutação do BRCA germinativa e (xxix) somática, (xxx) outras mutações em genes não BRCA, (xxxi) presença de variantes de significado indeterminado e (xxxii) deficiência da recombinação homóloga. Foram coletadas a data do último seguimento (consulta ambulatorial ou visita hospitalar) e quando aplicado, data do óbito e (xxxiii) idade no óbito.

Tabela 3 - Escala de avaliação de performance status ECOG

0	Completamente ativo e sem restrições às atividades
1	Restrito às atividades físicas extenuantes, porém deambulando e apto para realizar atividades laborais leves
2	Incapaz de realizar atividades laborais, porém mantendo o seu autocuidado e permanecendo menos de 50% do tempo acamado ou em cadeira de rodas
3	Autocuidado limitado e confinado a cadeira de rodas ou leito mais de 50% do período em que permanece acordado
4	Impossível o autocuidado e totalmente confinado ao leito ou cadeira de rodas

Fonte: Oken M, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982; 5:649-655.

Tabela 4 - Critérios do RECIST 1.1

Lesões	Definição
Mensuráveis	Medida de maneira acurada em pelo menos 1 diâmetro Diâmetro mínimo de 10mm em tomografia computadorizada Linfonodos patológicos com medida do menor eixo ≥ 15 mm
Doença mensurável	Pelo menos 1 lesão mensurável
Lesão alvo	Pode-se utilizar até 5 lesões mensuráveis para inferir o volume tumoral, sendo no máximo 2 lesões por órgão
Imensuráveis	Lesões menores que 10mm
Lesões não alvo	Linfonodos patológicos com medida do menor eixo ≥ 10 e < 15 mm Carcinomatose meníngea Ascite Derrame pleural Derrame pericárdico Linfangite carcinomatosa

Fonte: Eisenhauer EA, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; 45: 228-47.

Tabela 5 - Critérios do RECIST 1.1 para avaliação de resposta das lesões alvo

Resposta completa (RC)	Desaparecimento de todas as lesões alvo
Resposta parcial (RP)	Redução de pelo menos 30% da soma dos diâmetros das lesões alvo
Progressão de doença (PD)	Aparecimento de novas lesões ou Aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das lesões alvo
Doença estável (DE)	Sem redução suficiente para caracterizar RP nem aumento suficiente para caracterizar PD

Fonte: Eisenhauer EA, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; 45: 228-47.

Tabela 6 - Critérios do RECIST 1.1 para avaliação de resposta das lesões não alvo (imensuráveis)

Resposta completa (RC)	Desaparecimento de todas as lesões não alvo, normalização do marcador tumoral, linfonodos com menor eixo < 10mm
Doença estável (DE)	Persistência das lesões imensuráveis ou manutenção do marcador tumoral em níveis aumentados
Progressão de doença (PD)	Inequívoca progressão das lesões imensuráveis

Fonte: Eisenhauer EA, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; 45: 228-47.

O tempo de início do tratamento (intervalo em dias entre a data de entrada do espécime para realização da anatomia patológica e data do primeiro tratamento oncológico) foi avaliado para aquelas pacientes submetidas a biópsia seguida de quimioterapia neoadjuvante ou para aquelas pacientes submetidas a cirurgia não oncológica e após nova abordagem cirúrgica para citorredução primária. As pacientes que apresentaram alteração do exame de imagem e/ou marcador CA125 e foram submetidas a citorredução primária não foram incluídas nessa análise, pois necessitaria da definição de qual exame complementar gerou a suspeita de neoplasia de ovário (seja ultrassom transvaginal, tomografia ou ressonância, ou mesmo data de coleta do CA125) como data inicial para o cálculo do tempo de início do tratamento seria totalmente arbitrária e reduzindo a confiabilidade do dado por apresentar variações entre as pacientes.

Além disso, foi discutido com o primeiro autor do estudo intitulado “O Panorama do Câncer Ginecológico no Brasil” em que foi feita essa análise de tempo para início de tratamento do câncer de ovário em instituições públicas, e o número de pacientes submetidas a citorredução primária é pequeno e portanto, não se estabeleceu critério para avaliação de tempo para início de tratamento nessas pacientes. Em vista do objetivo de comparar os dados dos dois estudos, estabelecidas as diferenças metodológicas e considerando sistema público versus privado, optado por excluir as pacientes submetidas a citorredução primária dessa análise.

O cálculo da frequência de pacientes submetidas a teste do BRCA foi realizado considerando-se o número de pacientes diagnosticadas versus o número de pacientes testadas para o BRCA (podendo ser qualquer teste do BRCA: germinativo ou somático ou combinação dos testes).

Definiu-se sobrevida global (SG) como intervalo entre a data do diagnóstico e data do óbito por qualquer causa e relacionou-se com os fatores prognósticos conhecidos: Estágio conforme a FIGO, ECOG, subtipo histológico e doença residual.

4.1 Análise estatística

A análise descritiva foi realizada por meio da determinação de frequências absolutas, relativas, médias, medianas e medidas de dispersão. O teste de Qui-quadrado, Qui-quadrado tendência ou teste exato de Fisher para variáveis qualitativas e Teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas. As curvas de Kaplan-Meier para análise de sobrevida e para a comparação das curvas o teste de Log-rank (análise univariada). O teste de Kruskal-Wallis para comparação da sobrevida de acordo com os fatores prognósticos quando a distribuição da amostra não é normal, quando distribuição normal empregamos o teste de análise de variância (ANOVA). O valor de $p < 0,05$ foi considerado com significância estatística. Os resultados foram apresentados através do hazard ratio (HR) e com intervalo de confiança de 95%. Utilizamos o pacote estatístico Prism versão 9.0.

4.2 Aspectos éticos

O trabalho foi realizado de acordo com os aspectos éticos orientados pela Resolução n.º 466/2012 sobre pesquisas envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde e submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Fundação Bahiana de Cardiologia sob o parecer CAAE 49532121.0.0000.5027. Foi solicitado a dispensa do termo de

consentimento livre e esclarecido, em situação de exceção, em vista de que se trata de um estudo somente descritivo, retrospectivo e em que grande parcela da população já foi a óbito. Todos os dados coletados dos prontuários foram tratados com estrita confidencialidade e privacidade.

5 RESULTADOS

596 pacientes com CID10 C56 foram tratadas em nossa instituição no período de 2005 a 2021. Foram excluídas 142 pacientes que apesar de registro como CID10 C56 não possuíam o diagnóstico de câncer de ovário, 52 pacientes com histologia não epitelial e 199 pacientes com número de consultas inferior a 5 ou com dados faltantes, sendo a amostra final de 146 pacientes. Avaliamos a sobrevida global aos 60 meses, para tal análise incluímos 73 pacientes com seguimento de pelo menos 5 anos ou que morreram no intervalo de 5 anos, foram excluídas 49 pacientes que ainda não alcançaram 5 anos de seguimento e 24 pacientes em que houve perda de seguimento antes de completar 5 anos (Figura 1). Comparamos as características da amostra N=146 em relação a amostra que foi utilizada para os cálculos de SG em 5 anos N=73 com intuito de avaliar se é possível estender os resultados encontrados para toda a amostra.

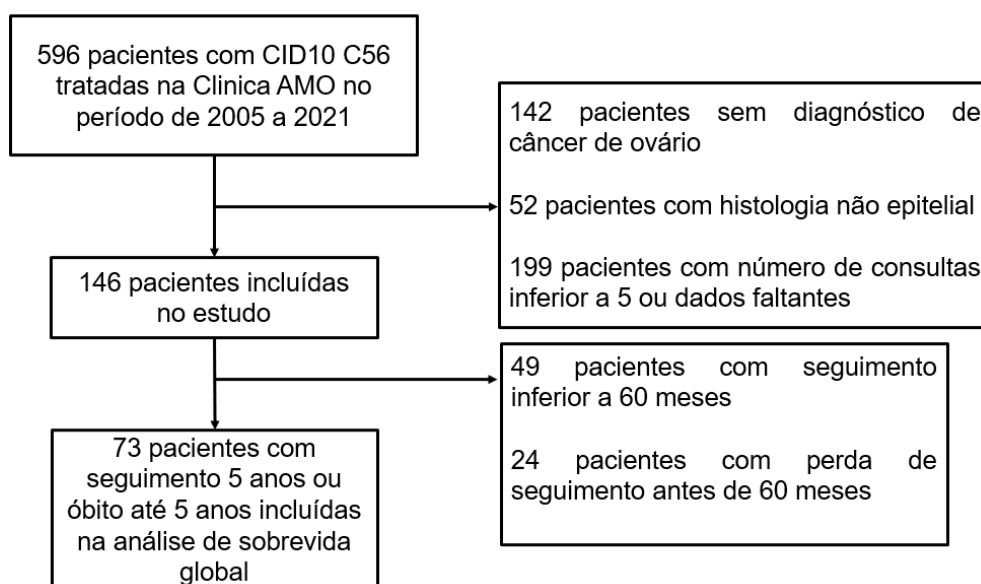


Figura 1 - Fluxograma das pacientes incluídas no estudo e análise de SG em 5 anos.

Fonte: Autora

A idade média ao diagnóstico para amostra total foi de 60,0 anos ($\pm 12,4$) e a idade média no óbito foi de 65,5 anos ($\pm 10,7$), 68,5% das pacientes apresentavam alguma comorbidade, 30,1 % possuíam história familiar de câncer de mama ou ovário (Figura 2 e Tabela 7). O estadiamento da FIGO era I em 20,5%, II em 12,3%, III em 46,7% e IV em 20,5% das pacientes, ou seja, 67,2% apresentavam doença avançada ao diagnóstico e 69,2% dos tumores eram carcinomas serosos de alto grau (Figura 3). A maioria das pacientes apresentam bom performance status, já que ECOG 0-1 correspondia a 93,2% e quanto ao procedimento cirúrgico, 14,4% das pacientes realizaram somente biópsia, 34,9% foram submetidas à

citoredução de intervalo e maioria delas 50,7% foram submetidas a citoredução primária. A citoredução completa foi alcançada em 65,7%, citoredução ótima em 14,4% e doença residual > 1cm somente em 5,5% das pacientes (Figura 4 e Tabela 8). A cirurgia seguiu os preceitos oncológicos em 93,6% das pacientes e 83,4% foram operadas por cirurgiões oncológicos (Tabela 8). Quando comparamos as duas populações amostra total versus amostra da análise de sobrevida não houve diferença na distribuição nessas características com $p > 0,05$. Avaliamos a quimioterapia de primeira linha em que a maioria das pacientes fez quimioterapia adjuvante ou paliativa (60,3%), ≥ 6 ciclos (82,6%), esquema Carboplatina AUC (área sobre a curva) 5 + Paclitaxel 175mg/m² a cada 21 dias (43,5%) (Tabela 9). O uso do Bevacizumabe ocorreu em 39% das pacientes, principalmente em primeira linha ou em cenário platina-sensível e 24,6% foram reexpostas à droga (Tabela 10). O uso de inibidores da PARP ocorreu em 15,1% das pacientes e especialmente em cenário platina-sensível (Tabela 11). Mais uma vez comparamos as duas populações (total versus análise de sobrevida) e não houve diferença na distribuição dessas características associadas ao tratamento das doentes. Por fim, 51,4% das pacientes recidivaram na população total versus 67,1% na população análise de sobrevida com p com significância estatística, essa foi a única característica que diferiu entre as duas populações, porém favorecendo a amostra total. É importante ressaltar que 24 pacientes foram excluídas da população análise por perda de seguimento antes de 60 meses o que podem impactar no número de pacientes recidivadas. As recidivas foram platina-sensíveis e assintomáticas na sua maioria (Tabela 12).

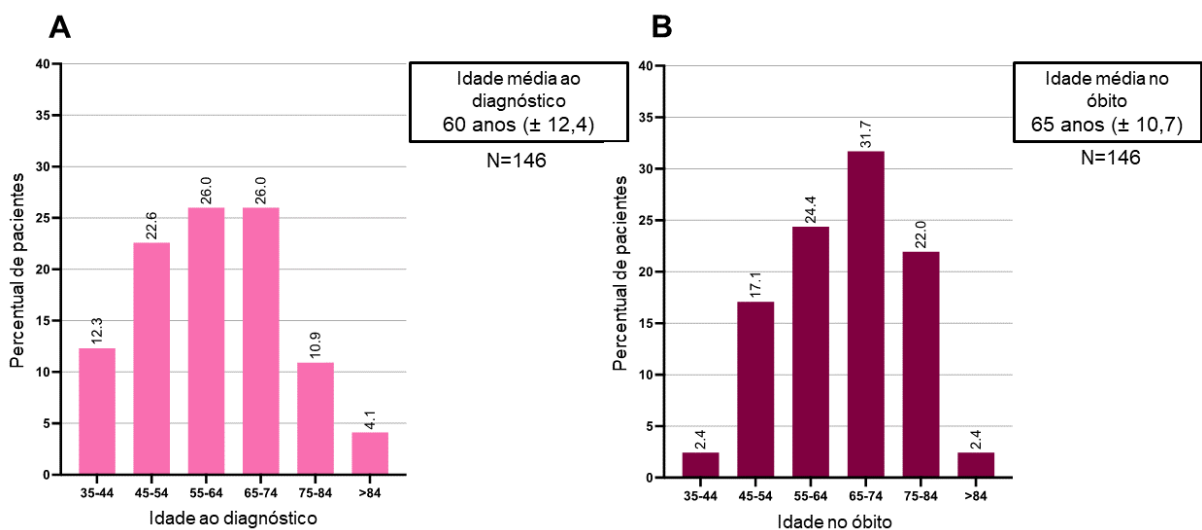


Figura 2 - Idade ao diagnóstico e no óbito
Fonte: Autora

Tabela 7 - Características das pacientes

Característica	Freq. (%)		<i>p</i>
	População total (N=146)	População análise (N=73)	
Idade ao diagnóstico			
Média (DP)	60,0 anos ($\pm 12,4$)	59,3 anos ($\pm 11,1$)	0,68 ^a
≤ 65 anos	94 (64,4)	53 (72,6)	0,22 ^b
> 65 anos	52 (35,6)	20 (27,4)	
Idade no óbito			
Média (DP)	65,5 anos ($\pm 10,7$)		
≤ 65 anos	23 (56,1)		
> 65 anos	18 (43,9)		
Comorbidades			
Sim	100 (68,5)	49 (67,1)	0,88 ^b
Não	46 (31,5)	24 (32,9)	
História familiar de câncer de mama ou ovário			
Sim	44 (30,1)	19 (26,0)	0,63 ^b
Não	102 (69,9)	54 (74,0)	

^a Teste qui-quadrado^b Teste exato de Fisher

Fonte: Autora

Tabela 8 - Características da cirurgia

Característica da cirurgia	Freq. (%)		<i>p</i> ^a
	População total (N=146)	População análise (N=73)	
Cirurgia			
Biópsia	21 (14,4)	9 (12,4)	
Citoredução primária	74 (50,7)	32 (43,8)	> 0.05
Citoredução de intervalo	51 (34,9)	32 (43,8)	
Preceitos oncológicos			
Sim	117 (93,6)	60 (93,7)	> 0.05
Não	8 (6,4)	4 (6,3)	
Cirurgião oncológico			
Sim	104 (83,2)	54 (84,4)	
Não	18 (14,4)	8 (12,5)	> 0.05
Sem dados	3 (2,4)	2 (3,1)	

^a Teste qui-quadrado^b Teste exato de Fisher

Fonte: Autora

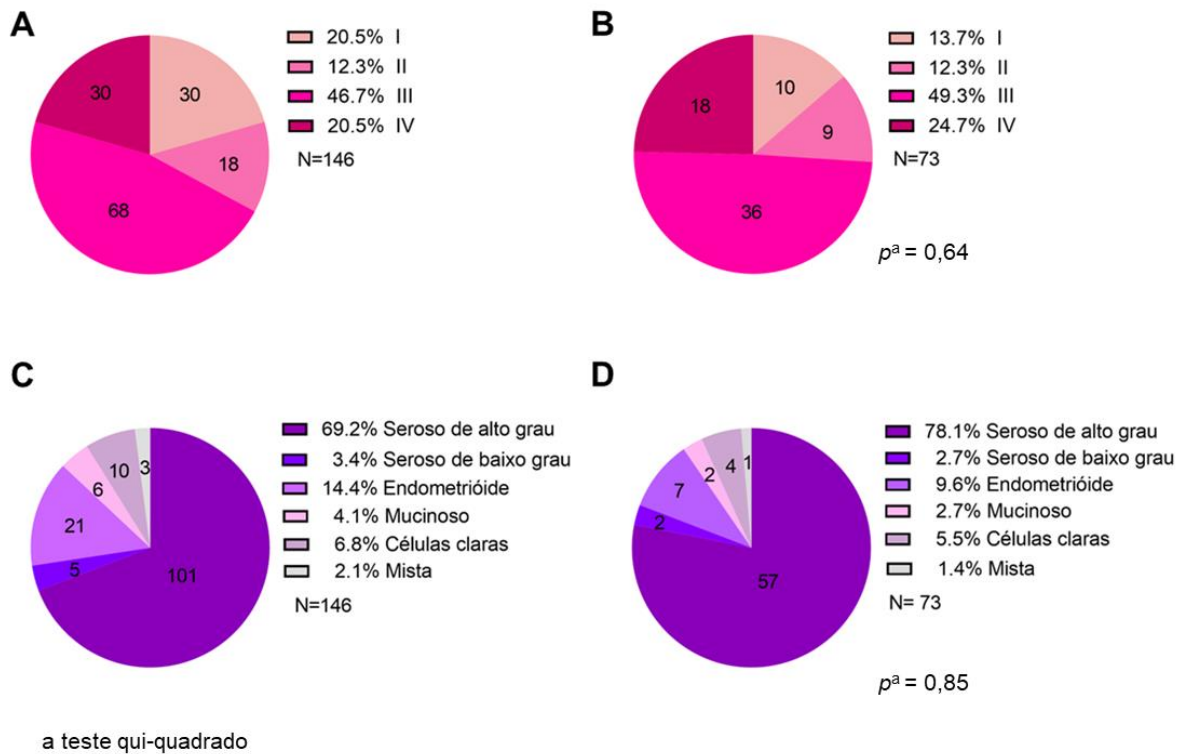


Figura 3 - Estadiamento conforme a FIGO e subtipos histológicos
 Fonte: Autora

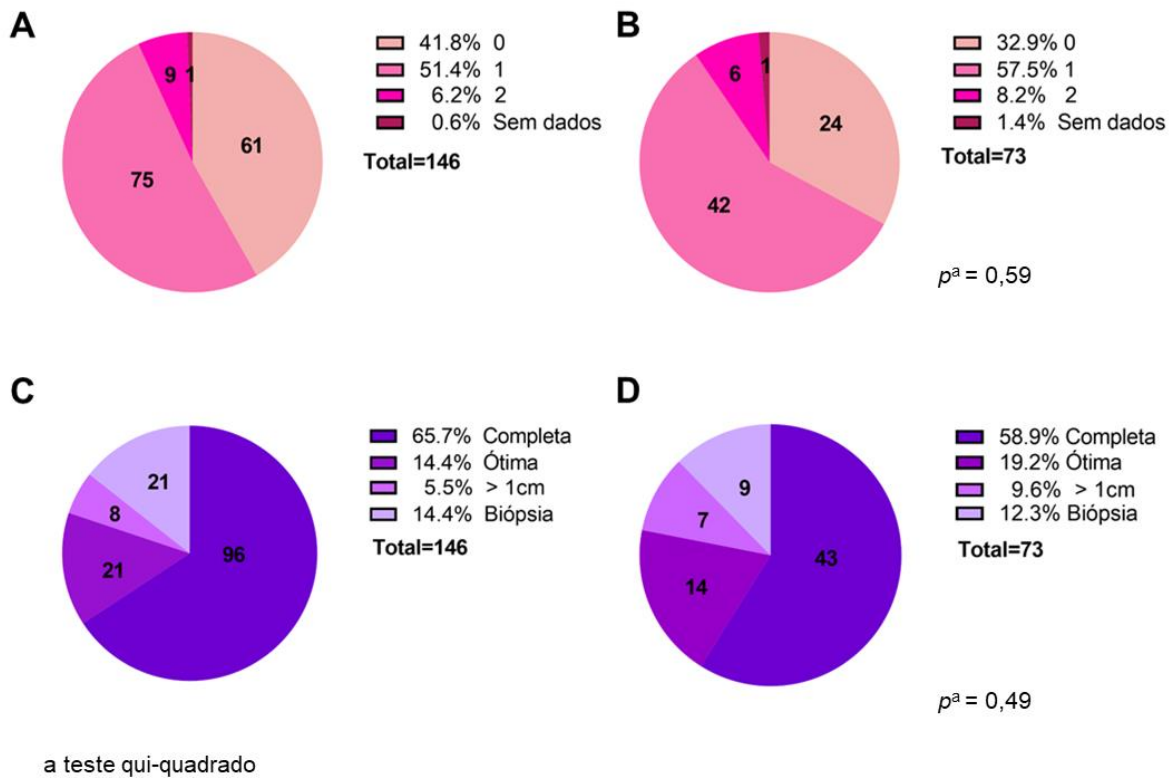


Figura 4 - Performance-status ECOG e doença residual
 Fonte: Autora

Tabela 9 - Quimioterapia de primeira linha

Quimioterapia em 1ª linha	Freq. (%)		p ^a
	População Total (N=146)	População análise (N=73)	
Não	15 (10,3)	4 (5,5)	> 0,05
Sim	131 (89,7)	69 (94,5)	
Neoadjuvante	59 (39,7)	32 (46,4)	> 0,05
3 ciclos antes da CX ^b	20 (38,5)	13 (40,6)	
4 ciclos antes da CX ^b	11 (21,1)	5 (15,7)	
5 ciclos antes da CX ^b	1 (1,9)	1 (3,1)	
6 ciclos antes da CX ^b	20 (38,5)	13 (40,6)	
Adjuvante ou paliativa	79 (60,3)	37 (53,6)	> 0,05
Carboplatina AUC 5 + Paclitaxel 175mg/m ² q 21d	57 (43,5)	16 (43,2)	
Carboplatina AUC2 + Paclitaxel 60mg/m ² semanal	10 (7,6)	2 (5,4)	
Carboplatina + Paclitaxel dose densa	43 (32,8)	13 (35,1)	
Carboplatina AUC 5 + Paclitaxel 175mg/m ² + Bevacizumabe q 21d	18 (13,7)	5 (13,5)	
Outros	3 (0,8)	1 (2,7)	
Número total de ciclos			>0,05
< 6 ciclos	12 (9,2)	6 (8,7)	
≥ 6 ciclos	114 (86,2)	62 (89,5)	
Sem dados	5 (3,8)	1 (1,4)	
Interrupção da quimioterapia antes de 6 ciclos por toxicidade			>0,05
Sim	7 (5,3)	2 (2,9)	
Não	123 (93,9)	67 (97,1)	
Sem dados	1 (0,8)	0 (0)	

^a Teste exato de Fisher

^b Cirurgia

Fonte: Autora

Tabela 10 - Uso de Bevacizumabe

Terapêutica empregada	Freq. (%)		P
	População total (N=146)	População análise (N=73)	
Bevacizumabe			
Sim	57 (39,0)	38 (52,1)	0,08 ^a
Não	89 (61,0)	35 (47,9)	
Cenário			
Primeira linha	18 (31,6)	10 (26,3)	0,82 ^b
Platina-sensível	18 (31,6)	12 (31,6)	
Platina-resistente	21 (36,8)	16 (42,1)	
Reexposição			
Sim	14 (24,6)	11 (28,9)	0,64 ^a
Não	43 (75,4)	27 (71,1)	

^a Teste exato de Fisher^b Teste qui-quadrado

Fonte: Autora

Tabela 11 - Uso de inibidores de PARP

Terapêutica empregada	Freq. (%)		p ^a
	População total (N=146)	População análise (N=73)	
Inibidores da PARP			
Sim	22 (15,1)	11 (15,1)	
Não	124 (84,9)	62 (84,9)	
Cenário			
Primeira linha	7 (31,8)	2 (18,2)	0.81
Platina-sensível	11(50,0)	6 (54,5)	
Platina-resistente	4 (18,2)	3 (27,3)	
Droga			
Olaparibe	20 (90,9)	11(100,0)	
Niraparibe	2 (9,1)	0 (0,0)	

^a Teste qui-quadrado

Fonte: Autora

Tabela 12 - Características da primeira recidiva

Primeira recidiva	Freq. %		<i>p</i> ^a
	População total (N=146)	População análise (N=73)	
Recidivadas	75 (51,4)	49 (67,1)	0,03
Platina-sensível	47 (62,7)	31 (63,3)	>0,99
Platina-resistente	25 (33,3)	17 (34,7)	
Sem dados	03 (4,0)	1 (2,0)	
Sintomática	28 (37,3)	24 (49,0)	0,18
Assintomática	42 (56,0)	21 (42,8)	
Sem dados	5 (6,7)	04 (8,2)	
Doença mensurável	50 (66,7)	29 (59,2)	0,53
Doença imensurável	19 (25,3)	15 (30,6)	
Sem dados	6 (8,0)	5 (10,2)	

^a Teste exato de Fisher

Fonte: Autora

5.1 Sobrevida global em 5 anos de acordo com os fatores prognósticos

Aos 60 meses de seguimento, 24 (32,9%) das pacientes apresentaram recidiva da doença e 26 (35,6%) pacientes haviam ido a óbito. A sobrevida global em 5 anos para amostra foi de 64,4% (Figura 5).

Na análise de SG em 5 anos de acordo com o estágio da FIGO, os estágios I e II foram representados juntos, já que não houve nenhum óbito nesses 2 grupos e comparou-se com estágios III e IV, não havendo diferença estatística em relação ao estágio III, porém com importante diferença em relação ao estágio IV (HR 0,07, CI 95%,0,02-0,2, $p = < 0,001$) (Figuras 5 e 6). Também se comparou estágio III e IV havendo diferença estatística (HR 0,32, CI 95%,0,13-0,78, $p=0,002$), porém de menor magnitude (Figura 7). A SG em 5 anos para os estágios I e II, III e IV foram, respectivamente, 100%, 63,7% e 27,9% (Figura 5).

Na análise de SG em 5 anos de acordo com o ECOG houve diferença entre o ECOG 0 e ECOG 1 (HR 0,22, CI 95%, 0,13 – 0,72, $p= 0,007$). Quando comparados com ECOG 2 não

houve diferença com significância estatística. A SG em 5 anos para o ECOG 0,1 e 2 foram, respectivamente, 87,5%, 52,4% e 50% (Figuras 8 e 9).

Na análise de SG em 5 anos de acordo com o subtipo histológico não houve diferença entre as curvas de sobrevida $p = 0,481$, 78,1 % dos pacientes com diagnóstico de carcinoma seroso de alto grau, 23 óbitos nessa população no seguimento de 60 meses culminando em SG em 5 anos de 59,6% (Figura 10).

Na análise de SG em 5 anos de acordo com a doença residual também não houve diferença entre as curvas de sobrevida $p = 0,098$. A SG em 5 anos para citorredução completa, ótima e $> 1\text{cm}$ foram, respectivamente, 76,7%, 71,4% e 42,8% (Figura 11).

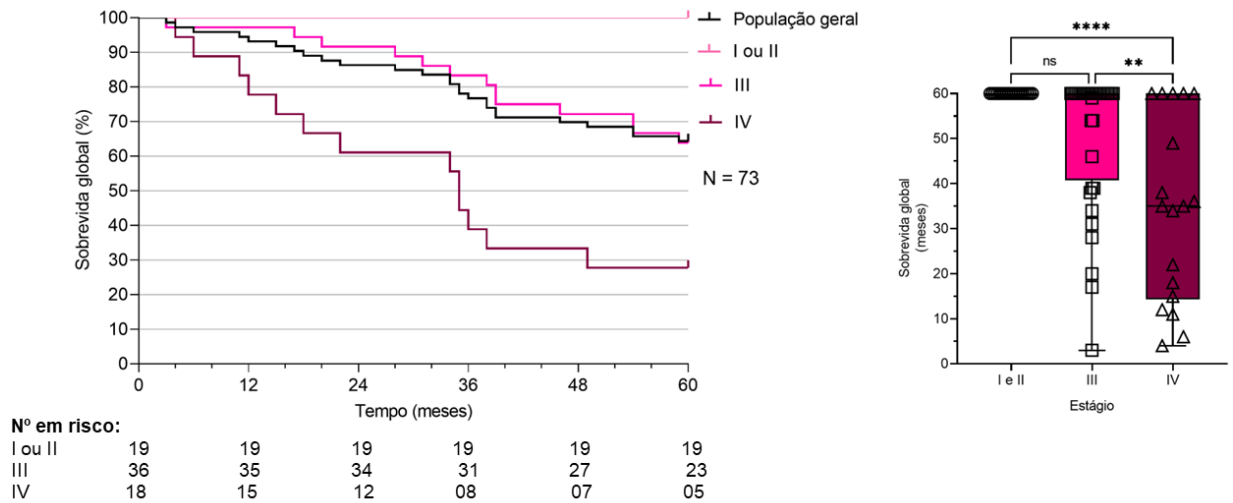


Figura 5 - SG 5 anos conforme o estágio ao diagnóstico
Fonte: Autora

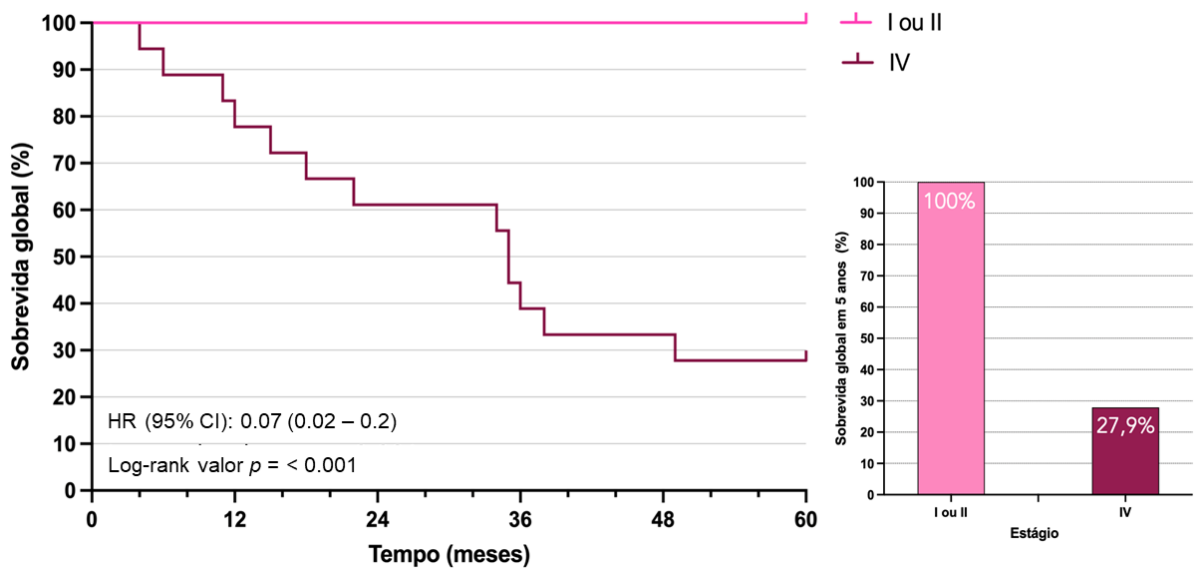


Figura 6 - SG 5 anos conforme o estágio ao diagnóstico I ou II vs IV
Fonte: Autora

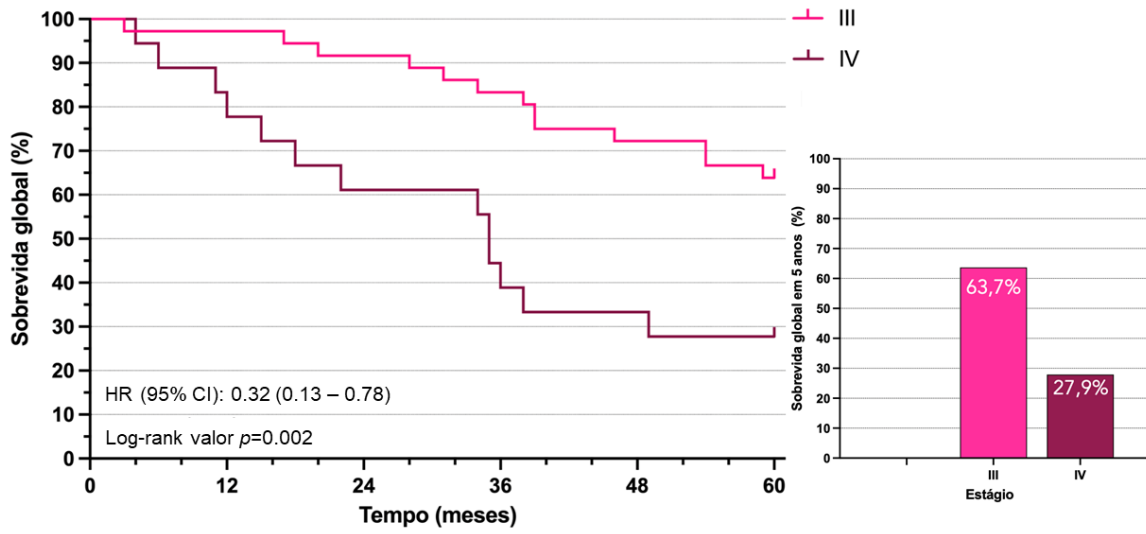


Figura 7 - SG 5 anos conforme o estágio ao diagnóstico III vs IV
Fonte: Autora

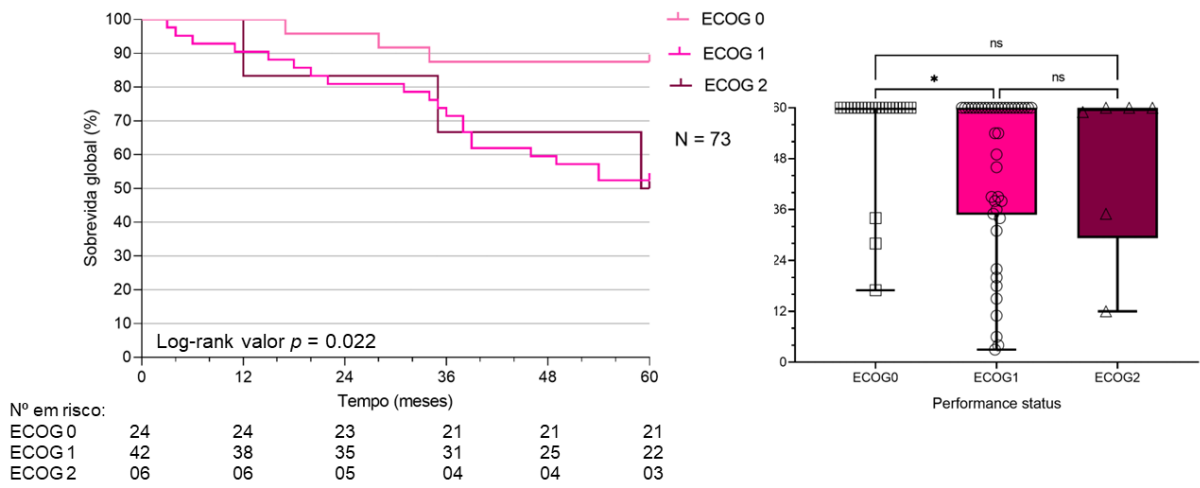


Figura 8 - SG em 5 anos conforme o ECOG
Fonte: Autora

Nº em risco:	Tempo (meses)					
	0	12	24	36	48	60
ECOG 0	24	24	23	21	21	21
ECOG 1	42	38	35	31	25	22
ECOG 2	06	06	05	04	04	03

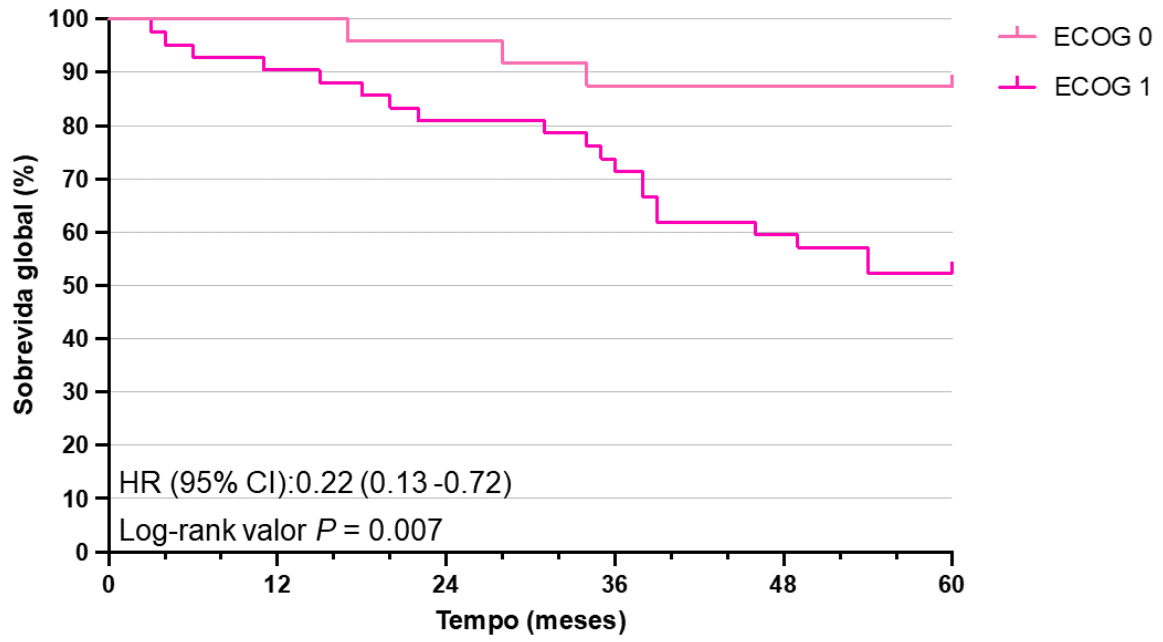


Figura 9 - SG em 5 anos conforme o ECOG 0 vs I
Fonte: Autora

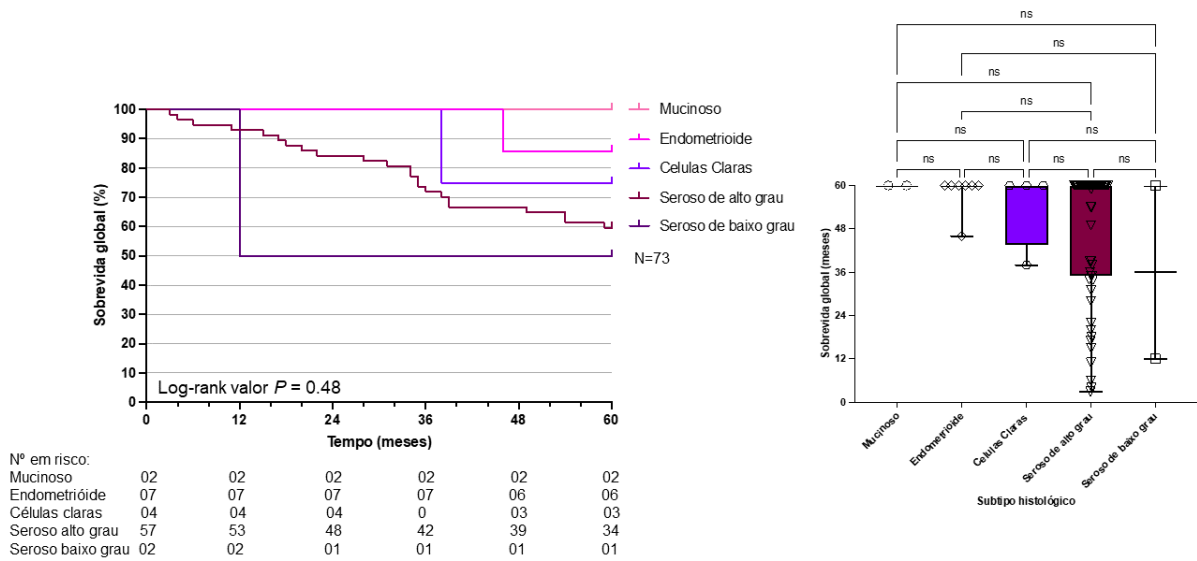


Figura 10 - SG em 5 anos subtipo histológico
Fonte: Autora

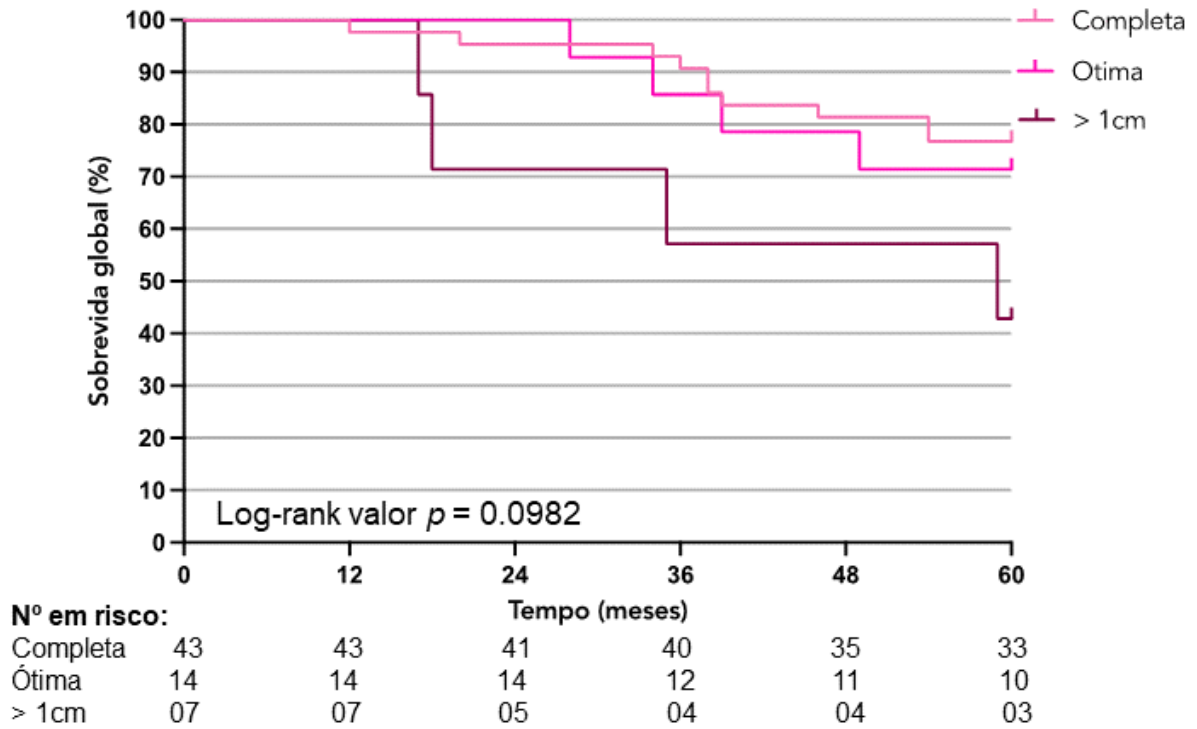


Figura 11 -SG em 5 anos de conforme a doença residual

Fonte: Autora

5.2 Tempo para início do tratamento

Na análise de tempo para início de tratamento, considerando que não relacionamos essa variável à sobrevida, excluiu-se da amostra total $N = 146$ as pacientes submetidas a citorredução primária, e, portanto, nessa análise o $N = 84$ (Figura 12).

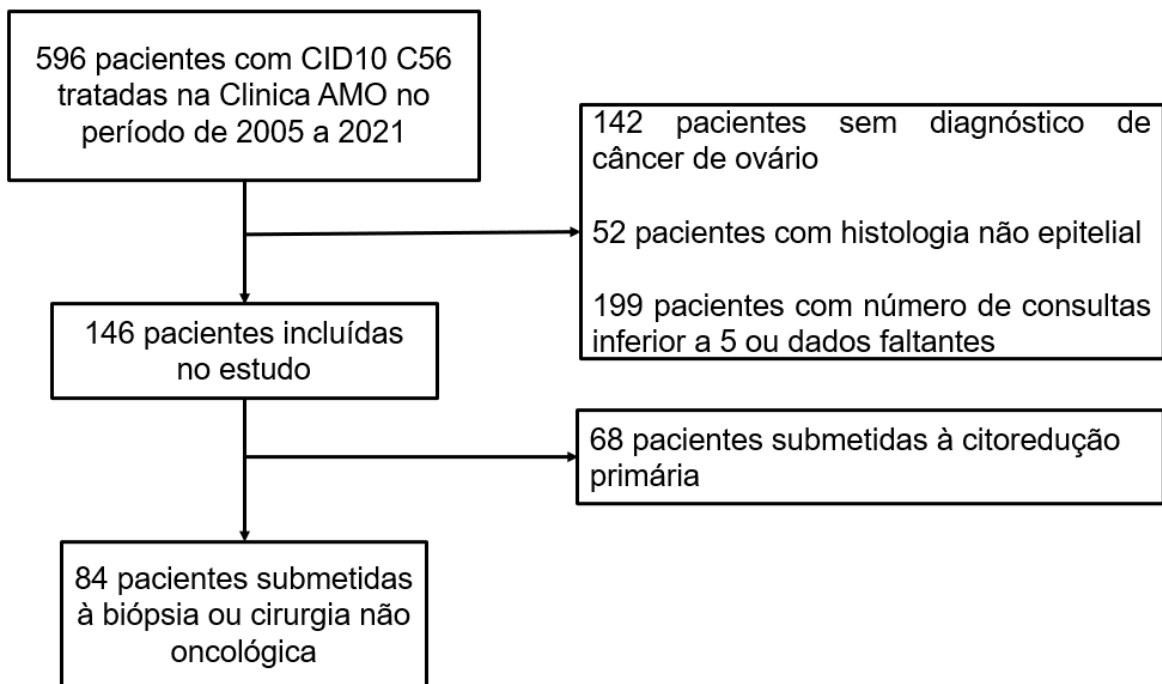


Figura 12 - Fluxograma das pacientes incluídas na análise de tempo de início de tratamento

Fonte: Autora

A mediana de tempo para início do tratamento, independente do tratamento quimioterapia neoadjuvante ou citoredução primária, foi de 26,5 dias (19,0-41,0). Quando avaliamos somente as pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante a mediana é de 25 dias (18,0 - 40,0). Já quando avaliamos somente as pacientes submetidas à cirurgia é de 37 dias (19,0 - 78,0), apesar da diferença numérica não houve diferença estatística entre iniciar o tratamento por cirurgia ou quimioterapia $p=0,13.88,1\%$ das pacientes iniciaram o tratamento antes de 60 dias, sendo que a maioria 77,4% delas realizou quimioterapia neoadjuvante (Figura 13).

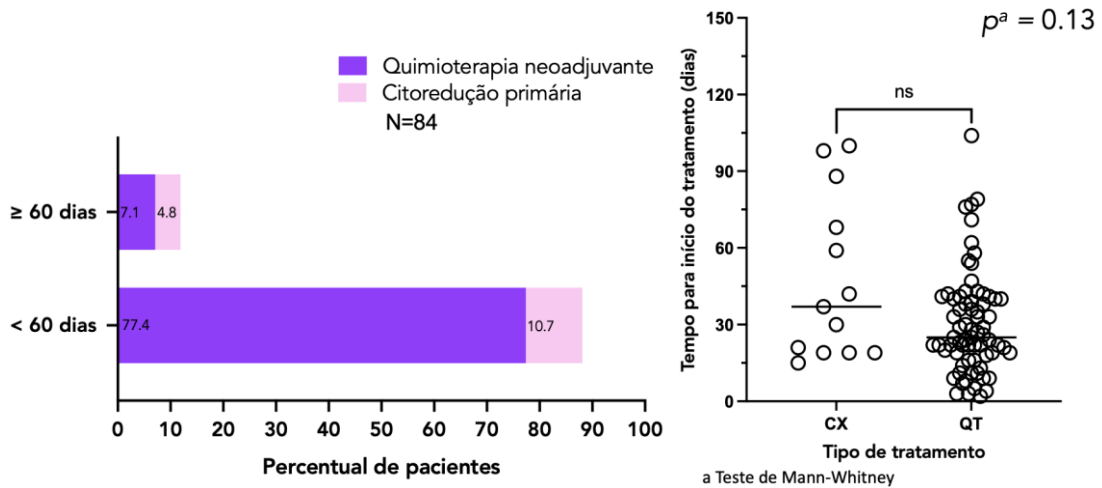


Figura 13 - Tempo para início do tratamento
Fonte: Autora

5.3 Testagem do BRCA

Considerando o período de 2005 a 2021 e amostra total N = 146, 54,1% das pacientes realizaram algum teste do BRCA. Quando avaliamos a frequência de testes para BRCA em valor relativo e absoluto a partir de 2010 (excluiu-se dessa análise os anos de 2005 a 2009 devido ao N=7) e analisamos pelo teste qui-quadrado tendência $p = 0,03$ vimos o aumento do número de pacientes testadas ao longo dos anos com significância estatística, chegando a 90% em 2021(Figura 13). Considerando as 79 pacientes testadas cerca de 24% eram mutadas para o BRCA1/2 (Tabela 13 e 14).

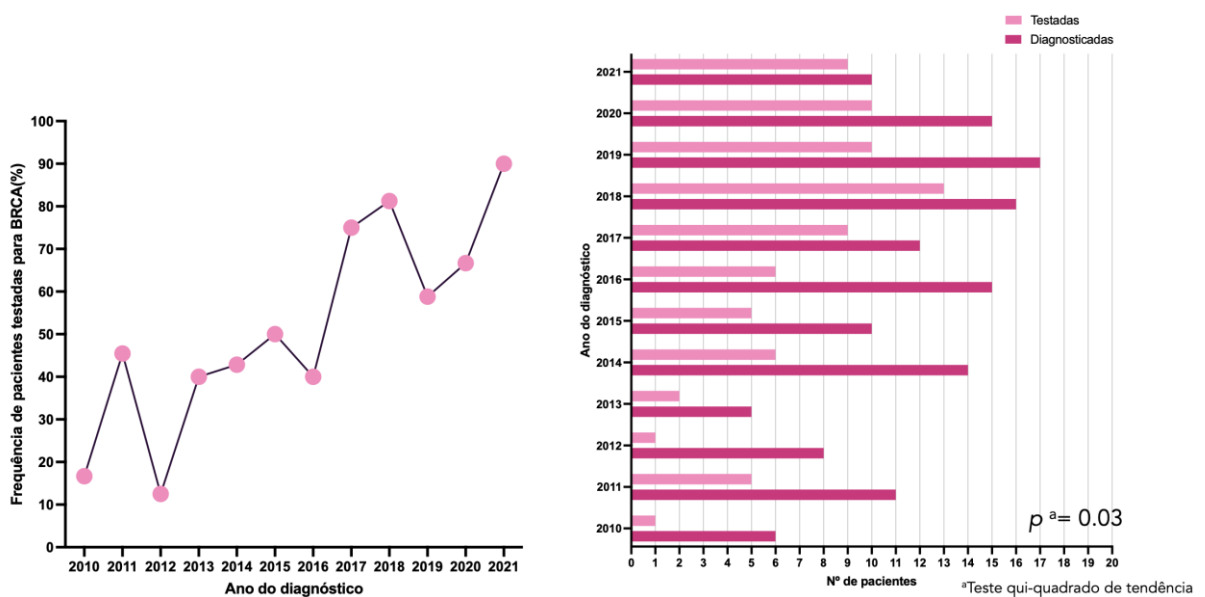


Figura 14 - Testagem para BRCA
Fonte: Autora

Tabela 13 - Testagem genética

Testagem genética	Freq (%)
Sim	79 (54,1)
Não	67(45,9)
Teste BRCA germinativo	42(53,2)
Teste BRCA germinativo e somático	4 (5,1)
Painel de câncer hereditário (PCH)	24 (30,4)
Teste de deficiência da recombinação homóloga (DRH)	5 (6,3)
PCH + BRCA somático	1(1,3)
PCH + DRH	3 (3,8)

Fonte: Autora

Tabela 14 - Mutações e deficiência da recombinação homóloga (DRH)

Mutações e DRH	Freq %
Sim *	45,6 (32)
Não	54,4 (46)
Sem dados	1,2 (1)
Mutações germinativas BRCA 1/2	22,8 (18)
Mutações somáticas BRCA 1/2	1,3 (2)
Outras mutações patogênicas	7,6 (6)
Variantes de significado indeterminado (VUS)	7,6 (7)
Deficiência da recombinação homóloga	5,1 (4)

* 1 paciente com mutação somática do BRCA + DRH

* 1 paciente com VUS + DRH

* 1 paciente com outras mutações + DRH

* 1 paciente com mutação no BRCA + VUS

* 1 paciente com mutação BRCA germinativa + somática

Fonte: Autora

6 DISCUSSÃO

6.1 Idade ao diagnóstico e no óbito

Em nosso centro a idade média ao diagnóstico foi de 60,0 anos ($\pm 12,4$) e com 26% dos casos diagnosticados tanto na faixa etária entre 55-64 anos quanto 65-74 anos. Avaliando-se os dados populacionais americanos SEER22 2016 - 2020, a idade mediana ao diagnóstico do câncer de ovário foi de 63 anos, sendo mais frequentemente diagnosticado entre os 55 e 64 anos (24,5% dos casos) e na faixa etária entre 65-74 anos (24,1% dos casos). Quando consideramos os dados populacionais do Reino Unido no período de 2016 a 2018 também são semelhantes, sendo o pico do diagnóstico discretamente maior na faixa etária de 70-74 anos (National Cancer Registration and Analysis Service, 2021; ISD Scotland, 202; Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit, 2021; Northern Ireland Cancer Registry on request, 2020). O estudo brasileiro com 45,758 mulheres com câncer de ovário tratadas no sistema público de saúde, a média de idade ao diagnóstico foi de 53,3 ($\pm 16,3$) anos, porém foram consideradas todas as histologias não somente as pacientes com histologia epitelial o que pode justificar essa diferença. Em nossa amostra, a idade média no óbito foi de 65,5 ($\pm 10,7$) anos com o maior percentual óbitos (31,7%) ocorrendo na faixa etária de 65 a 74 anos. O SEER 22 2016 – 2020 demonstra a idade mediana no óbito de 70 anos, com maior parte das mortes ocorrendo entre os 65-74 anos (29,1%). Os dados do Reino Unido demonstram o maior percentual de óbitos ocorrendo na faixa etária de 70 a 74 anos, ou seja, nossos dados são semelhantes aos internacionais (National Cancer Registration and Analysis Service, 2021; ISD Scotland, 202; Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit, 2021; Northern Ireland Cancer Registry on request, 2020).

6.2 SG 5 anos conforme estágio e ECOG

A SG em 5 anos (independente dos fatores prognósticos) para toda a amostra foi de 64,4%, enquanto nos dados populacionais do SEER 2000-2019 a sobrevida relativa em 5 anos foi de 47.8% (Seer, 2022).

Em nosso centro, a SG em 5 anos de acordo com os estágios I e II, III e IV foram, respectivamente, 100%, 63,7% e 27,9%. Os dados populacionais americanos SEER 2013-2019 trazem os valores de sobrevida de acordo com o estágio via classificação pelo sistema sumário. Os valores de sobrevida relativa em 5 anos para doença localizada, regional e a distância são

de 92,4%, 72,9% e 31,5%, respectivamente (Seer, 2022). Não é possível fazer uma comparação exata em vista das diferentes classificações, porém pode sugerir dados semelhantes entre a doença localizada e estágios I e II (92,4% vs 100%) e doença à distância e estágio IV (31,5% vs 27,9%). Os dados populacionais da Inglaterra considerando pacientes diagnosticadas entre os anos de 2013 e 2017, considerando a classificação conforme o sistema de estadiamento FIGO, mostra sobrevida em 5 anos para estágios I, II, III e IV de 94,5%, 71,6%, 31,9% e 16%, respectivamente (Cancer Survival in England, 2021). Por fim, o AJCC 7ª edição traz os dados de sobrevida de pacientes americanas (National Cancer Database) acordo com estadiamento FIGO diagnosticadas no período de 1998 a 2002, com sobrevida em 5 anos para estágio I variando entre 87,6 e 81,1%, II variando entre 70,2% e 64,4%, estágio III variando entre 52 e 32,1% e IV 15,3% (Edge; Compton, 2010). Considerando as diferenças dos dados e que não é possível fazer uma comparação exata (dados populacionais, número de pacientes avaliadas, diferença dos sistemas de estadiamento, ano do diagnóstico), sugere-se que as pacientes com câncer de ovário estão sendo adequadamente conduzidas em nosso centro. Na análise univariada, houve diferença em sobrevida global em 5 anos com significância estatística entre os estadiamentos I e II versus IV e III versus IV. Quando comparamos os estágios I e II versus III não houve diferença com significância estatística, porém, provavelmente, pelo pequeno número de eventos no tempo de seguimento de 60 meses. Os estudos mostram em análises univariadas e multivariadas, tanto em sobrevida global como sobrevida livre de progressão, o estágio como fator prognóstico independente (Bois *et al.*, 2009; Teramukai *et al.*, 2007; Winter *et al.*, 2007).

A SG em 5 anos de acordo com performance-status (PS) através da classificação ECOG 0, 1 e 2 foram de 87,5%, 52,4% e 50%, respectivamente. Dados de uma revisão retrospectiva de 728 pacientes com câncer epitelial de ovário, estágios III e IV, tratadas em 24 centros no Japão, ou seja, também dados de mundo real, mostrou SG em 5 anos para o ECOG 0, 1, 2, 3 e 4 de 61%, 39%, 34%, 21% e 17%, respectivamente, com $p < 0,0001$ (Teramukai *et al.*, 2007). Em nosso estudo, houve diferença com significância estatística entre ECOG 0 versus 1 HR (95% CI): 0,22 (0,13 - 0,72) $p = 0,007$. Não houve diferença na comparação entre 0 versus 2 e 1 versus 2, o que pode ser justificado pelo pequeno número de pacientes ECOG 2 (N=6). Na análise exploratória de 3 estudos prospectivos e multicêntricos (AGO-OVAR 3,5 e 7), 3126 pacientes com câncer de ovário e doença avançada, o ECOG 2 versus 0 e 1 mostrou-se como fator prognóstico em sobrevida global tanto na análise univariada HR (95%CI): 1,76 (1,54, 2,01) $p < 0,0001$ quanto multivariada HR (95% CI): 1,36 (1,18, 1,56) $p < 0,0001$ (Bois *et al.*, 2009). Por fim, em uma revisão de dados demográficos, patológicos, de tratamento e desfechos de 6

estudos clínicos, prospectivos e randomizados, com 1896 pacientes com diagnóstico de câncer epitelial de ovário, estágio III, demonstrou em análise multivariada que o PS é um preditor independente de sobrevida global: Gynecological Oncology Group (GOG) 1 versus 0 HR (95%CI): 1,18 (1,05, 1,33) $p < 0,005$ e GOG 2 versus 0 HR (95%CI): 1,45 (1,19,1,76) $p < 0,001$. A classificação de PS do GOG é muito semelhante ao ECOG.(Winter *et al.*, 2007).

Quando avaliamos a SG em 5 anos de acordo com o subtipo histológico e doença residual não houve diferença estatística na comparação das curvas, o que provavelmente está relacionado a pequena amostra e ao tempo de seguimento, uma vez que esses são fatores prognósticos conhecidos, especialmente a doença residual sendo o fator prognóstico mais importante e modificável pelo tratamento.(Bois *et al.*, 2009; Winter *et al.*, 2007).

6.3 Tempo para início do tratamento

A lei brasileira número 12.732 de 22 novembro de 2012 dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com câncer e estabelece o prazo para o seu início. O paciente com neoplasia maligna tem o direito de se submeter ao primeiro tratamento no Sistema Único de Saúde no prazo de até 60 dias contados a partir do dia em que foi firmado o diagnóstico em laudo anatomopatológico ou em prazo menor conforme a necessidade terapêutica registrada em prontuário único. Em nosso serviço, a mediana para início do tratamento oncológico foi de 26,5 dias (19,0-41,0) e quase a totalidade delas 88,1% iniciaram o tratamento em prazo menor que 60 dias. Nosso centro é privado e possui a linha de cuidados em tumores ginecológicos o que provavelmente contribuiu para os bons resultados. Um estudo brasileiro avaliando 45,758 mulheres com diagnóstico de câncer de ovário tratadas no SUS mostrou que 73% iniciaram o tratamento oncológico em tempo inferior a 60 dias como previsto em lei.

6.4 Testagem para o BRCA

Cerca de 15% das pacientes com câncer epitelial de ovário possuem mutação germinativa patogênica do BRCA (Walsh *et al.*, 2011). A avaliação do status do BRCA da paciente índice têm 3 importantes benefícios:1) terapêutico, devido a nova família de drogas orais os inibidores da PARP.2) prevenção, em vista das estratégias de redução de risco para membros da família não afetados pela doença, porém que carregam a mutação.3) financeiro, para a paciente, família e sistema de saúde, uma vez que, a prevenção é mais custo efetiva do que o tratamento oncológico (Hoskins; Gotlieb, 2017).

Diversos estudos demonstram a importância terapêutica do uso dos inibidores da PARP nas pacientes com mutação do BRCA e/ou deficiência da recombinação homóloga (Coleman *et al.*, 2019; González-Martín *et al.*, 2019; Moore *et al.*, 2018; Ray-Coquard *et al.*, 2019). Especialmente os dados do seguimento de 7 anos do SOLO1, demonstra que as pacientes que fizeram uso do Olaparibe na manutenção em primeira linha alcançaram remissão da doença a longo prazo e podemos falar, até mesmo, em cura dessas doentes (algo inimaginável anteriormente). Caso não tivessem sido testadas para o BRCA e feito o uso do inibidor da PARP não desfrutariam desse benefício.

A detecção precoce do câncer de ovário via exames de rastreamento não se mostrou ser efetiva, a cirurgia de redução de risco é a única estratégia viável e eficaz. (Hoskins; Gotlieb, 2017). Uma paciente com mutação do BRCA 1 o risco de desenvolver câncer de ovário ao longo de sua vida é de 35 a 60% e com mutação do BRCA 2 é de 15 a 25% (King *et al.*, 2003; Mavaddat *et al.*, 2013) A cirurgia de redução de risco (salpingooforectomia bilateral entre os 35-40 anos) para essas pacientes, pode potencialmente prevenir 90% dos tumores de ovário (Marchetti *et al.*, 2014).

Estudo canadense demonstrou um potencial de redução de custo de 11 milhões de dólares por ano realizando-se a testagem do BRCA e por consequência a cirurgia redutora de risco em detrimento ao tratamento oncológico (custo da prevenção \$30000/ paciente versus \$150000/ paciente para tratamento) (Hoskins; Gotlieb, 2017). De acordo com o modelo de Markov, o teste do BRCA população baseado é considerado como economia de custo em países de renda superior e custo-efetivo em países de renda média-alta como o Brasil da perspectiva da sociedade. Do ponto de vista das fontes pagadoras, o teste do BRCA é altamente custo-efetivo em países de renda superior e custo-efetivo em países de renda média-alta. Em países de renda média-baixa, ainda não se provou o benefício do teste do BRCA tanto da perspectiva da sociedade quanto das fontes pagadoras (Manchanda *et al.*, 2020).

Apesar de todos esses benefícios a taxa de encaminhamento para aconselhamento genético e realização do teste do BRCA em estudos em serviços de saúde específicos e populacionais entre os anos de 1997 e 2013 varia de 10 a 30% (Bell K *et al.*, 2013; demsky *et al.*, 2013; George *et al.*, 2016; Mcgee *et al.*, 2017; Metcalfe *et al.*, 2009; Meyer *et al.*, 2010; Petzel *et al.*, 2014; Powell *et al.*, 2013; Ricci *et al.*, 2015). Estudos entre 2010 e 2015 mostraram taxas mais altas entre 77% a 100%, porém com a implementação de ações específicas para o aumento dos testes (solicitações dos testes pelos oncologistas e enfermeiras do capítulo bem como agendamento reflexo de consulta com geneticista no momento do diagnóstico) (George *et al.*, 2016; Mcgee *et al.*, 2017). Em estudo populacional em Ontario/Canada, em que o sistema

de saúde é público e o teste é universalmente disponível, mostrou que menos de 20% das mulheres com câncer epitelial de ovário foram referenciadas para aconselhamento genético/ teste do BRCA, mostrando que o problema não é somente custo (Mcgee *et al.*, 2017; Metcalfe *et al.*, 2009). Em nosso estudo considerando todas as pacientes no período de 2005 a 2021, 54,1 % delas realizaram algum teste do BRCA. Quando avaliamos os anos de 2013 e 2014 a frequência do teste foi de 40% e 42,8%, respectivamente. Os dados populacionais americanos e de um centro específico nos EUA nesse período mostram frequências em torno de 30%. Apesar da frequência da testagem não ser a ideal, nossas frequências nesse período são comparáveis aos dados internacionais, demonstrando que oferecemos o melhor manejo para as pacientes com câncer de ovário mesmo antes da implicação terapêutica dos inibidores da PARP que se iniciou no Brasil em 2018 (Kurian *et al.*, 2019; Ricci *et al.*, 2015).

As barreiras para a testagem genética podem ser agrupadas: questões do processo, questões do médico e questões do paciente. Quanto ao processo para a testagem do BRCA, os protocolos recomendam quais pacientes devem ser testadas, porém não colocam como fazê-lo. As barreiras encontradas no processo incluem: o acesso em vista do custo tanto do teste quanto do aconselhamento genético, disponibilidade da tecnologia e distância geográfica. As barreiras relacionadas ao médico são: a falta de atualização de acordo com os protocolos atuais e falta de acesso ao geneticista para referenciamento das pacientes. E por fim, as questões relacionadas aos pacientes: a falta de informação da importância do teste e suas implicações tanto na prevenção quanto no tratamento, medo da discriminação genética, ansiedade e fatores psicológicos e impacto na dinâmica familiar (Bellcross *et al.*, 2015; Hoskins; Schrader; Berkopec, 2016). No entanto, as questões relacionadas aos pacientes parecem ter menor impacto, desde que orientados, os estudos mostram que a maioria dos pacientes consente em realizar o teste. O aumento dos testes somáticos aconteceu com a implicação terapêutica da mutação do BRCA/ deficiência da recombinação homóloga. O teste somático, como benefício adicional, pode identificar mulheres com mutações germinativas e reduzir a carga de trabalho das equipes de aconselhamento genético, apesar do maior custo do teste somático e ainda em padronização (Goh *et al.*, 2022; Hennessy *et al.*, 2010; Hoskins; Gotlieb, 2017; Koczkowska *et al.*, 2016; Mafficini *et al.*, 2016; Weren *et al.*, 2017). Na realidade do nosso centro as barreiras estão centradas no processo, há dificuldade no referenciamento para o geneticista em vista do custo, falta de cobertura do plano de saúde e apesar da tecnologia estar disponível encontra-se barreiras com a fonte pagadora para custear os exames. A indústria farmacêutica está subsidiando o teste somático e isso com certeza contribuiu para o aumento de testes chegando a 90% em 2021 (somente uma paciente não foi testada tratava-se de doença inicial e portanto

sem implicação terapêutica do teste somático). Quando consideramos os anos de 2010 a 2021 houve aumento do número de pacientes testadas com significância estatística com $p = 0,03$. Educação médica não é uma barreira em nosso centro, os médicos oncologistas estão subdivididos em capítulos mantendo-se atualizados, uma vez disponível o teste eles são sempre solicitados e os pacientes desde que orientados não se opõem a realização do teste. Por fim, a realidade do nosso centro é do sistema privado de saúde no Brasil, a maioria da população 70% é usuária do sistema público em que as barreiras do processo são ainda mais importantes, estando o teste disponível somente em alguns centros acadêmicos (Ashton-Prolla *et al.*, 2015).

7 CONCLUSÃO

Essa é uma avaliação retrospectiva de uma instituição única mais completa encontrada na literatura nacional, descrevendo a trajetória da paciente com câncer de ovário de acordo com aspectos clínicos-patológicos-genéticos. O intervalo de tempo inferior para início de tratamento no serviço privado denota maior efetividade do tratamento do câncer do ovário, sugerindo ser superior ao do serviço público com base em estudo publicado. O dado da frequência das pacientes testadas para BRCA em detrimento às diagnosticadas com câncer de ovário ao longo dos anos em um centro oncológico privado brasileiro é inédito e nos conduz para discussão de como melhorar o aconselhamento genético/ testagem do BRCA em vista de que quase 50% das pacientes da amostra não realizaram o teste e, portanto, oportunidades terapêuticas e de prevenção foram perdidas. Felizmente, a curva aos longo dos anos demonstra incremento na frequência de pacientes testadas com significância estatística, sendo 90% delas testadas no ano de 2021. Na análise univariada, estágio avançado conforme a FIGO e pacientes sintomáticas (ECOG 1) associaram-se a piores desfechos de sobrevida global.

Contudo, o estudo possui limitações trata-se de uma série retrospectiva, de uma instituição única, tempo de seguimento foi de 60 meses, pequeno número de eventos em algumas análises e em que houve a falta em prontuário de dados epidemiológicos como renda, escolaridade e raça. Dentre os pontos fortes, destaca-se único coletador de dados, prontuários eletrônicos bem preenchidos e com perda mínima de dados, coleta abrangente (múltiplas variáveis) e manejo dos pacientes de acordo com os protocolos nacionais e internacionais bem como o seguimento multidisciplinar o que possibilita o cuidado integral do doente.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

Incentivo à realização da análise multivariada, seguimento prospectivo dessas pacientes com intuito de responder outras perguntas relacionadas ao câncer epitelial de ovário (incluindo dados epidemiológicos) e discussão quanto às barreiras no processo de aconselhamento genético/ testagem do BRCA tanto sistema privado como público.

REFERÊNCIAS

- ADAMSON, Blythe J. S. *et al.* Medicaid expansion impact on racial disparities in time to cancer treatment. vol. 37, no. 18_suppl, p. LBA1–LBA1, 5 Jun. 2019.
- AGHAJANIAN, Carol *et al.* OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 30, no. 17, p. 2039–2045, 10 Jun. 2012.
- ALETTI, Giovanni D. *et al.* Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. **Gynecologic oncology**, vol. 100, no. 1, p. 33–37, 2006.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Information and resources about for cancer: breast, colon, lung, prostate, skin. [s. d.]. Disponível em: <https://www.cancer.org/>. Acesso em: 22 Apr. 2023.
- ARMSTRONG, Deborah K. *et al.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. **The New England journal of medicine**, vol. 354, no. 1, p. 34–43, 5 Jan. 2006.
- ASHTON-PROLLA, Patrícia *et al.* Genomic analysis in the clinic: benefits and challenges for health care professionals and patients in Brazil. **Journal of community genetics**, vol. 6, no. 3, p. 275–283, 6 Jul. 2015.
- AXTELL, Allison E. *et al.* Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 25, no. 4, p. 384–389, 1 Feb. 2007.
- BAKRIN, N. *et al.* Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. **European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, vol. 39, no. 12, p. 1435–1443, Dec. 2013.
- BANERJEE, Susana *et al.* Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet. Oncology**, vol. 22, no. 12, p. 1721–1731, 1 Dec. 2021.
- BELL K *et al.* Genetic Counselling Referral Rates and Uptake of BRCA1 and BRCA2 Testing among Women Diagnosed with Serous Ovarian Cancer in a Tertiary Care Cancer Centre. 2013.
- BELLCROSS, Cecelia A. *et al.* Characteristics associated with genetic counseling referral and BRCA1/2 testing among women in a large integrated health system. **Genetics in Medicine**, vol. 17, no. 1, p. 43–50, 1 Jan. 2015.
- BOIS, Andreas Du *et al.* Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe

Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). **Cancer**, vol. 115, no. 6, p. 1234–1244, 15 Mar. 2009.

BOOKMAN, M. A. The addition of new drugs to standard therapy in the first-line treatment of ovarian cancer. **Annals of Oncology**, vol. 21, no. SUPPL. 7, p. vii211–vii217, 1 Oct. 2010.

BOYD, D. Barry. Integrative tumor board: recurrent breast cancer or new primary? Medical oncology. **Integrative cancer therapies**, vol. 2, no. 3, p. 270–272, 1 Sep. 2003.

BRISTOW, Robert E. *et al.* Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 20, no. 5, p. 1248–1259, 1 Mar. 2002.

BURGER, Robert A.; *et al.* Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. **The New England journal of medicine**, vol. 365, no. 26, p. 2473–2483, 29 Dec. 2011.

CHAN, Daniel L. *et al.* Cancer Management and Research ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/dcmr20> Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. **Cancer Management and Research**, vol. 2012, p. 413–422, 2012.

CHAN, John K. *et al.* The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. **Gynecologic oncology**, vol. 116, no. 3, p. 301–306, Mar. 2010.

CHAN, John K. *et al.* Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. **The New England journal of medicine**, vol. 374, no. 8, p. 738–748, 25 Feb. 2016.

CHANG, Suk Joon *et al.* Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. **Gynecologic oncology**, vol. 130, no. 3, p. 493–498, Sep. 2013.

CLAMP, Andrew R. *et al.* Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIIG phase 3 randomised controlled trial. **Lancet (London, England)**, vol. 394, no. 10214, p. 2084–2095, 7 Dec. 2019.

COCCOLINI, F *et al.* Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. systematic review and meta-analysis. **European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, vol. 41, no. 7, p. 911–919, 1 Jul. 2015.

COLOMBO, Pierre Emmanuel *et al.* Sensitivity and resistance to treatment in the primary management of epithelial ovarian cancer. **Critical reviews in oncology/hematology**, vol. 89, no. 2, p. 207–216, Feb. 2014.

COTRIM, Deborah Porto *et al.* Prevalence of BRCA1 and BRCA2 pathogenic and likely pathogenic variants in non-selected ovarian carcinoma patients in Brazil. **BMC Cancer**, vol. 19, no. 1, p. 1–9, 3 Jan. 2019.

DEMSKY, R. *et al.* Keeping it simple: genetics referrals for all invasive serous ovarian cancers. **Gynecologic oncology**, vol. 130, no. 2, p. 329–333, Aug. 2013.

DENICTOLIS, Michele *et al.* Benign, borderline, and well-differentiated malignant intestinal mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and nuclear quantitative study of 57 cases. **International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists**, vol. 13, no. 1, p. 10–21, 1994.

DEVLIN, Sean M. *et al.* Identification of ovarian cancer symptoms in health insurance claims data. **Journal of women's health (2002)**, vol. 19, no. 3, p. 381–389, 1 Mar. 2010.

DISILVESTRO, Paul *et al.* Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a brca mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 41, no. 3, p. 609–617, 20 Jan. 2023.

DIZON, Don S. *et al.* Ovarian Cancer Associated with Testosterone Supplementation in a Female-to-Male Transsexual Patient. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, vol. 62, no. 4, p. 226–228, Nov. 2006.

EDGE, Stephen B.; COMPTON, Carolyn C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. **Annals of surgical oncology**, vol. 17, no. 6, p. 1471–1474, Jun. 2010.

Eisenhauer E. A, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). **European Journal of Cancer**. Vol. 45, 228-47. 2009.

ELATTAR, Ahmed *et al.* Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. **The Cochrane database of systematic reviews**, vol. 2011, no. 8, 10 Aug. 2011.

ELIT, Laurie; HIRTE, Hal. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. **OncoTargets and therapy**, vol. 6, p. 107–118, 2013.

FERRISS, James S. *et al.* Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. **Gynecologic oncology**, vol. 139, no. 1, p. 17–22, 1 Oct. 2015.

GATES, Margaret A. *et al.* Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. **American journal of epidemiology**, vol. 171, no. 1, p. 45–53, Jan. 2010.

GEORGE, Angela *et al.* Implementing rapid, robust, cost-effective, patient-centred, routine genetic testing in ovarian cancer patients. **Scientific Reports 2016 6**, vol. 6, no. 1, p. 1–8, 13 Jul. 2016.

GLEHEN, Olivier *et al.* Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from

nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. **Cancer**, vol. 116, no. 24, p. 5608–5618, 15 Dec. 2010.

GOÉRÉ, Diane *et al.* Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. **Annals of surgical oncology**, vol. 22, no. 9, p. 2958–2964, 12 Sep. 2015.

GOFF, Barbara A. *et al.* Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. **JAMA**, vol. 291, no. 22, p. 2705–2712, 9 Jun. 2004.

HART, William R. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy (carcinomas of low malignant potential). **Human Pathology**, vol. 8, no. 5, p. 541–549, 1977.

HARTER, Philipp *et al.* A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. **The New England journal of medicine**, vol. 380, no. 9, p. 822–832, 28 Feb. 2019.

HARTER, Philipp *et al.* Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. **The New England journal of medicine**, vol. 385, no. 23, p. 2123–2131, 2 Dec. 2021.

HENNESSY, Bryan T. J. *et al.* Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 28, no. 22, p. 3570–3576, 1

HOFSTETTER, Shir; TAVOR, Ido; MORYOSEF, Shimrit Tzur; ASSAF, Yaniv. Short-term learning induces white matter plasticity in the fornix. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, vol. 33, no. 31, p. 12844–12850, 2013.

HOSKINS, Paul J.; GOTLIEB, Walter H. Missed therapeutic and prevention opportunities in women with BRCA-mutated epithelial ovarian cancer and their families due to low referral rates for genetic counseling and BRCA testing: A review of the literature. **CA: a cancer journal for clinicians**, vol. 67, no. 6, p. 493–506, Nov. 2017.

HUNN, Jessica; RODRIGUEZ, Gustavo C. Ovarian cancer: Etiology, risk factors, and epidemiology. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, vol. 55, no. 1, p. 3–23, Mar. 2012.

ISD Scotland on request, 2020. Disponível em: <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Publications>. Acesso em: 23 de abril de 2023.

JAABACK, Kenneth; JOHNSON, Nick; LAWRIE, Theresa A. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, vol. 2016, no. 1, 12 Jan. 2016.

KATSUMATA, Noriyuki. *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. **www.thelancet.com/oncology**, vol. 14, 2013.

KERLIKOWSKE, Karla; BROWN, Jeanette S.; GRADY, Deborah G. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? **Obstetrics and Gynecology**, vol. 80, no. 4, p. 700–707, 1992.

KIM, Hee Seung *et al.* Are three additional cycles of chemotherapy useful in patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer after a complete response to six cycles of intravenous adjuvant paclitaxel and carboplatin? **Japanese journal of clinical oncology**, vol. 38, no. 6, p. 445–450, Jun. 2008.

KING, Mary-Clark; MARKS, Joan H.;MANDELL, Jessica B. Breast and ovarian risk due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2.**Science**, vol.302, no.5645, p.643-646, 24 Oct. 2003.

KOCZKOWSKA, Magdalena *et al.* Detection of somatic BRCA1/2 mutations in ovarian cancer - next-generation sequencing analysis of 100 cases. **Cancer medicine**, vol. 5, no. 7, p. 1640–1646, 1 Jul. 2016.

KONSTANTINOPOULOS, Panagiotis A. *et al.* Single-Arm Phases 1 and 2 Trial of Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Carcinoma. **JAMA oncology**, vol. 5, no. 8, p. 1141–1149, 1 Aug. 2019.

KURIAN, Allison W. *et al.* Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 37, no. 15, p. 1305–1315, 20 May 2019.

KURMAN, Robert J.; SHIH, Ie Ming. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. **The American journal of pathology**, vol. 186, no. 4, p. 733–747, 1 Apr. 2016.

KYRGIU, M. *et al.* Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. **Lancet (London, England)**, vol. 367, no. 9509, p. 489–498, 11 Feb. 2006.

LACEY, James V.; CHIA, Victoria M. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. **Maturitas**, vol. 63, no. 1, p. 39–44, 20 May 2009.

LAWRIE, Theresa A. *et al.* Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. **The Cochrane database of systematic reviews**, vol. 2013, no. 10, 21 Oct. 2013.

LEDERMANN J. *et al.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, vol. 24 Suppl 6, no. SUPPL.6, 2013.

LEDERMANN, Jonathan *et al.* Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. **The New England journal of medicine**, vol. 366, no. 15, p. 1382–1392, 12 Apr. 2012.

LEE, K. R.; SCULLY, R. E. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196

borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with “pseudomyxoma peritonei.” **The American journal of surgical pathology**, vol. 24, no. 11, p. 1447–1464, 2000.

LERNER, J.P. *et al.* Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, vol. 170, no. 1, p. 81–85, 1 Jan. 1994.

LI, A. J.; KARLAN, B. Y. Genetic factors in ovarian carcinoma. **Current oncology reports**, vol. 3, no. 1, p. 27–32, 2001.

LHEUREUX, Stephanie; BRAUNSTEIN, Marsela; OZA, Amit M. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. **CA: a cancer journal for clinicians**, vol. 69, no. 4, 17 May 2019.

LHEUREUX, Stephanie *et al.* Epithelial ovarian cancer. **The Lancet**, vol. 393, no. 10177, p. 1240–1253, 23 Mar. 2019.

LIM, Myong Cheol *et al.* Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. **JAMA surgery**, vol. 157, no. 5, p. 374–383, 1 May 2022.

MAISTRO, Simone *et al.* Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in epithelial ovarian cancer patients in Brazil. **BMC cancer**, vol. 16, no. 1, 3 Dec. 2016.

MAFFICINI, Andrea *et al.* BRCA somatic and germline mutation detection in paraffin embedded ovarian cancers by next-generation sequencing. **Oncotarget**, vol. 7, no. 2, p. 1076–1083, 2016.

MANCHANDA, R. *et al.* Randomised trial of population-based BRCA testing in Ashkenazi Jews: long-term outcomes. **BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology**, vol. 127, no. 3, p. 364–375, 1 Feb. 2020.

MAVDDAT, Nassim *et al.* Genetics Consultation Rates Following a Diagnosis of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma in the Canadian Province of Ontario. **International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society**, vol. 27, no. 3, p. 437–443, 1 Mar. 2017.

MEHTA, Sanket S.; BHATT, Aditi; GLEHEN, Olivier. Cytoreductive Surgery and Peritonectomy Procedures. **Indian Journal of Surgical Oncology**, vol. 7, no. 2, p. 139, 1 Jun. 2016.

METCALFE, Kelly A. *et al.* Uptake of clinical genetic testing for ovarian cancer in Ontario: a population-based study. **Gynecologic oncology**, vol. 112, no. 1, p. 68–72, Jan. 2009.

MEYER, Larissa A. *et al.* Evaluating women with ovarian cancer for BRCA1 and BRCA2 mutations: missed opportunities. **Obstetrics and gynecology**, vol. 115, no. 5, p. 945–952, May 2010.

MORICE, Philippe *et al.* Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276

pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. **Journal of the American College of Surgeons**, vol. 197, no. 2, p. 198–205, 1 Aug. 2003.

National Cancer Registration and Analysis Service, 2021. Disponível em: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/previousReleases>. Acesso em: 23 de abril de 2023.

NHS. **Cancer Survival in England, cancers diagnosed 2016 to 2020, followed up to 2021**. 2023. Disponível em: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/cancer-survival-in-england/cancers-diagnosed-2016-to-2020-followed-up-to-2021>. Acesso em: 23 de abril de 2023.

Northern Ireland Cancer Registry on request, 2020. Disponível em: <http://www.qub.ac.uk/research-centres/nicr/>. Acesso em: 23 de abril de 2023.

OZA, Amit M. *et al.* Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. **The Lancet. Oncology**, vol. 16, no. 8, p. 928–936, 1 Aug. 2015.

OKEN, M. M *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol**.5(6):649-55. Dec. 1982

OZOLS, Robert F. *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. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 21, no. 17, p. 3194–3200, 1 Sep. 2003.

PAL, Tuya *et al.* BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. **Cancer**, vol. 104, no. 12, p. 2807–2816, 15 Dec. 2005.

PARK, Heon Joo *et al.* Radiation-Induced Vascular Damage in Tumors: Implications of Vascular Damage in Ablative Hypofractionated Radiotherapy (SBRT and SRS). vol. 177, no. 3, p. 311–327, 9 Jan. 2012.

PAULINO, Eduardo *et al.* Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. **JCO global oncology**, vol. 6, no. 6, p. 1617–1630, Nov. 2020.

PEARCE, Celeste Leigh *et al.* Combined and interactive effects of environmental and GWAS-identified risk factors in ovarian cancer. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, vol. 22, no. 5, p. 880–890, May 2013.

PERREN, Timothy J. *et al.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. **The New England journal of medicine**, vol. 365, no. 26, p. 2484–2496, 29 Dec. 2011.

ETZEL, Sue V. *et al.* Improving referral for genetic risk assessment in ovarian cancer using an electronic medical record system. **International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society**, vol. 24, no. 6, p. 1003–1009, 2014.

PFISTERER, Jacobus *et al.* Optimal Treatment Duration of Bevacizumab as Front-Line Therapy for Advanced Ovarian Cancer: AGO-OVAR 17 BOOST/GINECO OV118/ENGOT Ov-15 Open-Label Randomized Phase III Trial. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 41, no. 4, p. 893–902, 1 Feb. 2023.

PIROLI, Rafaela *et al.* Comparison of dose-dense vs. 3-weekly paclitaxel and carboplatin in the first-line treatment of ovarian cancer in a propensity score-matched cohort. **BMC Cancer**, vol. 21, no. 1, 1 Dec. 2021.

POVEDA, Andres *et al.* Olaparib maintenance monotherapy for non-germline BRCA1/2-mutated (non-gBRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) patients (pts): Phase IIIb OPINION interim analysis. **Gynecol Oncol**, v. 164, n. (3), p. 498-504, 2022. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.12.025vol. 38, no. 15_suppl, p. 6057–6057, 25 May 2020.

POWELL, C. Bethan *et al.* Does the diagnosis of breast or ovarian cancer trigger referral to genetic counseling? **International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society**, vol. 23, no. 3, p. 431–436, Mar. 2013.

PRAT, J. New insights into ovarian cancer pathology. **Annals of Oncology**, vol. 23, no. SUPPL. 10, p. x111–x117, 1 Sep. 2012.

PRAT, J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. **Int J Gynaecol Obstet.**; Vol. 124, p. 1-5, Jan 2014.

PUBLICATION OF THE WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS, 5TH EDITION, VOLUME 4: FEMALE GENITAL TUMOURS – IARC. [s. d.]. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/news-events/publication-of-the-who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-4-female-genital-tumours/>. Acesso em: 21 Apr. 2023.

PUJADE-LAURAIN, Eric *et al.* Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 32, no. 13, p. 1302–1308, 1 May 2014.

RAGHAVAN, Shreya *et al.* Personalized medicine-based approach to model patterns of chemoresistance and tumor recurrence using ovarian cancer stem cell spheroids. **Clinical Cancer Research**, vol. 23, no. 22, p. 6934–6945, 15 Nov. 2017.

RICCI, Maria Teresa *et al.* Referral of Ovarian Cancer Patients for Genetic Counselling by Oncologists: Need for Improvement. **Public health genomics**, vol. 18, no. 4, p. 225–232, 25 Jul. 2015.

RISCH, Harvey A. *et al.* Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. **American journal of human genetics**, vol. 68, no. 3, p. 700–710, 1 Jan. 2001.

SEER Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. Acesso em: 21 Apr. 2023.

SIEGEL MPH, Rebecca L. *et al.* Cancer statistics, 2023. **CA: A Cancer Journal for**

Clinicians, vol. 73, no. 1, p. 17–48, 1 Jan. 2023.

SØRENSEN, Henrik Toft *et al.* Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. **The New England journal of medicine**, vol. 343, no. 25, p. 1846–1850, 21 Dec. 2000.

SUGARBAKER, Paul H.; CHANG, David. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. **Annals of surgical oncology**, vol. 6, no. 8, p. 727–731, 1999.

SUNG, Hyuna *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, vol. 71, no. 3, p. 209–249, 1 May 2021.

TERAMUKAI, Satoshi *et al.* PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer--Japan Multinational Trial Organization OC01-01. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 25, no. 22, p. 3302–3306, 1 Aug. 2007.

TEWARI, Devansu *et al.* Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 33, no. 13, p. 1460–1466, 1 May 2015.

TIMMERMANS, M. *et al.* No improvement in long-term survival for epithelial ovarian cancer patients: A population-based study between 1989 and 2014 in the Netherlands. **European Journal of Cancer**, vol. 88, p. 31–37, 1 Jan. 2018.

TIMMERS, P. J. *et al.* Understanding the problem of inadequately staging early ovarian cancer. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, vol. 46, no. 5, p. 880–884, Mar. 2010.

TORRE, Lindsey A. *et al.* Ovarian cancer statistics, 2018. **CA: a cancer journal for clinicians**, vol. 68, no. 4, p. 284–296, Jul. 2018.

VAN DRIEL, Willemien J. *et al.* Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. **The New England journal of medicine**, vol. 378, no. 3, p. 230–240, 18 Jan. 2018.

VASEY, Paul A. *et al.* Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 96, no. 22, p. 1682–1691, 17 Nov. 2004.

WALKER, Joan L. *et al.* Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 37, no. 16, p. 1380–1390, 2019.

WALSH, Tom *et al.* Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, vol. 108, no. 44, p. 18032–18037, 1 Nov. 2011.

WELSH CANCER INTELLIGENCE AND SURVEILLANCE UNIT. **Health Intelligence**

Division. 2021. Disponível em: <https://phw.nhs.wales/services-and-teams/welsh-cancer-intelligence-and-surveillance-unit-wcisu/cancer-incidence-in-wales-2002-2018/>. Acesso em: 23 de abril de 2023.

WENTZENSEN, Nicolas *et al.* Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 34, no. 24, p. 2888–2898, 20 Aug. 2016.

WEREN, Robbert D. A. *et al.* Novel BRCA1 and BRCA2 Tumor Test as Basis for Treatment Decisions and Referral for Genetic Counselling of Patients with Ovarian Carcinomas. **Human mutation**, vol. 38, no. 2, p. 226–235, 1 Feb. 2017.

WHO. Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 2020. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/news-events/publication-of-the-who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-4-female-genital-tumours/>. Acesso em 24 de abril de 2023.

WU, Xiaohua *et al.* The First Nationwide Multicenter Prevalence Study of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in Chinese Ovarian Cancer Patients. **International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society**, vol. 27, no. 8, p. 1650–1657, 2017.