UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

KAMILA MARACABA SANTIAGO

**Fatores que influenciam a citorredução primária e impacto no câncer de ovário no
estádio III**

Ribeirão Preto

2021

KAMILA MARACABA SANTIAGO

**Fatores que influenciam a citorredução primária e impacto no câncer de ovário no
estádio III**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como
requisito para a obtenção do Título de Mestre em Ciências
Médicas.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

SANTIAGO, Kamila Maracaba

Fatores que influenciam a citorredução primária e impacto no câncer de ovário no estágio III / Kamila Maracaba Santiago. Orientador: Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis. – 2021. 46f

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Orientador: Reis, Francisco José Candido dos.

Versão original

1. Câncer de ovário 2. Cirurgia 3. Laparotomia 4. Citorredução

SANTIAGO, K. M. **Fatores que influenciam a citorredução primária e impacto no câncer de ovário no estágio III.** 2021. 46f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2020.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) por meio do Programa de Excelência Acadêmica (PROEX) e o CNPQ pela concessão da bolsa de estudos.

À USP, pela oportunidade de formar profissionais com excelência.

Ao Prof. Dr. Francisco José Cândido dos Reis, pela irretocável orientação.

À minha família, que me ensina diariamente a ser uma pessoa melhor.

À minha mãe, que sempre acreditou no meu potencial e continua me incentivando, mesmo não estando presente fisicamente.

RESUMO

SANTIAGO, K. M. **Fatores que influenciam a citorredução primária e impacto no câncer de ovário no estágio III.** 2021. 46f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

Introdução: O câncer ovariano é uma doença prevalente, de diagnóstico difícil e, na maioria dos casos, tardio, com altas taxas de morbidade e mortalidade. A melhor estratégia terapêutica disponível baseia-se na quimioterapia com platínio e paclitaxel e utilização de cirurgias de citorredução máxima. Apesar do benefício, a morbidade relacionada ao procedimento pode, por vezes, atrasar a quimioterapia adjuvante, de maneira que a identificação de fatores que influenciam sua performance tem um papel importante na programação terapêutica da doença.

Objetivos: Avaliar as variáveis pré-operatórias e perioperatórias que influenciam no tipo de citorredução primária obtida nos tumores epiteliais no estágio III. Avaliar o impacto do tipo de citorredução na sobrevida dos pacientes. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo com mulheres tratadas por tumores epiteliais malignos do ovário no estágio III em um hospital universitário brasileiro. Os pacientes foram divididos em dois grupos (lesão residual microscópica versus lesão residual macroscópica), e os principais fatores relacionados à performance da citorredução e à sobrevida em cinco anos foram investigados. **Resultados:** Nós estudamos 124 pacientes com tumores epiteliais do ovário no estágio III. 36 (29%) apresentaram apenas doença microscópica ao final da cirurgia, enquanto que 88 (71%) apresentaram doença macroscópica. A avaliação clínica pré-operatória, a combinação de exame de imagem e variáveis pré-operatórias, e a experiência do cirurgião não foram associadas ao desfecho operatório. Por outro lado, a duração do procedimento cirúrgico ($p = 0,03$), a presença de ascite clínica ($p < 0,001$) e o estágio FIGO ($p = 0,03$) estiveram relacionados ao resultado da citorredução. Houve um maior número de casos do tipo histológico seroso em ambos os grupos (com e sem doença residual macroscópica). Não houve diferença estatística entre os grupos em relação a complicações cirúrgicas ou tempo de internação. Os óbitos diretamente relacionados à cirurgia ($n = 4$) e complicações graves ocorreram apenas no grupo da lesão residual macroscópica. Não houve relação do tipo de citorredução com a sobrevida em cinco anos, ao passo que o subtipo histológico mucinoso esteve associado a uma melhor sobrevida ($HR = 0,34$; IC 95%: 0,12-0,96; $P=0,04133$). Por outro lado, um $ASA \geq 3$ ($HR = 4,88$; IC 95%: 2,16-11,01; $P=0,00013$), quimioterapia incompleta ($HR = 2,31$; IC 95%: 1,09-4,92; $P=0,02969$) e quimioterapia não realizada ($HR = 9,63$; IC 95%: 4,53-20,48; $P<0,0001$) estiveram associados ao risco de óbito em cinco anos. **Conclusão:** A presença de ascite clínica, o estágio FIGO e o tempo operatório são fatores associados ao desfecho da citorredução no tratamento do câncer ovariano. A quimioterapia adjuvante, o subtipo histológico e a avaliação pré-anestésica estiveram relacionados à sobrevida em cinco anos. A presença de doença residual macroscópica após o procedimento, no entanto, não esteve relacionada à mortalidade neste período.

Palavras-chave: Câncer de Ovário. Cirurgia. Laparotomia. Citorredução.

ABSTRACT

SANTIAGO, K. M. **Factors related to the performance of primary cytoreduction and its clinical impact on ovarian cancer stage III.** 2021. 46p. Thesis (Master) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

Introduction: Ovarian cancer is a prevalent disease with a challenging diagnosis and, in most cases, associated with high rates of morbidity and mortality. The best therapeutic approach available is based on cytoreduction surgery plus chemotherapy. Nonetheless, the operative morbidity may occasionally delay the adjuvant chemotherapy cycles, so the identification of factors related to the outcome of the procedure has an important role in optimizing the best therapeutic approach. **Objectives:** To evaluate the preoperative and perioperative variables that influence the performance of primary cytoreduction in stage III ovarian epithelial tumors. **Methods:** This is a retrospective cohort study with women treated with primary cytoreduction for malignant epithelial tumors in stage III at a Brazilian university hospital. We separated patients in two groups (microscopic vs macroscopic residual disease) and investigated the main factors related to the surgical outcomes and five-year survival rates. **Results:** We analyzed 124 patients with stage III ovarian epithelial tumors. 36 (29%) had only microscopic disease at the end of the surgery, while 88 (71%) had macroscopic disease. The preoperative clinical evaluation, the combination of imaging tests and preoperative variables, and the surgeon's experience were not associated with the operative outcome. On the other hand, the duration of the surgery ($p = 0.03$), the presence of clinical ascites ($p < 0.001$) and the FIGO stage ($p = 0.03$) were related to the type of the cytoreduction. There was more serous histological subtypes in both groups (with and without macroscopic residual disease). There was no statistical difference between the groups regarding surgical complications or length of hospital stay. Deaths directly related to the procedure ($n = 4$) and severe complications occurred only in the macroscopic residual group. There was no relationship between the outcome of primary cytoreduction and five-year survival, whereas the mucinous histological subtype was associated with a better survival rate ($HR = 0.34$; 95% CI: 0.12-0.96; $p = 0.04133$). Conversely, ASA class ≥ 3 ($HR = 4.88$; 95% CI: 2.16-11.01; $p = 0.00013$), incomplete chemotherapy ($HR = 2.31$; 95% CI: 1.09-4.92; $p = 0.02969$) and the absence of chemotherapy ($HR = 9.63$; 95% CI: 4.53-20.48; $p < 0.0001$) were associated with the risk of death in five years. **Conclusion:** The presence of clinical ascites, the FIGO stage and the surgery duration are factors associated with the outcome of cytoreduction in the treatment of ovarian cancer. Adjuvant chemotherapy, histological subtype and pre-anesthetic assessment are related to the 5-year survival rate. The presence of macroscopic residual disease after the procedure, however, was not related to mortality in this period.

Keywords: Ovarian cancer. Surgery. Laparotomy. Cytoreduction.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivos gerais.....	10
2.2 Objetivos específicos.....	10
3 PACIENTES E MÉTODOS	11
3.1 Tipo de estudo	11
3.2 Critérios de inclusão	11
3.3 Critérios de exclusão	11
3.4 Coleta de dados	11
3.5 Variáveis	12
3.5.1 Doença residual.....	12
3.5.2 Sobrevida.....	12
3.5.3 Comorbidades	12
3.5.4 Idade	12
3.5.5 CA 125	12
3.5.6. Ascite.....	13
3.5.7 Avaliação por imagem.....	13
3.5.8 Escore multivariado	13
3.5.9 Estadiamento.....	13
3.5.10 Tipo histológico	13
3.5.11 Grau histológico	14
3.5.12 Tempo cirúrgico.....	14
3.5.13 Complicações cirúrgicas.....	14
3.5.14 Tempo de internação	14
3.5.15 Quimioterapia	14
3.6 Análise de estatística.....	14
4 RESULTADOS	16
4.1 Casos incluídos.....	16
4.2 Variáveis pré-operatórios e doença residual.....	17
4.3 Exames de imagem	18
4.4 Experiência do cirurgião.....	19
4.5 Fatores relacionados ao tumor e doença residual.....	21

4.5 Desfechos cirúrgicos	22
4.6 Análise da sobrevida em 5 anos mulheres com tumores epiteliais do ovário no estágio III.....	23
5 DISCUSSÃO	26
6 CONCLUSÕES.....	33
REFERÊNCIAS.....	34
ANEXOS.....	40

1 INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é o câncer ginecológico mais difícil de ser diagnosticado e o mais letal. Apesar dos avanços nos tratamentos nas últimas décadas, continua sendo uma grande causa de morte relacionada ao câncer ginecológico (LLUECA *et al.*, 2018). Os tumores epiteliais são o quarto tipo de câncer ginecológico mais comum e a patologia maligna mais letal nas mulheres. Sua ocorrência está associada a fatores genéticos, hormonais e ambientais. A história familiar é o fator de risco isolado mais importante. O câncer de ovário pode acometer a mulher em qualquer idade, mas é mais frequente depois dos 40 anos de idade.

O câncer ovariano é diagnosticado em 225.500 mulheres no mundo todos os anos, sendo que cerca de 140.200 mulheres morrem desta doença anualmente (JEMAL *et al.*, 2011). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima 6.650 casos novos no Brasil em 2020 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019). Esta patologia tem como principal fator para um bom prognóstico a identificação prematura nos estágios iniciais do câncer epitelial de ovário, entretanto na maioria dos casos, só ocorre o diagnóstico inicial já em estágios avançados. A disseminação intraperitoneal da doença é a forma de apresentação mais comum nos estádios avançados.

O tratamento nos estádios avançados do câncer ovariano se fundamenta na quimioterapia e na cirurgia de citorredução. O prognóstico dessas pacientes vem melhorando nas últimas décadas, com base no aprimoramento de técnicas de cirurgia citoredutora, visando o máximo de ressecção tumoral nos estádios avançados e na quimioterapia adjuvante. A sobrevida está diretamente relacionada com a eficácia da citorredução em diminuir a quantidade de células cancerígenas a nível microscópico ou a uma pequena margem visível, também chamada de citorredução ótima. A importância da menor doença residual possível numa citorredução está no fato de que quanto maior for a diminuição de células cancerígenas, mais eficaz será o tratamento com quimioterapia, e mais tempo sem recorrência da doença poderá ser alcançado; e logo uma maior sobrevida, fato este já demonstrado por muitos autores (ALETTI *et al.*, 2006; BRISTOW *et al.*, 2002; HOSKINS, 1994; LIU *et al.*, 1997), onde as maiores taxas de sobrevida estão justamente nos grupos com doença residual ≤ 1 cm, tornando este valor como alvo a ser alcançado em qualquer citorredução (NICK *et al.*, 2015).

Com base nessas informações, é necessária a decisão entre os riscos e benefícios da cirurgia inicial e a neoadjuvância, nas pacientes com alto risco cirúrgico (LLUECA *et al.*, 2018).

Exceto nos casos em que as pacientes não podem ser submetidas a cirurgia inicial devido a severas comorbidades ou extensa disseminação da doença, a citorredução é o tratamento padrão inicial, seguido de quimioterapia com base em paclitaxel e platina (KOBAL *et al.*, 2018).

É de se esperar que muitos fatores interfiram na obtenção deste alvo numa cirurgia, como morbididades não diretamente associadas ao tumor, mas bastante prevalentes, como diabetes, hipertensão e obesidade assim como outras variáveis como a idade das pacientes ou mesmo como a experiência dos cirurgiões está relacionada a uma maior taxa de sucesso na citorredução. Cirurgias realizadas em grandes centros de referência e em hospitais-escola tendem a um desfecho melhor (MOTERANI *et al.*, 2020).

Além destes, há influência de outros fatores que limitam a citorredução, como a extensão da doença, o tempo cirúrgico, as complicações intra-operatórias, o tempo de internação, que acabam exercendo impacto no tempo entre a cirurgia e o início da quimioterapia (ELIT *et al.*, 2008). Entretanto, poucos são os estudos que de fato relacionam esses fatores tão diversos à citorredução e, portanto, à sobrevida das pacientes, reforçando a importância do estudo abordando estas variáveis e seus impactos, como mais uma ferramenta na prática cirúrgica no combate ao câncer epitelial ovariano, que como descrito anteriormente é tão frequente e letal.

Com o objetivo de determinar qual a melhor estratégia inicial de tratamento, é necessária uma estimativa de obtenção de citorredução ótima. Alguns estudos avaliam o uso de marcadores séricos, como o CA-125, exames de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética para determinar se a paciente é elegível para cirurgia primária. Mais recentemente, a laparoscopia vem se firmando como confiável preditor de citorredução ótima (GÓMEZ-HIDALGO *et al.*, 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

- Avaliar as variáveis pré-operatórias que influenciam no tipo de citorredução primária obtida nos tumores epiteliais no estágio III.
- Avaliar o impacto do tipo de citorredução na sobrevida de mulheres com o câncer do ovário no estágio III.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar as características das pacientes com tumores epiteliais do ovário estágio III.
- Avaliar variáveis clínicas das pacientes que possam influenciar no tipo de citorredução obtido.
- Avaliar se a utilização de exames de imagem melhora a predição de citorredução.
- Avaliar se a experiência do cirurgião influencia no tipo de citorredução obtido.
- Avaliar se os fatores relacionados ao tumor estão associados à doença residual microscópica.
- Avaliar os desfechos da cirurgia, como a extensão da doença, tempo cirúrgico, complicações intraoperatórias, tempo de internação e óbito relacionado à cirurgia.
- Avaliar os fatores associados à sobrevida em mulheres com tumores epiteliais de ovário no estágio III.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo incluindo as mulheres tratadas por tumores epiteliais malignos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, a partir de fevereiro de 1990 até dezembro de 2018, registrados sob a Classificação Internacional de Doenças (CID 10) de Neoplasia Maligna de Ovário (C56).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa (CEP) do HC FMRP-USP (CAAE: 90393218.1.0000.5440), com concessão de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo mulheres submetidas a cirurgia, cujo diagnóstico final foi de tumor epitelial maligno do ovário com o estadiamento da FIGO III.

3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídas da análise as pacientes que durante a cirurgia diagnosticou-se tumor de origem primária não ovariana, pacientes com diagnóstico final de neoplasia benigna do ovário, pacientes com tumores não epiteliais do ovário, pacientes com tumores epiteliais do ovário em estádios iniciais e em estágio IV, pacientes que não foram submetidas a cirurgia.

3.4 Coleta de dados

Os dados foram coletados dos registros médicos e organizados utilizando-se formulários eletrônicos de captura de dados REDCap hospedado no servidor seguro da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HARRIS *et al.*, 2009).

3.5 Variáveis

3.5.1 Doença residual

A presença de doença remanescente microscópica recebe a denominação de doença residual e foi classificada como microscópica quando todas as lesões visíveis foram removidas durante a cirurgia primária e doença macroscópica quando havia doença remanescente macroscópica ao final da cirurgia.

3.5.2 Sobrevida

A sobrevida global das pacientes foi computada em anos entre a data da cirurgia e o óbito ou até o último retorno ou perda de seguimento. Nos casos de óbito, a paciente recebeu o código 1. As pacientes vivas ou que perderam o seguimento, o caso foi censurado na data do evento e recebeu o código 0. O limite máximo de avaliação da sobrevida foi cinco anos.

3.5.3 Comorbidades

A caracterização do estado físico e das comorbidades pré-operatórias foi feita pela escala da *American Society of Anesthesiologists* (ASA), que leva em conta a presença de distúrbios orgânicos, fisiológicos, bioquímicos ou psiquiátricos (DAABISS, 2011). As pacientes foram classificadas em uma escala de I a V.

3.5.4 Idade

A idade das participantes foi computada em anos, considerando-se a data da cirurgia.

3.5.5 CA 125

O valor do CA 125 foi mensurado em UI/ml. Quando havia mais de uma mensuração antes da cirurgia, consideramos o valor do exame realizado mais próximo da data do procedimento cirúrgico.

3.5.6. Ascite

A presença de ascite foi considerada de forma dicotômica (sim/não). Foi considerada como tendo ascite quando o achado foi caracterizado no exame físico ou em qualquer exame de imagem pré-operatório.

3.5.7 Avaliação por imagem

Foi realizada análise retrospectiva de exames de imagem realizados com diagnóstico de câncer de ovário para estadiamento. As descrições dos laudos foram recuperadas e analisadas pelos critérios estabelecidos por Suidan *et al.* (2017).

3.5.8 Escore multivariado

Para a composição do escore preditor foram utilizados critérios clínicos e radiológicos associados. Os critérios clínicos foram: idade ≥ 60 anos (1 ponto), CA-125 ≥ 600 U/mL (1 ponto) e ASA ≥ 3 (1 ponto). Os critérios imagenológicos eram os seguintes: lesões no hilo ou no ligamento esplênico > 1 cm (1 ponto), linfonodos retroperitoneais acima do hilo renal (incluindo supra diafragmáticos) > 1 cm (1 ponto), aderências difusas em intestino delgado (1 ponto), ascite abdominal (moderada ou severa) (2 pontos), lesão na vesícula biliar ou na fissura hepática intersegmentar (2 pontos), lesão na retrocavidade dos epiplons (2 pontos) e lesões na raiz da artéria mesentérica superior (4 pontos) (SUIDAN *et al.*, 2017).

3.5.9 Estadiamento

Utilizamos o estadiamento da FIGO de 2014 (MUTCH; PRAT, 2014). Os dados foram obtidos através da revisão da ficha operatória e da descrição do exame anatomo-patológico. As participantes foram classificadas em estágio IIIA, IIIB ou IIIC.

3.5.10 Tipo histológico

Utilizamos a classificação dos tumores epiteliais de ovário é baseada inteiramente na morfologia celular do tumor, e os principais tipos histológicos são os serosos, mucinosos,

endometrióides, de células claras tumores mistos e indiferenciados e o tumor de células transicionais (Brenner e não Brenner) (MEINHOLD-HEERLEIN *et al.*, 2016).

3.5.11 Grau histológico

Para melhor análise estatística, unimos os graus histológicos 2 e 3 em "alto grau".

3.5.12 Tempo cirúrgico

O tempo cirúrgico foi computado em minutos e recuperado da ficha cirúrgica ou ficha anestésica.

3.5.13 Complicações cirúrgicas

A informação sobre complicações intra e pós-operatórias foi obtida do registro em ficha cirúrgica e da evolução clínica da participante.

3.5.14 Tempo de internação

O tempo de internação foi mensurado em dias entre a data da cirurgia e a alta hospitalar.

3.5.15 Quimioterapia

As participantes foram caracterizadas quanto a realização de quimioterapia em três grupos: não realizou, realizou de forma incompleta (menos de seis ciclos de quimioterapia baseada em platina), realizou de forma completa (seis ciclos).

3.6 Análise de estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se métodos descritivos, métodos analíticos conforme a distribuição encontrada para as variáveis. Estas análises foram realizadas com o auxílio do software R versão 3.4.2 (2017-09-28).

Para trabalhar com dados não encontrados no prontuário (*missing data*), optamos por utilizar a técnica de imputação múltipla considerando os dados faltantes de forma aleatória (WHITE; ROYSTON; WOOD, 2011).

A análise de sobrevida em cinco anos foi realizada de forma univariada pelo estimador de Kaplan-Meier. A análise multivariada para os fatores de risco para morte em cinco anos foi realizada pelo método de Cox (COX, 1972) e apresentada na forma de taxa de risco (*Hazard Ratio*) e intervalo de confiança 95% para cada fator de risco analisado.

4 RESULTADOS

4.1 Casos incluídos

Avaliamos um total de 375 pacientes com diagnóstico de tumor ovariano. Foram identificadas 124 pacientes com tumores epiteliais do ovário no estágio III. Entre estas, 36 (29%) apresentaram apenas doença microscópica ao final da cirurgia e 88 (71%) apresentaram doença macroscópica. O fluxograma do estudo, considerando os 251 casos excluídos, está representado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do estudo

4.2 Variáveis pré-operatórias e doença residual

Na Tabela 1 estão representadas as variáveis pré-operatórias e sua relação com a doença residual. Entre as variáveis analisadas, apenas a presença de ascite esteve associada a doença residual macroscópica. O ASA ≥ 3 não foi estatisticamente significativo, porém mostra uma tendência a ser mais prevalente nas pacientes com doença residual macroscópica. De uma forma geral a avaliação clínica realizada no pré-operatório não conseguiu predizer a possibilidade de se obter cirurgia sem lesão residual nas mulheres com tumores epiteliais de ovário no estágio III.

Tabela 1 - Distribuição de variáveis clínicas e doença residual nos tumores estágio III de ovário

Variável	Doença residual microscópica	Doença residual macroscópica	P
Número de casos	36	88	
Idade	53,6 (9,5)	56,3 (13,0)	0,256
Idade ≥ 60 anos			0,091
Não	27 (75%)	50 (56,8%)	
Sim	9 (25%)	38 (43,2%)	
IMC (kg/m ²)	26,9 (8,1)	28,4 (11,1)	0,444
ASA			0,675
1	3 (8,3%)	12 (13,6%)	
2	29 (80,6%)	65 (73,9%)	
3	4 (11,1%)	11 (12,5%)	
ASA ≥ 3			1
Sim	32 (88,9%)	77 (87,5%)	
Não	4 (11,1%)	11 (12,5%)	
Ascite clínica			<0,001
Não	20 (55,6%)	19 (21,6%)	
Sim	16 (44,4%)	69 (78,4%)	
CA 125 (UI/ml)	2715,3 (4854,5)	2342,6 (4017,4)	0,66
CA 125 ≥ 600 UI/ml			1
Sim	16 (44,4%)	40 (45,5%)	
Não	20 (55,6%)	48 (54,5%)	

4.3 Exames de imagem

Entre as pacientes, 62 realizaram exames de imagem com o objetivo de estadiamento da doença no pré-operatório, como apresentado na Tabela 2. Cinquenta e uma pacientes foram submetidas à tomografia computadorizada e 11 à ressonância magnética. Neste grupo de pacientes 48 (77%) apresentaram doença residual macroscópica e 14 (23%) tiveram cirurgia sem doença residual visível. Não houve diferença no escore de imagem calculado entre os dois grupos de pacientes. Quando associamos as variáveis idade, ASA e CA-125 ao escore de imagem, também não houve diferença entre os dois grupos de pacientes.

Na Figura 2, está representada a curva ROC do desempenho do escore combinando os critérios de imagem, idade ≥ 60 anos, ASA ≥ 3 e CA 125 ≥ 600 UI/ml. Em nossa casuística, portanto, a combinação de exame de imagem e variáveis pré-operatórias também não foi efetivo para predizer a possibilidade de se obter citorredução sem doença residual em mulheres com tumores epiteliais malignos do ovário no estágio III.

Tabela 2 - Distribuição de variáveis clínicas e imagiológicas nos tumores estadio III de ovário

Variável	Doença residual microscópica	Doença residual macroscópica	P
Número de casos	14	48	
Idade ≥ 60 anos			0,767
Não	10 (71,4%)	30 (62,5%)	
Sim	4 (28,6%)	18 (37,5%)	
ASA ≥ 3			1
Não	13 (92,9%)	44 (91,7%)	
Sim	1 (7,1%)	4 (8,3%)	
CA 125 ≥ 600 UI/ml			0,977
Não	6 (42,9%)	23 (47,9%)	
Sim	8 (57,1%)	25 (52,1%)	
Escore de imagem	2,0 [0-3]	2,0 [0-4]	0,896
Escore total	2,0 [0-4]	2,5 [0-5]	1

Figura 2 - Curva ROC do escore clínico e imagiológico para predição de citorredução completa nos tumores avançados de ovário. Área sob a curva: 0,52

4.4 Experiência do cirurgião

No total, identificamos 22 cirurgiões responsáveis pelo procedimento cirúrgico de citorredução durante o período. O número de cirurgias realizadas por cada cirurgião variou de uma a 21, como descrito na Tabela 3. Entre as cirurgias sem doença residual, a mediana de cirurgias por cirurgião foi de 12 (1-21), entre as cirurgias com doença residual, a mediana foi de 14 (1-21) ($W = 1573$, $P = 0.9536$). Observa-se um grupo amplo e heterogêneo de cirurgiões, o que pode dificultar a análise do papel do cirurgião no desfecho cirúrgico. Com base na análise do número de cirurgias, a experiência do cirurgião não influenciou na obtenção de doença residual microscópica em nossa casuística. Na Figura 3 está representada a predição da obtenção de cirurgias em doença residual baseado no número de cirurgias realizadas pelo cirurgião principal. notamos que o número de cirurgias não é preditor do tipo de citorredução em nenhum ponto de corte (Área sob a curva: 0,50). Adotando-se um valor de corte análogo ao descrito na literatura, de 10 cirurgias, observamos na tabela 3 que cirurgiões com menos de 10 cirurgias obtém 27% de cirurgias sem doença residual macroscópica, enquanto cirurgiões com 10 ou mais cirurgias obtém 30% de cirurgias sem doença residual macroscópica ($P=0,86$).

Tabela 3 - Distribuição do número de cirurgias por cirurgião nos tumores de ovário estágio III

Variável	Doença residual microscópica	Doença residual macroscópica
Cirurgião com menos que 10 cirurgias	13 (27%)	35(73%)
Cirurgião com 10 ou mais cirurgias	23 (30%)	53 (70%)
Total	36	88

Pearson's Chi-squared test: X-squared = 0,031287, df = 1, p-value = 0,8596.

Figura 3 - Curva ROC do número de cirurgias realizado pelo cirurgião para predição de citorredução completa nos tumores epiteliais de ovário estadio III. Área sob a curva: 0,50

4.5 Fatores relacionados ao tumor e doença residual

Na Tabela 4 estão representadas as variáveis cirúrgicas segundo o tipo de citorredução. O estágio IIIC foi predominante (68%) nos casos de doença residual macroscópica, enquanto nos casos sem doença residual macroscópica, predominaram os estágios IIIA e IIIB totalizando 56%, esta diferença foi estatisticamente significativa ($P = 0,033$). Em consonância com a literatura, houve um maior número de casos do tipo histológico seroso em ambos os grupos.

Tabela 4 - Distribuição de variáveis relacionadas aos tumores avançados de ovário

Variável	Doença residual microscópica	Doença residual macroscópica	P
Número de casos	36	88	
Tipo histológico			0,155
Células claras	0 (0%)	3 (3,4%)	
Endometrióide	5 (13,9%)	5 (5,7%)	
Misto	0 (0%)	1 (1,1%)	
Mucinoso	5 (13,9%)	8 (9,1%)	
Seroso	26 (72,2%)	62 (70,5%)	
Indiferenciado	0 (0%)	9 (10,2%)	
Estadio			0,033
IIIA	13 (36,1%)	15 (17%)	
IIIB	7 (19,4%)	13 (14,8%)	
IIIC	16 (44,4%)	60 (68,2%)	
Grau			0,598
Baixo	11 (30,6%)	33 (37,5%)	
Alto	25 (69,4%)	55 (62,5%)	

4.5 Desfechos cirúrgicos

Na Tabela 5 estão descritos os desfechos pós-operatórios de acordo com o tipo de citorredução obtido. A duração do procedimento cirúrgico foi significativamente maior nos casos em que se obteve ausência de doença residual macroscópica ($P=0,031$). Não houve diferença estatística entre os grupos em relação a complicações cirúrgicas ou tempo de internação. Ocorreram 4 óbitos diretamente relacionados ao procedimento cirúrgico, Estes casos ocorreram no grupo de pacientes com doença residual macroscópica. Complicações graves como lesão intestinal, hemorragia, pneumonia, sepse e lesão uretral ocorreram também apenas no grupo da doença residual macroscópica.

Tabela 5 - Distribuição dos desfechos cirúrgicos e citorredução nos tumores estadio III de ovário

Variável	Doença residual microscópica	Doença residual macroscópica	P
Número de casos	36	88	
Tempo cirúrgico(minutos)	190,3 (62,0)	158,9 (76,4)	0,031
Complicação cirúrgica			0,684
Sim	4 (11,1%)	14 (15,9%)	
Não	32 (88,9%)	74 (84,1%)	
Tipo de complicação			0,611
Lesão vesical	2 (5,6%)	5 (5,7%)	
Lesão intestinal	0 (0%)	1 (1,1%)	
Hemorragia	0 (0%)	4 (4,5%)	
Pneumonia	0 (0%)	1 (1,1%)	
Sepse	0 (0%)	1 (1,1%)	
Lesão uretral	0 (0%)	1 (1,1%)	
Deiscência de ferida	2 (5,6%)	1 (1,1%)	
Óbito relacionado à cirurgia	0 (0%)	4 (4,5%)	0,459
Tempo de internação (dias)*	4 (1-19)	4 (1-24)	0.9557

*Excluindo as pacientes que foram a óbito.

4.6 Análise da sobrevida em 5 anos mulheres com tumores epiteliais do ovário no estágio III

Na Figura 4, estão representadas as curvas de sobrevida em cinco anos e mulheres com tumores epiteliais malignos do ovário segundo a presença ou não de doença residual macroscópica após a cirurgia primária. Em ambos os grupos, a taxa de sobrevida em cinco anos é cerca de 50%.

Figura 4 - Curvas de sobrevida em cinco anos de acordo com a doença residual

Entre as pacientes incluídas, 78 pacientes conseguiram completar os seis ciclos de quimioterapia adjuvante. Outras 26 pacientes realizaram quimioterapia adjuvante de forma incompleta. Um total de 20 pacientes não conseguiu iniciar a quimioterapia. Na figura 6 estão representadas as curvas de sobrevida segundo a realização da quimioterapia. Nota-se que as pacientes que completaram a quimioterapia adjuvante obtiveram sobrevida em 5 anos

significativamente superior aos grupos com quimioterapia incompleta ou que não conseguiram realizar quimioterapia.

Figura 5 - Curvas de sobrevida em cinco anos de acordo com a doença residual

Análise multivariada de Cox, representada na Tabela 6, identificou como fatores independentes associados ao óbito em cinco anos, $ASA \geq 3$ (HR = 4,88; IC 95%: 2,16-11,01; $P=0,00013$), quimioterapia incompleta (HR = 2,31; IC 95%: 1,09-4,92; $P=0,02969$) e quimioterapia não realizada (HR = 9,63; IC 95%: 4,53-20,48; $P<0,0001$). O subtipo mucinoso esteve associado a melhor sobrevida em cinco anos em relação aos subtipos seroso (HR = 0,34; IC 95%: 0,12-0,96; $P=0,04133$).

Tabela 6 - Regressão de Cox para a mortalidade em cinco anos

Variável	HR	IC 95%	P
Ausência de doença residual	Referência		
Presença de doença Residual	1,03	(0,49-2,16)	0,94751
Idade < 60 anos	Referência		
Idade ≥ 60 anos	0,8	(0,4-1,61)	0,52945
ASA 1-2	Referência		
ASA ≥ 3	4,88	(2,16-11,01)	0,00013
CA 125 < 600 UI/ml	Referência		
CA 125 ≥ 600 UI/ml	0,78	(0,43-1,44)	0,43224
Cirurgião com menos de 10 cirurgias	Referência		
Cirurgião com 10 ou mais cirurgias	0,71	(0,39-1,3)	0,26584
Seroso	Referência		
Células claras	0,95	(0,2-4,43)	0,94787
Endometrióide	0,44	(0,11-1,71)	0,23458
Misto	6,86	(0,81-58,48)	0,0781
Mucinoso	0,34	(0,12-0,96)	0,04133
Indiferenciado	1,48	(0,48-4,51)	0,49277
Estadio IIIA	Referência		
Estadio IIIB	0,55	(0,18-1,62)	0,27389
Estadio IIIC	1,23	(0,51-3)	0,64284
Alto grau	Referência		
Baixo grau	1,2	(0,62-2,34)	0,58115
Quimioterapia completa	Referência		
Quimioterapia incompleta	2,31	(1,09-4,92)	0,02969
Quimioterapia não realizada	9,63	(4,53-20,48)	<0,0001

5 DISCUSSÃO

O sucesso do tratamento dos tumores avançados do ovário está diretamente relacionado a uma combinação ótima entre tratamento cirúrgico e tratamento sistêmico. O melhor resultado é obtido quando se consegue realizar a cirurgia completa e iniciar o tratamento sistêmico logo a seguir. No entanto, obter este balanço ideal é desafiador. A intervenção cirúrgica pode não possibilitar a remoção completa do tumor visível e eventualmente atrasar o início do tratamento sistêmico com consequente piora do desfecho final. Dessa forma, o planejamento pré-operatório é essencial. No presente estudo, avaliamos a influência de fatores pré-operatórios, fatores relacionados ao tumor e à extensão da doença, além do papel do cirurgião e dos exames de imagem na predição de cirurgia com ressecção tumoral completa, ou seja, sem doença residual em mulheres com tumores de ovário no estágio III. Avaliamos ainda os fatores que impactaram na sobrevida de 5 anos para estas pacientes. Em nossa casuística os fatores pré-operatórios apresentaram baixa acurácia na predição do desfecho cirúrgico. No intra operatório, o estágio do tumor foi o principal determinante de doença residual. Considerando-se o impacto das intervenções na sobrevida, nossos dados reforçam a importância de se conseguir realizar o tratamento sistêmico completo após a cirurgia.

A proporção de casos em que foi possível cirurgia sem doença residual foi de 29% em nossa casuística. A taxa de obtenção de citorredução completa é muito variável na literatura. São descritas proporções entre 20% e 90% (ALTMAN *et al.*, 2012; WAKABAYASHI; LIN; HAKIM, 2008). A proporção de casos sem doença residual visível em nossa casuística está próxima ao limite inferior descrito na literatura. Este tipo de dado pode estar associado a pacientes de prognóstico ruim em função de atraso do diagnóstico e da intervenção inicial, com predominância de tumores maiores no estágio IIIC (VERGOTE *et al.*, 2010).

Com o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas como a quimioterapia neoadjuvante, vários grupos têm procurado investigar fatores que auxiliem na prever quais pacientes se beneficiarão de uma intervenção agressiva e com maior probabilidade de ressecção completa de todas as lesões visíveis. Um aspecto marcante da maioria dos modelos desenvolvidos é a excelente capacidade de predição na coorte original que, no entanto, não se replica quando aplicado a outras casuísticas (AXTELL *et al.*, 2007). Em nossa casuística, a presença de ascite no pré-operatório esteve fortemente associada a presença de lesão residual na cirurgia primária. Este achado combina com múltiplos estudos na literatura incluindo estudos que correlacionam o volume de ascite com o estágio da doença e com a doença residual pós-operatória (VORGAS *et al.*, 2007).

A ascite no câncer de ovário é um sinal de carcinomatose peritoneal e sua fisiopatologia é multifatorial (SANGISETTY; MINER, 2012). Tumores malignos do ovário podem afetar a dinâmica de circulação fisiológica de fluidos peritoneais de diversas formas. Microembolos tumorais podem levar a obstrução da drenagem linfática e facilitar a acumulação de fluido peritoneal (NAGY *et al.*, 1993). A presença de células malignas pode aumentar o conteúdo proteico do fluido peritoneal alterando o balanço osmótico com o plasma (RUNYON; HOEFS; MORGAN, 1988). Outro fator importante é a produção pelos tumores malignos do ovário de fatores que aumentam a permeabilidade vascular, por exemplo o fator endotelial de crescimento vascular (VEGF) (CANDIDO DOS REIS; MOREIRA DE ANDRADE; BIGHETTI, 2002).

Múltiplas publicações têm proposto o uso de exames de imagem para predição de ressecabilidade de tumores malignos do ovário. As principais variáveis utilizadas na avaliação de exames de imagem são o volume de ascite, o tamanho da massa tumoral, o envolvimento do diafragma, a espessura do peritônio e diversas outras características que visam prever o comprometimento de estruturas vitais que impediriam a ressecção completa do tumor (BRISTOW *et al.*, 2000; DOWDY *et al.*, 2004; QAYYUM *et al.*, 2005). Mais especificamente, sobre o uso de modelos baseados em tomografia computadorizada, uma revisão sistemática publicada por Rutten *et al.*, em 2015 identificou 13 modelos construídos a partir de 11 estudos. O espessamento peritoneal, doença mesentérica e diafragmática e ascite foram as principais variáveis utilizadas. Entre estes modelos, apenas quatro foram validados em casuísticas independentes e apresentaram capacidade discriminativa muito baixa. A sensibilidade variou de 15% a 79 % e a especificidade de 32% a 64% (RUTTEN *et al.*, 2015).

Métodos que têm ganhado popularidade mais recente como a ressonância magnética com difusão e o PET-CT vêm sendo avaliados também para prever a ressecabilidade de tumores avançados do ovário. Com a melhoria da qualidade dos equipamentos, as imagens identificam com precisão lesões em áreas de difícil abordagem cirúrgica como a raiz do mesentério e o envolvimento intestinal maciço e o envolvimento do hilo hepático (ALESSI *et al.*, 2016; RIZZO *et al.*, 2020).

Em nosso estudo utilizamos o escore proposto por Suidan *et al.* (2017), que leva em conta a presença de lesões no hilo ou no ligamento esplênico, linfonodos retroperitoneais acima do hilo renal, aderências difusas em intestino delgado, ascite abdominal moderada ou severa, lesão na vesícula biliar ou na fissura hepática intersegmentar, lesão na retrocavidade dos epiplons e lesões na raiz da artéria mesentérica superior (SUIDAN *et al.*, 2017), caracterizado em 51 exames de tomografia computadorizada e 11 de ressonância magnética. O método não foi preditivo de doença residual em nossa casuística. Uma limitação importante de nossa análise

foi o uso do laudo emitido pelo radiologista. Os exames não foram revisados para se buscar a identificação das variáveis específicas do escore. Por outro lado, os resultados refletem o que ocorre na prática do mundo real. A cirurgia citorrredutora no câncer de ovário é um procedimento de elevada complexidade e a utilização de todo o potencial de exames de imagem de elevada resolução depende da integração entre o cirurgião e o radiologista. A discussão detalhada do caso com a identificação precisa dos pontos de lesão e o planejamento da intervenção, assim como a rediscussão após a execução do procedimento para “calibrar” a equipe eventualmente pode mudar este panorama e permitir a utilização da tecnologia para personalizar a abordagem da paciente.

Os marcadores tumorais possuem a vantagem de não dependerem de interpretação pelo examinador como nos métodos de imagem. O CA 125 e o HE 4 são os marcadores mais estudados para prever ressecabilidade nos tumores avançados do ovário. O nível sérico de ambos os marcadores está associado à doença residual após cirurgia primária no câncer de ovário (SHEN; LI, 2016). Diversos estudos avaliam a dosagem sérica do CA 125 no pré-operatório e estabelecem valores menores que 500 UI/ml (CHI *et al.*, 2000; OBEIDAT; LATIMER; CRAWFORD, 2004; VORGAS *et al.*, 2009) ou 600UI/ml (SUIDAN *et al.*, 2017) como preditor de ressecção completa no tumores malignos avançados do ovário. Em nosso estudo, a dosagem pré-operatória de CA 125 foi similar entre os casos com doença residual e sem doença residual pós-operatória. Estes resultados confirmam a dificuldade em utilizar dados pré-operatórios para se decidir por planejar ou não intervenções agressivas para obtenção de ressecção completa em tumores ovarianos presumivelmente estágio III.

A cirurgia citorrredutora para tumores de ovário no estágio III pode ser considerada um dos procedimentos mais complexos em ginecologia oncológica. A realização do melhor procedimento intra-operatório envolve o conhecimento da biologia do processo de disseminação dos tumores ovarianos, o entendimento da importância de se obter a ressecção completa do tumor e um amplo domínio técnico para manipulação de estruturas pélvicas, no abdome superior e no retro-peritônio. Tais habilidades são difíceis de serem adquiridas e o número de pacientes que têm acesso a este tipo de especialista é muito variável globalmente, ou mesmo entre estados ou cidades diferentes. Estudos populacionais mostram esta heterogeneidade. Nos Estados Unidos, estudos sugerem que proporção de mulheres com câncer de ovário que são atendidas por especialistas em ginecologia oncológica varia de 30% a 40% (CARNEY *et al.*, 2002; EARLE *et al.*, 2006; ERICKSON *et al.*, 2014; MERCADO *et al.*, 2010; VERNOOIJ *et al.*, 2007). No Brasil, a ginecologia oncológica não é uma área de atuação

reconhecida e a formação para atendimento de mulheres com tumores avançados do ovário não é sistematizada.

O tratamento por cirurgião especializado está associado a diversos benefícios no manejo da doença. Mulheres tratadas por especialistas em ginecologia oncológica recebem mais frequentemente o tratamento padronizado por guidelines (RIM *et al.*, 2016). O efeito do treinamento do cirurgião parece refletir também nos desfechos da doença, com melhor sobrevida quando a paciente é tratada por especialista em ginecologia oncológica (EARLE *et al.*, 2006; EISENKOP *et al.*, 1992). Em nossa casuística notamos uma dispersão grande em termos de cirurgias responsáveis pelo procedimento, resultando que a maioria realizou poucos procedimentos durante o período compreendido pela análise. Verificamos que em um cenário de baixo número de procedimentos realizados, a quantidade de cirurgias realizadas não foi determinante para a obtenção de taxas maiores de ressecção tumoral completa.

A aquisição de proficiência para a realização de cirurgias citorredutoras pode ser melhorada através de várias estratégias como: o estabelecimento de programas de treinamento em centros de grande volume, melhorar a seleção de pacientes pela disseminação de conhecimento sobre a doença, melhoria dos níveis de evidência dos estudos que guiam a prática no atendimento de mulheres com câncer de ovário, workshops de mentoria e treinamento cirúrgico e considerar um nível mínimo de procedimentos necessários para proficiência básica e para a manutenção de proficiência (RAJEEV; KLOOSTER; TURAGA, 2016).

O estabelecimento de número mínimo de procedimentos para a aquisição de proficiência em cirurgia para tumores avançados do ovário é desafiador em função da complexidade e heterogeneidade dos procedimentos. Alguns estudos sugerem que a proficiência inicial seria alcançada com 50 cirurgias (NISHIKIMI *et al.*, 2020), para manutenção da proficiência os serviços deveriam realizar no mínimo 20 procedimentos anuais e o cirurgião 10 procedimentos anuais (BRISTOW *et al.*, 2014). Em nossa casuística, nenhum dos cirurgiões preenche tais critérios.

O conhecimento sobre a biologia dos tumores epiteliais do ovário tem avançado de forma expressiva nas últimas duas décadas. A simples classificação histológica convencional (MEINHOLD-HEERLEIN *et al.*, 2016) e o estadiamento (BEREK *et al.*, 2018) já não são suficientes para compreender e classificar este heterogêneo grupo de doenças. Os diversos subtipos têm sido melhor caracterizados do ponto de vista epidemiológico (MALLEN; TOWNSEND; TWOROGER, 2018; REID; PERMUTH; SELLERS, 2017) e genômico (AUNER *et al.*, 2009; CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, 2011; SINGER *et al.*, 2003; WIEGAND *et al.*, 2010). Há evidências recentes que o subtipo molecular

pode estar associado ao desfecho da cirurgia primária, por exemplo os subtipo mesenquimal dos tumores serosos de alto grau estaria associado a taxas mais altas de doença residual macroscópica (WANG *et al.*, 2017). No entanto, este conhecimento provem de análises preliminares.

Nossa coorte ainda não está completamente caracterizada do ponto de vista molecular, então analisamos apenas as variáveis clássicas obtidas do registro anatomopatológico que foi utilizado para a tomada de decisão clínica. Neste contexto, a única variável estatisticamente associada a presença de doença residual pós-operatória foi o estágio IIIC. Este achado concorda com resultados de estudos prévios que demonstram que o volume tumoral é um importante fator para o resultado final da citorredução (KEHOE *et al.*, 2015; VERGOTE *et al.*, 1998, 2010). Enquanto para pacientes com tumores nos estádios IIIA e IIIB há relativo consenso que a cirurgia primária com tentativa de máxima ressecção é a melhor escolha (DU BOIS *et al.*, 2009; LEDERMANN *et al.*, 2013), para tumores maiores como nos estádios IIIC e IV a opção por quimioterapia neoadjuvante não é inferior em termos de prognóstico (KEHOE *et al.*, 2015; VERGOTE *et al.*, 2010), com vantagem para o tratamento neoadjuvante nos casos de mulheres com tumores no estágio IV (VERGOTE *et al.*, 2018).

A caracterização dos procedimentos cirúrgicos em nossa casuística mostrou tempo cirúrgico foi maior no grupo de pacientes onde obteve-se ressecção completa do tumor. A razão para esta diferença não é clara. Uma possível explicação é que a obtenção da remoção completa do tumor demanda um esforço maior por parte da equipe cirúrgica. A duração da cirurgia em nossa casuística é semelhante a outros estudos com pacientes de perfil semelhante (ONDA *et al.*, 2020).

A cirurgia citoredutora para o câncer de ovário é associada a substancial morbidade e mesmo mortalidade. Em nossa casuística ocorreram 18 complicações (14.5%). A maioria das complicações foram de menor gravidade, mas quatro casos (3.2%) foram a óbito em decorrência do procedimento cirúrgico. O óbito pós-operatório é descrito em uma proporção de média de 3.7% para cirurgia primaria (GERESTEIN *et al.*, 2009). Nossa taxa de complicações como hemorragia severa e infecção pós-operatória também estão dentro daquelas descritas na literatura (KEHOE *et al.*, 2015; VERGOTE *et al.*, 2010). Embora haja poucos estudos, a cirurgia de intervalo parece estar associada a menor taxa de complicações e mortalidade (KEHOE *et al.*, 2015). O balanço entre os benefícios de se tentar uma cirurgia radical e o risco de complicações graves constitui-se em um dos principais dilemas na decisão sobre o procedimento inicial no câncer de ovário. Há no entanto, a tendência na literatura atual a aceitar

que a extensão da cirurgia beneficia o desfecho das pacientes independente do risco de complicações associado ao procedimento (XU *et al.*, 2020).

A avaliação das variáveis associadas à sobrevida de mulheres com tumores epiteliais ovarianos no estágio III foi contribuição mais importante de nosso estudo. Os fatores significativamente associados ao aumento do risco de óbito foram $ASA \geq 3$, e quimioterapia incompleta. A ausência de doença residual macroscópica não foi significativamente associada a melhora de sobrevida. Estes dados reforçam a importância do tratamento quimioterápico nos desfechos de longo prazo para pacientes com câncer de ovário. Uma proporção relativamente alta de nossas pacientes não conseguiu completar o tratamento quimioterápico primário mínimo de seis ciclos contendo derivados da platina. Foram 21% que realizaram tratamento quimioterápico incompleto e 16% que não conseguiram iniciar quimioterapia após a cirurgia.

Uma proporção variável de pacientes não consegue iniciar quimioterapia após a cirurgia primária. Mesmo participantes de estudos clínicos entre 6% e 15%. Pacientes alocadas em estudos clínicos para quimioterapia neoadjuvante também, eventualmente, não conseguem iniciar o tratamento quimioterápico, mas a proporção é substancialmente menor, variando de 1% a 2,5% (KEHOE *et al.*, 2015; ONDA *et al.*, 2020; VERGOTE *et al.*, 2010). Esta é uma evidência que a cirurgia pode ser um fator adicional para limitar o início do tratamento quimioterápico em pacientes com tumores avançados do ovário.

Evidências a partir de estudos retrospectivos e meta análises demonstram forte associação entre doença residual e prognóstico em tumores avançados do ovário (ELATTAR *et al.*, 2011). A citorredução primária seguida de quimioterapia a base de derivados da platina em combinação com taxanos é considerado o tratamento mais adequado visando a cura da doença. No entanto a cura da doença diagnosticada no estágio avançado raramente é obtida e provavelmente depende de múltiplos fatores ainda não totalmente esclarecidos.

Por tratar-se de uma coorte histórica, os dados foram obtidos de registros médicos. Neste contexto é difícil caracterizar com precisão o resultado da cirurgia em termos de doença residual. Enquanto a descrição de ausência de lesão residual é confiável, a mensuração precisa da doença residual quando presente não está caracterizada com precisão na maioria dos registros para além de ressecção completa e ressecção incompleta. O diâmetro máximo das lesões residuais é considerado um preditor independente de sobrevida global. Pacientes sem doença residual apresentam sobrevida em cinco anos de 60% comparado 35% para pacientes com lesão residual entre 1 e 10 mm e menor que 20% para pacientes com lesão residual maior que 10 mm (HOSKINS; MCMURTRIE; SWENERTON, 1992; HOSKINS *et al.*, 1994). Esta classificação tem sido alvo de contestação, até porque, mesmo em estudos prospectivos a

avaliação de doença residual é subjetiva e apresenta baixa concordância com métodos de imagem e mensuração objetiva (CHI *et al.*, 2007). Outro aspecto relevante é que estes dados foram obtidos, na sua maioria antes da introdução do taxano na quimioterapia de primeira linha. Dados mais recentes, sugerem que o resultado que realmente apresenta efeito na sobrevida é a obtenção de citorredução completa, ou seja, a ausência de qualquer lesão residual visível (ALETTI *et al.*, 2006). Este conceito ficou mais claro a partir de dados de três estudos clínicos randomizados europeus (AGO-OVAR 3, AGO-OVAR 5 e AGO-OVAR 7). Neste conjunto de estudos, a ausência de lesão residual associou-se a sobrevida mediana de 99 meses, lesões menores que 10 mm a sobrevida mediana de 36 meses lesões maiores que 10 mm a sobrevida mediana de 30 meses (DU BOIS *et al.*, 2009).

Nosso estudo tem como ponto forte avaliar o papel da citorredução no contexto de sua aplicação clínica rotineira como ocorre na maioria dos serviços de atendimento de mulheres com tumores avançados do ovário. Em um contexto que ocorre rotatividade relevante de cirurgiões com treinamento variável. Onde o número de cirurgias realizados não atinge aos critérios considerados ideais e onde o número de cirurgias realizado anualmente por cada cirurgião é muito distante daquele considerado ideal para a manutenção da proficiência. A organização do atendimento de mulheres com tumores avançados do ovário é complexa e este contexto tende a perdurar por longo tempo.

Nossos dados apontam para a necessidade de se buscar estratégias pré ou intra-operatórias que permitam selecionar as pacientes com alta probabilidade de se obter citorredução completa no procedimento inicial. Estas pacientes seriam candidatas a intervenção cirúrgica agressiva inicial. Por outro lado, mulheres com baixa probabilidade de se obter cirurgia sem doença residual se beneficiariam do início precoce da quimioterapia, deixando a citorredução para um momento posterior e associada a mudança nos parâmetros que estariam limitando a intervenção inicial. Esta dificuldade de manejo da doença pode ser uma das razões para a tendência de aumento do uso de quimioterapia neoadjuvante observada globalmente. Dados dos Estados Unidos mostram um aumento na proporção de quimioterapia neoadjuvante no câncer de ovário de 8,6% para 22,6% entre 2004 e 2013 (MELAMED *et al.*, 2016). Esta tendência acentuou-se ainda mais a partir de 2011, passando a ter um aumento de 10,3% ao ano e atingindo cerca de 45% em 2016 para pacientes no estágio IIIC e IV (KNISELY *et al.*, 2020). Dados epidemiológicos sugerem que esta tendência está associada a melhora dos desfechos em termos de sobrevida global (MELAMED *et al.*, 2018).

6 CONCLUSÕES

- As variáveis pré-operatórias não se mostraram adequadas para se predizer a possibilidade de se realizar citorredução completa de mulheres com tumores epiteliais do ovário no estágio III.
- Em nossa casuística o impacto da citorredução completa na sobrevida das pacientes foi menos importante do que a realização de quimioterapia de primeira linha completa.
- Entre as variáveis clínicas, a presença de ascite clínica esteve associada à presença de lesão residual macroscópica após a cirurgia primária.
- Os exames de imagem de rotina não foram capazes de predizer o tipo de citorredução.
- O número de cirurgias realizado pelo cirurgião não se associou a predição de citorredução completa.
- Entre os fatores relacionados à cirurgia, o estágio FIGO foi o único associado ao tipo de citorredução obtido.
- A realização da quimioterapia completa foi o principal fator associado à sobrevida global em cinco anos.

REFERÊNCIAS

- ALESSI, A. *et al.* FDG-PET/CT to predict optimal primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: preliminary results. **Tumori**, Milano, v. 102, n. 1, p. 103-7, Feb. 2016. DOI: 10.5301/tj.5000396.
- ALETTI, G. D. *et al.* Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. **Obstet Gynecol**, New York, v. 107, n. 1, p. 77-85, Jan. 2006. DOI: 10.1097/01.AOG.0000192407.04428.bb.
- ALTMAN, A. D. *et al.* Optimal debulking targets in women with advanced stage ovarian cancer: a retrospective study of immediate versus interval debulking surgery. **J Obstet Gynaecol Can**, Toronto, v. 34, n. 6, p. 558-566, Jun. 2012. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)35272-0.
- AUNER, V. *et al.* KRAS mutation analysis in ovarian samples using a high sensitivity biochip assay. **BMC Cancer**, London, v. 9, p. 111, Apr. 2009. DOI: 10.1186/1471-2407-9-111.
- AXTELL, A. E. *et al.* Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. **J Clin Oncol**, New York, v. 25, n. 4, p. 384-9, Feb. 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.7800.
- BEREK, J. S. *et al.* Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. **Int J Gynaecol Obstet**, New York, v. 143, n. S2, p. 59-78, Oct. 2018. DOI: 10.1002/ijgo.12614.
- BRISTOW, R. E. *et al.* A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. **Cancer**, New York, v. 89, n. 7, p. 1532-40, Oct. 2000. DOI: 10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1532::aid-cnrc17>3.0.co;2-a.
- BRISTOW, R. E. *et al.* Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. **J Clin Oncol**, New York, v. 20, n. 5, p. 1248-59, Mar. 2002. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248.
- BRISTOW, R. E. *et al.* High-volume ovarian cancer care: Survival impact and disparities in access for advanced-stage disease. **Gynecol Oncol**, New York, v. 132, n. 2, p. 403-10, Feb. 2014. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.017.
- CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. **Nature**, London, v. 474, n. 7353, p. 609-15, Jun. 2011. DOI: 10.1038/nature10166.
- CANDIDO DOS REIS, F. J.; MOREIRA DE ANDRADE, J.; BIGHETTI, S. CA 125 and vascular endothelial growth factor in the differential diagnosis of epithelial ovarian tumors. **Gynecol Obstet Invest**, Basel, v. 54, n. 3, p. 132-6, 2002. DOI: 10.1159/000067877.
- CARNEY, M. E. *et al.* A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? **Gynecol Oncol**, New York, v. 84, n. 1, p. 36-42, Jan. 2002. DOI: 10.1006/gyngo.2001.6460.

CHI, D. S. *et al.* The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. **Gynecol Oncol**, New York, v. 77, n. 2, p. 227-31, May 2000. DOI: 10.1006/gyno.2000.5749.

CHI, D. S. *et al.* Prospective study of the correlation between postoperative computed tomography scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease 1 cm or less. **J Clin Oncol**, New York, v. 25, n. 31, p. 4946-51, Nov. 2007. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2317.

COX, D. R. Regression Models and Life-Tables. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, London, v. 34, n. 2, p. 187-220, Jan. 1972. DOI: 10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x.

DAABISS, M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. **Indian J Anaesth**, Mumbai, v. 55, n. 2, p. 111-115, Mar-Apr. 2011. DOI: 10.4103/0019-5049.79879.

DOWDY, S. C. *et al.* The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. **Cancer**, New York, v. 101, n. 2, p. 346-52, Jul. 2004. DOI: 10.1002/cncr.20376.

DU BOIS, A. *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**, New York, v. 115, n. 6, p. 1234-44, Mar. 2009. DOI: 10.1002/cncr.24149.

EARLE, C. C. *et al.* Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. **J Natl Cancer Inst**, Bethesda, v. 98, n. 3, p. 172-80, Feb. 2006. DOI: 10.1093/jnci/djj019.

EISENKOP, S. M. *et al.* The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. **Gynecol Oncol**, New York, v. 47, n. 2, p. 203-9, Nov. 1992. DOI: 10.1016/0090-8258(92)90107-t.

ELATTAR, A. *et al.* Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. **Cochrane Database Syst Rev**, Oxford, n. 8, p. CD007565, Aug. 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD007565.pub2.

ELIT, L. M. *et al.* Surgical outcomes in women with ovarian cancer. **Can J Surg**, Toronto, v. 51, n. 5, p. 346-354, Oct. 2008.

ERICKSON, B. K. *et al.* Reasons for Failure to Deliver National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-adherent Care in the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer at an NCCN Cancer Center. **Gynecol Oncol**, New York, v. 133, n. 2, p. 142-6, May 2014. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.02.006.

GERESTEIN, C. G. *et al.* Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review. **Gynecol Oncol**, New York, v. 114, n. 3, p. 523-7, Sep. 2009. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.03.011.

GÓMEZ-HIDALGO, N. R. *et al.* Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. **Gynecol Oncol**, New York, v. 137, n. 3, p. 553-8, Jun. 2015. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.03.049.

HARRIS, P. A. *et al.* Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform**, Orlando, v. 42, n. 2, p. 377-81, Apr. 2009. DOI: 10.1016/j.jbi.2008.08.010

HOSKINS, P. J.; MCMURTRIE, E.; SWENERTON, K. D. A phase II trial of intravenous etoposide (VP-16-213) in epithelial ovarian cancer resistant to cisplatin or carboplatin: clinical and serological evidence of activity. **Int J Gynecol Cancer**, Cambridge, v. 2, n. 1, p. 35-40, Jan. 1992. DOI: 10.1046/j.1525-1438.1992.02010035.x.

HOSKINS, W. J. *et al.* The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 170, n. 4, p. 974-9; discussion 979-980, Apr. 1994. DOI: 10.1016/s0002-9378(94)70090-7.

HOSKINS, W. J. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. **Gynecol Oncol**, New York, v. 55, n. 3 Pt 2, p. S91-96, Dec. 1994. DOI: 10.1006/gyno.1994.1346.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em:
<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: dez. 2020.

JEMAL, A. *et al.* Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin**, New York, v. 61, n. 2, p. 69-90, Mar-Apr. 2011. DOI: 10.3322/caac.20107.

KEHOE, S. *et al.* Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. **Lancet**, London, v. 386, n. 9990, p. 249-57, Jul. 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.

KNISELY, A. T. *et al.* Trends in Primary Treatment and Median Survival Among Women With Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer in the US From 2004 to 2016. **JAMA Netw Open**, Chicago, v. 3, n. 9, p. e2017517, Sep. 2020. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17517.

KOBAL, B. *et al.* Primary Debulking Surgery Versus Primary Neoadjuvant Chemotherapy for High Grade Advanced Stage Ovarian Cancer: Comparison of Survivals. **Radiol Oncol**, Warsaw, v. 52, n. 3, p. 307-319, Sep. 2018. DOI: 10.2478/raon-2018-0030.

LEDERMANN, J. A. *et al.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, Dordrecht, v. 24, p. vi24–vi32, Oct. 2013. DOI: 10.1093/annonc/mdt333.

LIU, P. C. *et al.* Effect of surgical debulking on survival in stage IV ovarian cancer. **Gynecol Oncol**, New York, v. 64, n. 1, p. 4-8, Jan. 1997. DOI: 10.1006/gyno.1996.4396.

LLUECA, A. *et al.* Prediction of suboptimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer based on preoperative and intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index. **World J Surg Oncol**, London, v. 16, n. 1, p. 37, Feb. 2018. DOI: 10.1186/s12957-018-1339-0.

MALLEN, A. R.; TOWNSEND, M. K.; TWOROGGER, S. S. Risk Factors for Ovarian Carcinoma. **Hematol Oncol Clin North Am**, Philadelphia, v. 32, n. 6, p. 891-902, Dec. 2018. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.07.002.

MEINHOLD-HEERLEIN, I. *et al.* The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. **Arch Gynecol Obstet**, Berlin, v. 293, n. 4, p. 695-700, Apr. 2016. DOI: 10.1007/s00404-016-4035-8.

MELAMED, A. *et al.* Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer in the United States. **Gynecol Oncol**, New York, v. 143, n. 2, p. 236-240, Nov. 2016. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.09.002.

MELAMED, A. *et al.* Effect of adoption of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer on all cause mortality: quasi-experimental study. **BMJ**, London, v. 360, p. j5463, Jan. 2018. DOI: 10.1136/bmj.j5463.

MERCADO, C. *et al.* Quality of care in advanced ovarian cancer: the importance of provider specialty. **Gynecol Oncol**, New York, v. 117, n. 1, p. 18-22, Apr. 2010. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.12.033.

MOTERANI, V. C. *et al.* Analysis of the relationship between hospital characteristics and survival in ovarian cancer: A historical cohort. **J Surg Oncol (Tallinn)**, Tallinn, v. 122, n. 8, p. 1802-1807, Dec. 2020. DOI: 10.1002/jso.26186.

MUTCH, D. G.; PRAT, J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. **Gynecol Oncol**, New York, v. 133, n. 3, p. 401-4, Jun. 2014. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.04.013.

NAGY, J. A. *et al.* Pathogenesis of malignant ascites formation: initiating events that lead to fluid accumulation. **Cancer Res**, Chicago, v. 53, n. 11, p. 2631-43, Jun. 1993.

NICK, A. M. *et al.* A Framework for personalized surgical approach to ovarian cancer. **Nat Rev Clin Oncol**, London, v. 12, n. 4, p. 239-45, Apr. 2015. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.26.

NISHIKIMI, K. *et al.* Learning curve of high-complexity surgery for advanced ovarian cancer. **Gynecol Oncol**, New York, v. 156, n. 1, p. 54-61, Jan. 2020. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.10.034.

OBEIDAT, B.; LATIMER, J.; CRAWFORD, R. Can optimal primary cytoreduction be predicted in advanced stage epithelial ovarian cancer? Role of preoperative serum CA-125 level. **Gynecol Obstet Invest**, Basel, v. 57, n. 3, p. 153-6, 2004. DOI: 10.1159/000076236.

ONDA, T. *et al.* Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. **Eur J Cancer**, Oxford, v. 130, p. 114-125, May 2020. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.02.020.

QAYYUM, A. *et al.* Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. **Gynecol Oncol**, New York, v. 96, n. 2, p. 301-6, Feb. 2005. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.06.054.

RAJEEV, R.; KLOOSTER, B.; TURAGA, K. K. Impact of surgical volume of centers on post-operative outcomes from cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemoperfusion. **J Gastrointest Oncol**, Hong Kong, v. 7, n. 1, p. 122-128, Feb. 2016. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.099.

REID, B. M.; PERMUTH, J. B.; SELLERS, T. A. Epidemiology of ovarian cancer: a review. **Cancer Biol Med**, Tianjin, v. 14, n. 1, p. 9-32, Feb. 2017. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.

RIM, S. H. *et al.* Gynecologic oncologists involvement on ovarian cancer standard of care receipt and survival. **World J Obstet Gynecol**, Hong Kong, v. 5, n. 2, p. 187-196, 2016. DOI: 10.5317/wjog.v5.i2.187.

RIZZO, S. *et al.* Pre-operative evaluation of epithelial ovarian cancer patients: Role of whole body diffusion weighted imaging MR and CT scans in the selection of patients suitable for primary debulking surgery. A single-centre study. **Eur J Radiol**, Stuttgart, v. 123, p. 108786, Feb. 2020. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.108786.

RUNYON, B. A.; HOEFS, J. C.; MORGAN, T. R. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. **Hepatology**, Baltimore, v. 8, n. 5, p. 1104-9, Oct. 1988. DOI: 10.1002/hep.1840080521.

RUTTEN, M. J. *et al.* Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models. **Int J Gynecol Cancer**, Cambridge, MA, v. 25, n. 3, p. 407-15, Mar. 2015. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000368.

SANGISETTY, S. L.; MINER, T. J. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. **World J Gastrointest Surg**, Beijing, v. 4, n. 4, p. 87-95, Apr. 2012. DOI: 10.4240/wjgs.v4.i4.87.

SHEN, Y.; LI, L. Serum HE4 superior to CA125 in predicting poorer surgical outcome of epithelial ovarian cancer. **Tumour Biol**, Tokyo, v. 37, n. 11, p. 14765-14772, Nov. 2016. DOI: 10.1007/s13277-016-5335-0.

SINGER, G. *et al.* Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. **J Natl Cancer Inst**, Bethesda, v. 95, n. 6, p. 484-6, Mar. 2003. DOI: 10.1093/jnci/95.6.484.

SUIDAN, R. S. *et al.* A multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer. **Gynecol Oncol**, New York, v. 145, n. 1, p. 27-31, Apr. 2017. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.02.020.

VERGOTE, I. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. **Gynecol Oncol**, New York, v. 71, n. 3, p. 431-6, Dec. 1998. DOI: 10.1006/gyno.1998.5213.

VERGOTE, I. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. **N Engl J Med**, Boston, v. 363, n. 10, p. 943-53, Sep. 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806.

VERGOTE, I. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. **Lancet Oncol**, London, v. 19, n. 12, p. 1680-87, Dec. 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30566-7.

VERNOOIJ, F. *et al.* The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. **Gynecol Oncol**, New York, v. 105, n. 3, p. 801-12, Jun. 2007. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.02.030.

VORGIAS, G. *et al.* Determination of the Necessary Total Protein Substitution Requirements in Patients with Advanced Stage Ovarian Cancer and Ascites, Undergoing Debulking Surgery. Correlation with Plasma Proteins. **Ann Surg Oncol**, New York, v. 14, n. 6, p. 1919-23, Jun. 2007. DOI: 10.1245/s10434-007-9404-x.

VORGIAS, G. *et al.* Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. **Gynecol Oncol**, New York, v. 112, n. 1, p. 11-5, Jan. 2009. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.09.020.

WAKABAYASHI, M. T.; LIN, P. S.; HAKIM, A. A. The role of cytoreductive/debulking surgery in ovarian cancer. **J Natl Compr Canc Netw**, Sudbury, MA, v. 6, n. 8, p. 803-10; quiz 811, Sep. 2008. DOI: 10.6004/jnccn.2008.0060.

WANG, C. *et al.* Pooled Clustering of High-Grade Serous Ovarian Cancer Gene Expression Leads to Novel Consensus Subtypes Associated with Survival and Surgical Outcomes. **Clin Cancer Res**, Denville, NJ, v. 23, n. 15, p. 4077-4085, Aug. 2017. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0246.

WHITE, I. R.; ROYSTON, P.; WOOD, A. M. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. **Stat Med**, New York, v. 30, n. 4, p. 377-99, Feb. 2011. DOI: 10.1002/sim.4067.

WIEGAND, K. C. *et al.* ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. **N Engl J Med**, Boston, v. 363, n. 16, p. 1532-43, Oct. 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1008433.

XU, Z. *et al.* Complications and Survivorship Trends After Primary Debulking Surgery for Ovarian Cancer. **J Surg Res**, New York, v. 246, p. 34-41, Feb. 2020. DOI: 10.1016/j.jss.2019.08.027.

ANEXOS

Quadro 1 - Estadiamento das neoplasias ovarianas: FIGO 2014

<u>FIGO(2014)</u>	Classificação
Estadio I	Tumor limitado aos ovários
IA	Tumor limitado a um ovário (cápsula íntegra), ou tuba sem neoplasia na superfície, Ausência de células neoplásicas no líquido ascítico ou lavado peritoneal
IB	Tumor limitado a ambos os ovário (cápsula íntegra), ou tubas, sem neoplasia na superfície, Ausência de células neoplásicas no líquido ascítico ou lavado peritoneal
IC	Tumor limitado a um ou ambos os ovários ou tubas, com qualquer uma das seguintes características: IC1 – rotura intraoperatória, IC2 - cápsula rota antes da cirurgia ou presença de neoplasia na superfície ou IC3 - presença de células neoplásicas no líquido ascítico ou lavado peritoneal
Estadio II	Tumor envolve um ovário ou ambos os ovários ou tubas com extensão pélvica ou intraperitoneal,
IIA	Extensão direta e/ou implantes no útero e/ou tubas,
IIB	Extensão direta a outros tecidos pélvicos,
Estadio III	Tumor envolve um ou ambos os ovários ou tubas com metástases peritoneais confirmadas por microscopia fora da pelve ou presença de metástases em linfonodos regionais,
IIIA	Metástases para linfonodos retroperitoneais, com ou sem envolvimento além da pelve, IIIA1 – Apenas linfonodos retroperitoneais IIIA1(i) – metástases menores ou iguais a 10mm IIIA1(ii) – metástases maiores que 10mm

	IIIA2 – Doença microscópica extra-pélvica com ou sem envolvimento linfonodal,
IIIB	Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve, menores ou iguais a 2cm,,
IIIC	Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve, com mais de 2,0 cm e/ou metástases em linfonodos regionais,
IV	Disseminação neoplásica a distância,
IVA	Derrame pleural com citologia positiva
IVB	Metástases para outros órgãos extra-abdominais,

Quadro 2 - Classificação ASA

ASA	Estágio da doença
I	Não há distúrbios orgânicos, fisiológicos, bioquímicos ou psiquiátricos
II	Distúrbios sistêmicos, variando de discretos a moderados, que eventualmente não estão relacionados com o motivo da cirurgia
III	Distúrbios sistêmicos graves que podem ou não estar relacionados com o motivo da cirurgia
IV	Distúrbios sistêmicos graves com risco de vida, com ou sem cirurgia
V	Paciente moribundo com pouca chance de sobrevivência, mas que é submetido a cirurgia como último recurso (esforço ressuscitativo)
E	Cirurgia de emergência

Aprovação do Comitê de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores que influenciam a qualidade da citorredução no câncer de ovário nos estádios III e IV.

Pesquisador: Francisco José Candido dos Reis

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 90393218.1.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.689.684

Apresentação do Projeto:

O câncer ovariano é uma doença que acomete milhares de mulheres todos os anos no mundo todo, com diagnóstico difícil e na maioria dos casos tardio, com altas taxas de morbidade e mortalidade nas pacientes. A melhor estratégia terapêutica disponível baseia-se na quimioterapia com platinum e paclitaxel e utilização de cirurgias de citorredução máxima. O volume de doença residual após cirurgia citoredutora correlaciona-se inversamente com a sobrevida. Apesar do benefício, este procedimento pode causar morbidade e atrasar a quimioterapia adjuvante. É de se esperar que muitos fatores afetem a realização de uma citorredução com o mínimo de doença residual, como doenças crônicas, obesidade, idade da paciente ou possíveis complicadores durante uma cirurgia como o excesso de ascite. Porém poucos são os trabalhos que relacionam estes fatores e o sucesso da citorredução efetiva. Objetivo deste trabalho é portanto, avaliar como fatores diversos podem de fato determinar o sucesso ou não deste tipo de cirurgia, o que implica em maior sobrevida e qualidade de vida as pacientes afetadas.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os fatores pré-operatórios que influenciam na qualidade da citorredução primária no câncer avançado do ovário.

Avaliar os fatores limitantes da cirurgia, como a extensão da doença, tempo cirúrgico, complicações intra-operatórias, tempo de internação, intervalo entre a cirurgia e o início da

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.689.684

quimioterapia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Serão avaliados dados de prontuários. Não há benefícios diretos para as pacientes envolvidas, apenas benefícios em termos de conhecimentos gerados pela pesquisa sobre a doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os dados serão coletados e organizados utilizando-se formulários eletrônicos de captura de dados REDCap hospedado no servidor seguro da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HARRIS et al., 2009). Estimamos incluir 200 pacientes correspondentes a todos os casos atendidos no serviço entre 1990 e 2018. A análise estatística será realizada utilizando-se métodos descritivos, métodos analíticos conforme a distribuição encontrada para as variáveis. Na análise de prognóstico utilizaremos dois desfechos o intervalo livre de doença e a sobrevivência global. A mortalidade específica pelo câncer de ovário e a mortalidade por outras causas (mortalidade concorrente) serão modeladas separadamente. Para a mortalidade específica por câncer de ovário, se forem satisfeitas as condições necessárias um modelo de riscos proporcionais de Cox será usado para estimar a proporção de risco associada a cada fator prognóstico (COX, 1972), ou então modelos alternativos serão utilizados. Estas análises serão realizadas com o auxílio do software R version 3.4.2 (2017-09-28).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional, que empregará informações coletadas em prontuário; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos. O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS N° 456/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Recomendações:

não se aplica

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.589.684

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1133230.pdf	25/05/2018 15:32:51		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Kamila_CEP.pdf	25/05/2018 15:32:18	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
Outros	Aprovacao_DGO.pdf	25/05/2018 15:31:34	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_Kamila.pdf	25/05/2018 15:29:56	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Documento_UPC.pdf	25/05/2018 15:29:07	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	25/05/2018 15:28:33	Francisco José Candido dos Reis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.589.684

RIBEIRÃO PRETO, 04 de Junho de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br