

**SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN**

**FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS AO  
TRATAMENTO INICIAL EM PACIENTES COM  
CARCINOMA DO OVÁRIO ESTÁDIOS II, III E IV**

**TESE APRESENTADA À FACULDADE DE  
CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE CAMPINAS PARA OBTENÇÃO  
DO TÍTULO DE DOUTOR EM MEDICINA:  
ÁREA DE TOCGINECOLOGIA**

**ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. KAZUE PANETTA**

**UNICAMP  
1995**

**UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL**

UNIDADE	79C
N.º CHAMADA:	UNICAMP
	10447
	Ex.
VALOR EM R\$	2.389,7
PROC.	433/95
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	21/3/95
N.º CPD	

CM-00067138-8

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP**

Derchain, Sophie Françoise Mauricette

**D444f** Fatores prognósticos associados ao tratamento inicial em  
pacientes com carcinoma do ovário estádios II, III e IV /  
Sophie Françoise Mauricette Derchain. -- Campinas, SP : [s.n.],  
1995.

Orientador: Kazue Panetta

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas,  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Carcinoma. 2. Ovário. 3. Prognóstico. I. Panetta, Kazue.  
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências  
Médicas. III. Título.

**Dedico este trabalho  
ao Sérgio, Marcelo, Luiza e André.**

## **AGRADECIMENTOS**

À Profa. Dra KAZUE PANETTA, pela amizade, confiança, apoio à minha vida pessoal e profissional e orientação neste trabalho.

Ao Prof. Dr. HENRIQUE BENEDITO BRENELLI, chefe do Serviço de Oncologia Genital e Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, pela confiança e constantes estímulos na carreira universitária.

Ao Prof. Dr. JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI, exemplo médico e humano, que entre inúmeras realizações, criou este Serviço para o desenvolvimento da pesquisa, docência e assistência às mulheres com câncer.

Ao Prof. Dr. LUIZ CARLOS TEIXEIRA, pelo incentivo e orientação em todas as etapas deste trabalho e pela grande responsabilidade na minha formação para o exercício de uma medicina humana e honesta.

Ao Prof. Dr. FAUZER SIMÃO ABRÃO, pela gentileza e competência com que sempre nos apoiou na prática da oncologia ginecológica e mamária.

Ao Prof. Dr. JESSÉ de PAULA NEVES JORGE, que desde o início da minha carreira me estimulou na realização de um trabalho digno.

À Prof. Dra. LILIANA A. L. A. ANDRADE, docente do Departamento de Anatomia Patológica da FCM/UNICAMP, pela revisão de todas as lâminas histológicas das pacientes incluídas neste trabalho e pela participação na maioria dos estudos realizados com câncer genital.

Ao Prof. Dr. ANÍBAL FAÚNDES, Diretor Executivo do CAISM, pelo estímulo pessoal e atuação neste Centro.

Aos Drs. LUIZ ANTONIO VERDIANI, SÉRGIO BRUNO BARBOSA e ANTONIO CRUZ GARCIA principais componentes da equipe responsável pela cirurgia pélvica oncológica no CAISM.

Ao Prof. Dr. GUSTAVO ANTONIO de SOUZA Chefe do Departamento de Tocoginecologia, pelo estímulo aos membros deste Departamento.

Aos Profs. Drs. ELLEN E. HARDY e ALOÍSIO JOSÉ BEDONE, pelas incontáveis contribuições ao desenvolvimento da pesquisa.

Ao ROBERTO RUSSO MARBA e MARIA de LOURDES MARTINS MARBA, que além de tudo que são para mim, realizaram a arte final deste trabalho.

À SANDRA REGINA MALAGUTTI pela inestimável colaboração na realização da avaliação estatística.

Aos colegas e amigos do Departamento de Tocoginecologia, Drs. ABIMAEEL MARTINS COSTA, ÁUREA AKEMI ABE CAIRO, CÉSAR CABELLO DOS SANTOS, ELIANA M. AMARAL FREITAS DA SILVA, JULIA Y. SHINZATO, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA, LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA, LUIZ CARLOS ZEFERINO, MARCELO ALVARENGA, MARIA SALETE COSTA GURGEL, pelo apoio, amizade e confiança em meu trabalho.

Aos amigos e colaboradores da ASTEC, SUELI CHAVES, FERNANDA ATIBAIA, ISABEL GARDENAL, NILVANA GOMES FELIPE CARMO, MARISA DAMASCENO, MARIA DO ROSÁRIO RODRIGUES ZULLO e NEDER PIAGENTINI do PRADO, pela competente assessoria técnica na estrutura e revisão deste trabalho.

Às amigas ANGELA MARIA MORELATO, SÔNIA APARECIDA PLANCA VARANI, SUELI REGINA TEIXEIRA e VILMA MARIA DE MAGALHÃES, pela prestimosa assistência aos médicos e às pacientes.

Aos alunos, residentes, médicos e funcionários pelo estímulo, amizade, trabalho e motivação.

Às pacientes, com muito carinho e respeito.

## **ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS**

## ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>B</b>	Coeficiente de regressão
<b>CA 125</b>	antígeno carcinogénico
<b>CAISM</b>	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
<b>cm</b>	centímetro(s)
<b>DTG</b>	Departamento de Tocoginecologia
<b>DBase</b>	Data base
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EP</b>	Erro padrão
<b>et al.</b>	e outros, e outras
<b>FIGO</b>	International Federation of Gynecology and Obstetric
<b>g</b>	grama(s)
<b>m<sup>2</sup></b>	metro quadrado
<b>mg</b>	miligrama(s)
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>p</b>	p valor
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>u/ml</b>	unidades por mililitros
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>≤</b>	menor ou igual
<b>≥</b>	maior ou igual
<b>&lt;</b>	menor
<b>&gt;</b>	maior
<b>±</b>	mais ou menos
<b>&amp;</b>	e comercial
<b>%</b>	porcentagem
<b>X<sup>2</sup></b>	qui quadrado

# ÍNDICE

## RESUMO

## SUMMARY

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	18
2.1. Objetivo geral .....	18
2.2. Objetivos específicos .....	18
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	20
3.1. Casuística.....	20
3.2. Variáveis e conceitos .....	20
3.2.1. Estádio .....	20
3.2.2. Variáveis independentes.....	22
3.2.3. Variáveis dependentes .....	25
3.3. Metodologia.....	26
3.3.1. Coleta e processamento dos dados.....	26
3.3.2. Análise dos dados.....	27
3.3.3. Aspectos éticos.....	27
<b>4. RESULTADOS</b> .....	28
4.1. Correlação entre as variáveis estudadas e a resposta ao tratamento inicial.....	28
4.2. Correlação entre as variáveis estudadas e o resultado da cirurgia de revisão em pacientes com resposta clínica completa.....	37
4.3. Correlação entre as variáveis estudadas e o tempo de sobrevida .....	40



<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>50</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>65</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>66</b>

**ANEXOS**

**RESUMO**

---

---

## RESUMO

---

---

O objetivo deste estudo foi avaliar certas características da paciente, da doença e da terapêutica como fatores associados à resposta ao tratamento inicial e à sobrevida em 65 pacientes portadoras de carcinoma de ovário estádios II, III e IV, atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher de janeiro de 1986 a fevereiro de 1994. Para avaliar a associação entre a idade, "performance status", variáveis histopatológicas, ascite, extensão da doença, tipo de cirurgia realizada, volume tumoral residual pós-cirúrgico e quimioterapia com a resposta ao tratamento inicial e a sobrevida foram realizadas análises univariadas e múltiplas. Após análise múltipla, a idade, ascite, número de ciclos de quimioterapia e intervalo entre os ciclos foram fatores significativamente associados à resposta inicial. Em pacientes clinicamente livres de neoplasia, o volume tumoral residual esteve intimamente correlacionado com o achado de doença na cirurgia de revisão. Em relação aos fatores associados à sobrevida, além da idade, ascite, volume tumoral residual e intervalo entre os ciclos de quimioterapia, a resposta ao tratamento inicial definiu o prognóstico.

## **SUMMARY**

---

---

## **SUMMARY**

---

---

The main purpose of the present study was to analyze some characteristics of the patient, the disease and the treatment as associated factors with primary therapeutic response and survival in 65 patients with ovarian carcinoma stage II, III and IV, who were attended in the Center of Integral Assistance to Women's Health, from January 1986 to February 1994. To evaluate the association between age, performance status, histopathologic variables, ascite, disease extension, technical surgery, volume of residual tumor after debulking surgery and chemotherapy with the treatment response and survival both univariate and multiple analyses were used. After multiple analyses, age, ascite, number of chemotherapeutic courses and interval between these courses were significant factors associated with primary response. Regarding second look surgery in patients clinically free of neoplasia, the volume of residual tumor was directly correlated with the presence of disease. And, concerning factors related to survival, besides age, ascite, volume of residual tumor after debulking surgery and interval between chemotherapeutic courses, the response of primary treatment itself defined the prognosis.

# INTRODUÇÃO

---

---

## 1. INTRODUÇÃO

---

---

O câncer do ovário é uma doença de baixa incidência, mas com alta taxa de mortalidade, constituindo-se na quarta causa de morte por câncer em mulheres nos países desenvolvidos (BORING, SQUIRES, TONG, 1992; TORTOLERO-LUNA, MITCHELL, RHODES-MORRIS, 1994). No Brasil é a sexta causa de morte por câncer ginecológico e, apesar de existirem diferenças na ocorrência das neoplasias malignas nas diferentes regiões brasileiras, a incidência do câncer do ovário é relativamente uniforme, com um discreto aumento no Estado de São Paulo (MIRRA & FRANCO, 1987).

A alta mortalidade por esse tipo de tumor deve-se ao diagnóstico tardio e à dificuldade em se estabelecer uma forma ideal de rastreamento. A realização de exames periódicos, incluindo a avaliação ultra-sonográfica da pelve, dosagem dos marcadores tumorais específicos, melhor compreensão da fisiopatologia da doença e aquisição de novas drogas antitumorais poderão melhorar a sobrevivência das pacientes (Van NAGELL, 1991; MURAD, TRIGINELLI, ABRÃO, 1992; TROPÉ & MAKAR, 1992; FONSECA et al., 1993).

Novas técnicas e táticas cirúrgicas, a utilização da platina e seus derivados e, mais recentemente, do paclitaxel são tentativas terapêuticas para melhorar esta evolução, entretanto, ainda não se estabeleceram os principais fatores prognósticos relacionando estes tratamentos e a sobrevida. Apesar desses avanços, cerca de 75% dos casos diagnosticados são estádios III e IV e mais de 80% das pacientes morrem em consequência da doença nos primeiros cinco anos após o diagnóstico (TORTOLERO-LUNA et al., 1994). O sucesso do tratamento provavelmente depende de fatores como a idade, "performance status", tipo e grau histológico, além da combinação adequada da cirurgia e quimioterapia (HUNTER et al., 1991; HOSKINS, 1993; McGUIRE, 1993).

Outra questão ainda não respondida é o momento da interrupção do tratamento inicial, pois há necessidade de se assumir com segurança que a paciente está livre da doença. Os métodos diagnósticos não invasivos disponíveis para esta avaliação são pouco sensíveis. Por outro lado, mesmo confirmando-se a resposta clínica e cirúrgica completa, 50% das pacientes com carcinoma estádios II, III e IV apresentam recidiva da doença (PODRATZ & KINNEY, 1993).

O carcinoma do ovário pode ocorrer em qualquer idade, com uma incidência crescente a cada década da vida sendo mais freqüente em pacientes idosas, ao redor de 70 anos. A taxa de incidência tem se mantido estável nas duas últimas décadas, com uma queda de 8% na taxa de mortalidade, verificando-se que tem diminuído principalmente nas mulheres com idade inferior a 60 anos. Quando diagnosticado em estágio inicial, a taxa de sobrevida em cinco



anos é próxima a 90% (BALVERT-LOCHT et al., 1991; TORTOLERO-LUNA, 1994).

Assim, os estudos atuais concentram-se na tentativa de identificar um grupo de mulheres de maior risco para o desenvolvimento da doença, procurando-se correlacionar os fatores genéticos, fisiologia da ovulação, produção ou reposição hormonal e modo de vida, estabelecendo-se então propostas para prevenção e controle (TRIMBLE et al., 1991; DALY, 1992; HANKINSON et al., 1992; CHEN et al., 1992).

Entretanto, a falta de definição deste grupo de risco torna difícil estabelecer um programa de rastreamento. São considerados métodos sensíveis e específicos a ecografia abdominal ou transvaginal associada à dosagem do marcador tumoral CA 125 (PINOTTI et al., 1988; CHAVES, IGLESIAS, MONTENEGRO, 1991; MURAD et al, 1992; FONSECA et al., 1993). O custo excessivo destes procedimentos e a agressividade dos métodos diagnósticos definitivos, como laparoscopia e laparotomia, levaram o Comitê de Consenso do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia a afirmar que inexistente uma técnica aceitável de rastreamento (CREASMAN & DiSAIA, 1991). Além disso, desconhece-se a real repercussão destes exames na queda da mortalidade (CREASMAN & DiSAIA, 1991; WESTHOFF & RANDALL, 1991; EINHORN, 1992).

O diagnóstico clínico da neoplasia é geralmente tardio, pois os sintomas e sinais apresentam-se vagos, inespecíficos e, geralmente, não ginecológicos. O carcinoma do ovário costuma crescer rapidamente, com pouca dor ou complicações agudas, sendo os sintomas mais comuns o desconforto e

aumento do volume abdominal. Dissemina-se freqüentemente por extensão direta, exfoliação de células clonogênicas e por via linfática, sendo a metastatização hematogênica mais rara (HOSKINS, 1993).

Ao penetrar na cápsula ovariana, a neoplasia envolve outras estruturas, como trompa, útero e anexo contralateral. Também pode ser acometido o peritônio de todas as estruturas pélvicas, incluindo parede pélvica, fundos-de-saco e serosa do reto e bexiga. O rápido crescimento, sem infiltração capsular, compromete os órgãos abdominais por extensão direta. As grandes massas no omento e intestino são, na maioria das vezes, devidas a esta extensão direta (STEINBERG, DEMOPOULOS, BIGELOW, 1986; YOUNG, FUKS, HOSKINS, 1989).

Uma vez infiltrando a cápsula, células clonogênicas são exfoliadas para a cavidade peritoneal. Os movimentos respiratórios determinam o fluxo de líquido peritoneal que transporta as células desde a goteira parietocólica até o hemidiafragma direito, onde penetram nos vasos linfáticos do diafragma e são transportadas para a superfície pleural (BAGLEY et al., 1973; ROSENOFF et al., 1975; HOSKINS, 1993).

Por outro lado, os movimentos da atividade diária associados ao peristaltismo das vísceras ocas promovem a distribuição das células malignas na cavidade abdominal. Recentemente, tem sido dada maior atenção à propagação linfática. As células penetram na rede linfática pélvica e paraaórtica, com invasão dos linfonodos ilíacos internos, progredindo para os linfonodos ilíacos comuns e os paraaórticos. Estes linfonodos paraaórticos ocasionalmente podem ser

invadidos diretamente através dos vasos que acompanham as veias ovarianas. O envolvimento dos linfonodos inguinais ocorre por fluxo retrógrado através da invasão das cadeias ilíacas ou por via direta, pelos vasos do ligamento redondo (KNAPP & FRIEDMAN, 1974; CREASMAN, ABU-GHAZALEH, SCHMIDT, 1978; WU et al., 1986; BURGHARDT et al., 1991; ALLEN, PLANNER, GRANT, 1992).

Todos esses conhecimentos explicam a grande heterogeneidade na evolução da doença e a dificuldade em se estabelecer os fatores prognósticos, embora o estudo destes fatores seja fundamental, não somente para avaliar a terapêutica utilizada mas também para comparar os diversos tratamentos propostos, sem os quais os projetos de pesquisa e a interpretação dos resultados terapêuticos seriam inadequados, impedindo o desenvolvimento de uma literatura consistente (FRIEDLANDER & DEMBO, 1991; SWENERTON, 1992).

Os fatores prognósticos são características que determinam o comportamento biológico e o risco de morrer pela doença, podendo relacionar-se com a paciente, como a idade, "performance status" e estado clínico; com a doença, como o estágio e a extensão da doença, tipo e grau histológico e proliferação celular; ou com a intervenção médica, como a cirurgia de estadiamento, volume tumoral residual pós-cirurgia inicial, quimioterapia e cirurgia de revisão (SWENERTON et al., 1985; FRIEDLANDER & DEMBO, 1991; UNZELMAN, 1992; SWENERTON, 1992; EDMONSON, SU, KROOK, 1993; THIGPEN et al., 1993; RODRIGUEZ et al., 1994).

A idade pode ser considerada um fator prognóstico, pois as pacientes idosas têm uma reserva medular menor, limitando a utilização adequada dos

esquemas de quimioterapia. Frequentemente há a necessidade de diminuição da dose e do número de ciclos quando se comparam pacientes com idade inferior ou superior a 60 anos. Outros aspectos correlacionados com o mau prognóstico na paciente idosa são o diagnóstico mais tardio, tipo histológico mais agressivo, maior volume tumoral residual e pior "performance status". Assim, não se pode afirmar que a idade seja um fator independente do prognóstico, mas, associado aos descritos acima, pode ser significativa para a programação terapêutica (FRIEDLANDER & DEMBO, 1991; CANARY et al., 1992; SOUZA & FRIEDLANDER, 1992; THIGPEN et al., 1993; ALBERTS et al., 1993; EDMONSON et al., 1993; RODRIGUEZ et al., 1994).

O "performance status", ou grau de desempenho de atividades que a paciente é capaz de desenvolver, apesar de estar diretamente relacionado à idade e à extensão da doença, é descrito como um fator prognóstico independente no carcinoma ovariano. Por ser uma doença altamente consumptiva com repercussões clínicas importantes, a medida deste "performance" categoriza as pacientes aptas a serem tratadas com cirurgia e medicação antitumoral (SKEEL, 1982; SWENERTON et al., 1985; THIGPEN et al., 1993).

Tanto a idade como o "performance status" podem ser considerados como medidores subjetivos do prognóstico, dependentes das características individuais das pacientes. A avaliação objetiva, porém, é dada pelo estadiamento da doença considerado como o fator prognóstico mais importante. Assim, a sobrevivência em cinco anos, das pacientes com carcinoma estágio I adequadamente avaliadas, é de 90% (YOUNG et al., 1990), enquanto aquelas com doença avançada, estágio III e IV, apresentam sobrevivências que não ultrapassam 20% e

5% respectivamente. Nestes casos, a sobrevida depende da extensão da doença intra-abdominal, presença de linfonodos comprometidos, ascite e doença extracavitária (CHEN, 1987; GOODMAN et al., 1992; OZOLS, 1992; UNZELMAN, 1992; TSURUCHI et al., 1993).

Por outro lado, o tipo histológico tem uma importância prognóstica menor do que o estágio, o volume de doença ou o grau de diferenciação. A importância em se distinguir e classificar os diferentes subtipos de tumores epiteliais está ligada às diferenças que existem entre eles, como o comportamento biológico, formas de disseminação e associação com outras neoplasias malignas. Apesar de haver um pior prognóstico para certos tipos de carcinomas, como os de células claras quando apresentam a doença em estágios iniciais, há um consenso atual de que o subtipo histológico não é um fator prognóstico independente (FRIEDLANDER & DEMBO, 1991; PRAT, MATIAS-GUIU, BARRETO, 1991; PULS et al., 1992; SOUZA & FRIEDLANDER, 1992; WATKIN, SILVA, GERSHENSON, 1992; YOUNG & SCULLY, 1992; KENNEDY et al., 1993; O'BRIEN et al., 1993). Alguns estudos, porém, demonstraram que, dentre as pacientes com doença avançada, aquelas com tumores do tipo mucoso ou de células claras tinham uma pior evolução (OMURA et al., 1991a).

Já, o grau histológico tem um papel importante no prognóstico e na definição terapêutica, sobretudo em portadoras de doença em estágios iniciais, onde aquelas com carcinomas bem diferenciados têm uma sobrevida, em cinco anos, de aproximadamente 90% quando tratadas apenas com cirurgia (SORBE, FRANKENDAL, VERESS, 1982; FRIEDLANDER & DEMBO, 1991). Mesmo os tumores nos estágios avançados, mas de baixo grau de malignidade, têm uma

evolução lenta e um prognóstico significativamente melhor que carcinomas pouco diferenciados (LEAKE et al., 1992; NICTOLIS et al., 1992; SEGAL & HART, 1992; CARTER et al., 1993).

Historicamente, são os fatores que descrevemos, os mais considerados quando discutimos a questão do prognóstico, mas, atualmente, atribui-se à intervenção médica um importante papel na evolução da doença, pois interfere ativa e diretamente na sobrevida. O estadiamento cirúrgico adequado, o volume residual pós-cirurgia e a quimioterapia aplicada corretamente são fatores diretamente relacionados a esta intervenção.

A cirurgia para estadiamento representa uma das principais medidas para a avaliação do prognóstico, sendo decisiva para a instituição da terapêutica mais adequada (SOUEN, FILASSI, MISUMOTO, 1991; ALLEN et al., 1992; HAND et al., 1993; PARTRIDGE et al., 1993). A proposta de estadiamento cirúrgico realizada pela "International Federation of Gynecology and Obstetrics" (FIGO) permite racionalizar o tratamento, diminuindo o risco de subestadiamento (FIGO, 1986; 1987). A presença de células no lavado peritoneal e a avaliação dos linfonodos retroperitoneais, por exemplo, reduzem a possibilidade de erros. A proporção de linfonodos comprometidos é elevada, mesmo nos casos em que a doença está macroscopicamente restrita aos ovários. Por outro lado, a invasão linfonodal, além de mudar o estadiamento, é um fator independente de mau prognóstico (CHEN, 1987; ALLEN et al., 1992; TSURUCHI et al., 1993).

A cirurgia de estadiamento constitui-se, também, num procedimento terapêutico decisivo à evolução da doença. Quando pacientes que não foram

adequadamente estadiadas são reoperadas para este fim, em aproximadamente 33% delas a doença é mais avançada do que inicialmente parecia. A técnica cirúrgica para estadiamento do carcinoma de ovário está baseada no conhecimento das vias de disseminação da doença, citadas anteriormente e as falhas que ocorrem devem-se principalmente à inadequada formação dos cirurgões e à falta de um diagnóstico pré-operatório (SCHILDER & YOUNG, 1992; AVERETTE et al., 1993).

Por outro lado, um dos principais papéis da cirurgia na doença avançada é a retirada do tumor e das metástases. MUNNELL (1968) demonstrou que a remoção máxima do tumor associada à radioterapia pós-operatória era responsável por um significativo aumento da sobrevida das pacientes com doença avançada. A ressecção, segundo o autor, deveria ser completa com omentectomia, apendicectomia, ressecção das metástases peritoneais e intestinais associadas à histerectomia total e anexectomia.

Foi GRIFFITHS (1975) que, associando a poliquimioterapia a este tipo de cirurgia, consagrou a citorredução como fator prognóstico no carcinoma do ovário. Desde então, os procedimentos cirúrgicos citorreduzidores, com resultados de cirurgia ótima em cerca de 33% das pacientes com doença avançada, associados à quimioterapia, aumentaram as taxas de resposta parcial e completa, com um aumento significativo das médias de sobrevida (GRIFFITHS, PARKER, FULLER, 1979; HOSKINS & RUBIN, 1991; HOSKINS et al., 1992; RUBIN, 1992; AVERETTE et al., 1993; McGUIRE, 1993).

A teoria mais racional para explicar a importância da citorredução está fundamentada na cinética tumoral. Os carcinomas do ovário possuem um padrão de crescimento exponencial limitado pelo próprio volume tumoral, ocorrendo um aumento no tempo de duplicação celular à medida em que o tumor cresce (TANNOCK, 1989). Desta forma, a remoção de grandes massas tumorais favorece o recrutamento de células para a fase proliferativa do ciclo celular, permitindo a atuação das drogas antitumorais (SKIPPER, 1978; HOSKINS & RUBIN, 1991; HOSKINS, 1993). O volume tumoral residual considerado satisfatório para este tratamento é de no máximo 2cm por implante (HOSKINS & RUBIN, 1991; HOSKINS, 1993). Alguns autores sugerem que a citorredução seja radical e recomendam que, nos casos de implantes peritoneais miliares, todos sejam destruídos através de bisturi, laser ou eletrocoagulação (EISENKOP et al., 1993).

Considerando esses aspectos, muitas vezes tornam-se necessárias ressecções de partes do intestino, embora existam controvérsias sobre a validade destas ressecções quando há doença macroscópica irresssecável em outros locais do abdome ou da pelve (ALLEN et al., 1992; KAUFFMANN, Le BOUËDEC, DAUPLAT, 1993). Eventualmente estas ressecções são justificadas pelo seu caráter paliativo, pois melhoram a qualidade de vida e previnem a oclusão intestinal (HAKER et al., 1983; KAUFFMANN et al., 1993).

Entretanto, a citorredução não está definitivamente comprovada como fator independente do prognóstico. HUNTER et al. (1992) através de uma metanálise, mostraram que o volume tumoral residual tem pequeno valor na definição da sobrevida e que o tipo de quimioterapia utilizada talvez seja mais



importante. Este estudo abalou a certeza de que a cirurgia citorrredutora era indiscutível.

Outros fatores relevantes a serem considerados são a extensão e a localização das metástases, tanto na expectativa da citorredução como em sua repercussão na sobrevida. Quando há ascite e os implantes peritoneais são numerosos e maiores que 10cm, além da dificuldade em realizar a cirurgia ótima, o impacto na sobrevida é pequeno (HAKER et al., 1983). Entretanto, mesmo pacientes com doença estágio IV podem ser submetidas à cirurgia extensa, apesar da presença de doença extra-abdominal não ressecável. São poucas as referências sobre a eficácia da citorredução neste grupo de mulheres, mas algumas pacientes beneficiam-se desta cirurgia radical embora as curvas de sobrevida, comparando a cirurgia ótima ou não, sejam semelhantes. Portanto, a radicalização de uma cirurgia muito agressiva deve ser bem avaliada para evitar uma morbidade e mortalidade desnecessárias (GOODMAN et al., 1992).

O valor prognóstico da cirurgia citorrredutora também está associado à melhora no estado clínico e nutricional da paciente, permitindo o tratamento complementar antitumoral adequado. Não está, até hoje, demonstrado que a cirurgia realmente melhore a sobrevida ou se ela é apenas uma variável indicadora do prognóstico (DISAIA & CREASMAN, 1989).

A técnica e a adequação da cirurgia citorrredutora inicial dependem da experiência e do conhecimento que o cirurgião possui em relação ao padrão de disseminação e crescimento tumoral. A proporção de cirurgias ótimas depende muito da formação profissional, sendo significativa a diferença quando se

compara uma cirurgia realizada por um ginecologista especializado em oncologia com aquela realizada por um não especialista (NGUYEN et al., 1993).

Mas, apesar de todos os refinamentos técnicos e táticos, a cirurgia exclusiva raramente é curativa, havendo a necessidade da complementação deste tratamento com quimioterapia, considerando-se que o carcinoma ovariano é sensível às drogas (OZOLS & YOUNG, 1984).

Segundo KAVANAGH (1985), desde 1952 tem se observada alguma resposta destes tumores tanto à monoquimioterapia, inicialmente com fenilalanina mostarda e posteriormente com diversos alquilantes como melfalan, ciclofosfamida e clorambucil, quanto à poliquimioterapia. Uma mudança definitiva neste tipo de tratamento ocorreu com a síntese da cis-diaminodicloroplatina, em meados da década de 70. Vários estudos associando platina e ciclofosfamida com ou sem hexametilmelamina ou adriamicina levaram a respostas parciais e completas, com aumento significativo da sobrevida livre de doença (ADVANCED OVARIAN CANCER TRIALIST GROUP, 1991; BALVERT-LOCHT et al., 1991; OMURA et al., 1991b). A avaliação dos principais estudos mostrou que o acréscimo da hexametilmelamina ou adriamicina aumentam muito pouco as taxas de resposta e de sobrevida (OMURA et al., 1991b).

Desde o final da década de 80, a associação da platina e ciclofosfamida é considerada o melhor esquema quimioterápico porém, a dose e a duração do tratamento ainda são assuntos bastante controversos ( ADVANCED OVARIAN CANCER TRIALIST GROUP, 1991; GREM et al., 1991; McGUIRE & ROWINSKY; 1991; OZOLS & YOUNG, 1991; SOUEN et al., 1991;

GERSHENSON et al., 1992; OZOLS, 1992; WILLIAMS, 1992). A toxicidade a estas drogas foi controlada, principalmente com a síntese da carboplatina, que apresenta menor nefrotoxicidade e neurotoxicidade, embora seu uso possa ser limitado devido à mielossupressão, principalmente trombocitopenia (GREM et al., 1991; McGUIRE & ROWINSKY, 1991; OZOLS & YOUNG, 1991; OZOLS, 1992; VARDI et al., 1992).

Em relação à dose dos quimioterápicos, os estudos são conflitantes sendo difícil verificar se doses mais elevadas das drogas aumentam significativamente o índice de respostas e sobrevida (ADVANCED OVARIAN CANCER TRIALIST GROUP, 1991; HURWITZ & McGUIRE, 1994). Quanto ao número de ciclos, GERSHENSON et al. (1992), comparando pacientes com doença estádios III e IV submetidas a 6 ou 12 ciclos de poliquimioterapia, demonstraram que a sobrevida média livre de doença foi tanto maior quanto mais ciclos se aplicavam. Outros autores, contudo, não demonstraram estas diferenças (OZOLS & YOUNG, 1991; WILLIAMS, 1992).

Os esquemas quimioterápicos contendo cisplatina ou carboplatina aumentaram a taxa de respostas parciais e completas e o intervalo livre de doença em pacientes com carcinoma avançado, mas não aumentaram significativamente a sobrevida em cinco anos (ADVANCED OVARIAN CANCER TRIALIST GROUP, 1991; OMURA et al., 1991a). A quimioterapia com platina aumenta significativamente a sobrevida das pacientes com doença residual menor que 2cm mas quando a doença residual é maior que 2cm os esquemas com ou sem platina, não modificam a sobrevida em dois anos (OZOLS, 1992; RUBIN, 1992; NEIJT, 1994).

Devido a pequena taxa de respostas parciais e completas obtidas em pacientes com doença residual após a cirurgia e quimioterapia com platina e ciclofosfamida, as pesquisas relativas ao uso de novas drogas, como o paclitaxel, têm se desenvolvido intensamente (McGUIRE, 1994; THIGPEN et al., 1994). Os resultados preliminares destes estudos, mostram taxas de respostas clínicas significativamente maiores, assim como um aumento no intervalo livre de doença, embora as respostas cirúrgicas completas sejam semelhantes quando comparam os pacientes submetidas a esquemas com platina, associado ou não ao paclitaxel. Tendo visto a prematuridade dos resultados, o alto custo e a pequena disponibilidade do medicamento, talvez não seja adequado considerá-lo como parte do esquema-padrão para o tratamento primário das pacientes com carcinoma avançado do ovário. Sem dúvida, a importância da quimioterapia está relacionada aos outros fatores prognósticos, como o estágio e volume tumoral pós-cirúrgico e as condições clínicas da paciente (SKIPPER, 1983; SWENERTON, 1992).

Outro aspecto relacionado à intervenção médica e ao prognóstico é a cirurgia de revisão. Apesar da acurácia dos exames por imagem, como a ultrasonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, e da dosagem dos marcadores tumorais sensíveis e específicos, inexistem métodos não invasivos capazes de avaliar a resposta à quimioterapia. Por isso, a cirurgia de revisão, ou "second look", tem fundamental importância na decisão do tratamento posterior (DISAIA & CREASMAN, 1989; OZOLS et al., 1992).

Esse procedimento, inicialmente utilizado para câncer do cólon, passou a integrar os métodos terapêuticos para câncer do ovário a partir da década de 60

(SANTORO, GRIFFIN, WANGENSTEEN, 1961), com o objetivo de se evitar a interrupção prematura ou a utilização prolongada da quimioterapia e avaliar o prognóstico (BOKHMAN, VINOKUROW, GULO, 1992). Por outro lado, o custo do procedimento, a morbidade cirúrgica e a não comprovação de que poderia prolongar a sobrevida constituem as desvantagens da realização da cirurgia de revisão (PODRATZ & KINNEY, 1993; COPELAND, VACCARELLO, LEWANDOWSKI, 1994).

O termo cirurgia de revisão é empregado de forma inadequada, tanto para tentar descrever a ressecção da doença residual ou recidivada como para reestadiar adequadamente uma paciente. Na realidade, a avaliação cirúrgica sistemática de revisão deve ser empregada em pacientes assintomáticas sem evidência de doença após investigação clínica rigorosa e que completaram o número planejado de ciclos de quimioterapia (HOSKINS & RUBIN, 1991; PODRATZ & KINNEY, 1993; RUBIN et al., 1993; SCIANNAMEO et al., 1993).

A presença de doença na cirurgia de revisão depende, fundamentalmente, do estadiamento. Nos estádios iniciais está correlacionado com o grau histológico enquanto que nos estádios avançados depende do volume tumoral residual após a cirurgia citorrredutora (OZOLS et al., 1992).

Em relação às pacientes com doença em estágio inicial a cirurgia de revisão geralmente é positiva em cerca de 20% dos casos, porém, deve-se considerar que a maioria não foi adequadamente estadiada (HOSKINS & RUBIN, 1991). RUBIN et al. (1993) demonstraram que, com o advento do estadiamento adequado, apenas 5% das pacientes estágio I tiveram neoplasia na cirurgia de

revisão. Entretanto, das pacientes com cirurgia de revisão negativa, 22% apresentaram recidiva num tempo médio de 28 meses após a cirurgia. A cirurgia de revisão talvez não seja um procedimento de rotina em pacientes com doença em estádios iniciais e o principal fator associado com recidivas, nestes casos, é o grau histológico (MORGAN et al., 1992; OZOLS et al., 1992; RUBIN et al., 1993).

Quanto às pacientes no estágio III, a presença de doença na cirurgia de revisão varia em torno de 50% a 80% (HOSKINS & RUBIN, 1991; OZOLS et al., 1992). O achado de neoplasia, nestes casos, está diretamente relacionado com a doença residual por ocasião da cirurgia inicial (OZOLS et al., 1992). Porém, o fato da cirurgia de revisão ser negativa não se constitui num fator de bom prognóstico, pois 20% a 50% destas pacientes apresentam recidiva da doença mesmo quando previamente tratadas com quimioterapia (HOSKINS & RUBIN, 1991; OZOLS et al., 1992; ; McGUIRE, 1993; PODRATZ & KINNEY, 1993).

A cirurgia de revisão é, portanto, um procedimento invasivo de baixa morbidade e de discutível influência na sobrevida total. Sem dúvida as pacientes com cirurgia de revisão negativa têm um melhor prognóstico que aquelas com cirurgia positiva. Todavia, no grupo de pacientes com resposta clínica completa, que não se submeteram à cirurgia de revisão, a taxa de sobrevida foi idêntica quando comparada com o grupo operado (OMURA et al., 1991a). Apesar destas considerações, a cirurgia de revisão constitui-se no padrão comparativo ideal para avaliação da resposta, sendo a melhor medida da eficácia da quimioterapia, principalmente diante do uso de novas drogas (HURWITZ & McGUIRE, 1994; NEITJ, 1994).

A definição dos fatores prognósticos independentes permite prever com certa segurança a perspectiva de resposta e sobrevida em pacientes com carcinoma avançado do ovário. Através da interação dos fatores de bom prognóstico relacionados com a paciente, o tumor e a terapêutica, podemos avaliar o seu impacto na sobrevida com uma estimativa da vantagem na realização do tratamento cirúrgico radical e antitumoral. Muitos métodos têm sido utilizados para identificar os fatores prognósticos e a análise múltipla deve ser empregada para avaliação das variáveis. Podem ser traçados "índices prognósticos" com a associação de diversos fatores de bom ou mau prognóstico para tentar definir protocolos terapêuticos personalizados (Van HOUWELINGEN et al., 1989; MARSONI et al., 1990; NEIJT, 1994).

O problema atual no tratamento do carcinoma do ovário é, portanto, tentar estabelecer os medidores do prognóstico e definir a importância da intervenção médica neste prognóstico. Sabe-se que, mesmo em países desenvolvidos, apesar de certas condutas parecerem consagradas, não há uma grande uniformidade dos tratamentos realizados. Sendo o Serviço de Oncologia Genital e Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher e do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, um Serviço de referência para câncer ginecológico e mamário, estas polêmicas motivaram a avaliação dos fatores prognósticos relacionados à doente, à doença e ao tratamento do carcinoma de ovário avançado em relação à resposta e à sobrevida.

## **OBJETIVOS**

---

---



## **2. OBJETIVOS**

---

---

### **2.1. Objetivo geral**

Identificar os fatores prognósticos associados à resposta ao tratamento inicial e à sobrevida em pacientes portadoras de carcinoma do ovário estádios II, III e IV.

### **2.2. Objetivos específicos**

**2.2.1.** Avaliar a relação entre idade, "performance status", tipo e grau histológico do tumor, ascite, extensão da doença, tipo de cirurgia realizada, volume tumoral residual e quimioterapia utilizada com a resposta ao tratamento inicial.

**2.2.2.** Avaliar a relação dessas variáveis com a presença de doença na cirurgia de revisão das pacientes com resposta clínica completa.

**2.2.3.** Avaliar a relação entre as características citadas e a resposta ao tratamento inicial com a sobrevida destas pacientes.

## **CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

---

## **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

---

### **3.1. Casuística**

Avaliamos, neste estudo de casos, os dados de 80 pacientes com carcinoma do ovário estádios II, III e IV atendidas e tratadas no Setor de Oncologia Genital e Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) de 1º de janeiro de 1986 a 28 de fevereiro de 1994. Foram elegíveis para o estudo 65 pacientes, sendo excluídas cinco com tumores de baixo grau de malignidade; seis que abandonaram o tratamento e quatro que foram submetidas a quimioterapia ou radioterapia antes de serem atendidas. O tempo de seguimento variou de oito a 74 meses (ANEXO II).

### **3.2. Variáveis e conceitos**

#### **3.2.1. Estádio**

Os tumores foram estadiados de acordo com a classificação da FIGO (1986, 1987).

**Estádio II:** tumor envolve um ou ambos os ovários com extensão para pelve.

**IIA:** extensão e/ou implantes para útero e/ou trompas sem células neoplásicas no lavado peritoneal ou ascite.

**IIB:** extensão para outro órgão pélvico sem células neoplásicas no lavado peritoneal ou ascite.

**IIC:** extensão pélvica (IIA ou IIB) com células neoplásicas no lavado peritoneal ou ascite.

**Estádio III:** tumor envolve um ou ambos os ovários com implantes neoplásicos peritoneais fora da pelve e/ou linfonodos retroperitoneais ou inguinais comprometidos. Metástases na superfície hepática igual ao estágio III. O tumor está limitado à pelve verdadeira, mas histologicamente há extensão para intestino delgado ou omento.

**IIIA:** tumor aparentemente limitado à pelve verdadeira com linfonodos negativos, mas com metástases microscópicas em superfície peritoneal.

**IIIB:** tumor em um ou ambos os ovários com implantes peritoneais extrapélvicos, histologicamente confirmados, menores que 2cm de diâmetro. Os linfonodos são negativos.

**IIIC:** implantes abdominais maiores que 2cm de diâmetro e/ou linfonodos retroperitoneais ou inguinais positivos.

**Estádio IV:** Tumor envolvendo um ou ambos os ovários com metástases a distância. Quando há derrame pleural deve haver citologia positiva para caracterizar estágio IV. Metástases hepáticas parenquimatosas também caracterizam o estágio IV.

### 3.2.2. Variáveis independentes

- **Idade:** em anos completos, no momento do diagnóstico.

- **"Performance status":** segundo a classificação do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (SKEEL, 1982).

**0** - ativa;

**1** - limitada aos esforços;

**2** - acamada até 50% das horas de vigília;

**3** - acamada por mais de 50% das horas de vigília;

**4** - completamente incapacitada, totalmente restrita ao leito.

- **Tipo histológico:** todas as lâminas foram revisadas e classificadas segundo a classificação da OMS (1973):

**seroso:** semelhante ao epitélio de cobertura das trompas de Falópio.

**mucoso:** semelhante às células da endocérvix.

**endometrióide:** semelhante ao carcinoma de endométrio.

**células claras:** lembra o epitélio renal.

**misto:** mais de 10% da neoplasia exibe uma segunda linhagem de células.

**indiferenciado:** refere-se a tumores epiteliais tão indiferenciados que uma classificação definitiva é impossível.

- **Grau de diferenciação:** todas as lâminas foram revisadas e graduadas conforme a OMS (1973):

**Grau I ou tumores bem diferenciados:** quando até 25% das células são indiferenciadas.

**Grau II ou tumores moderadamente diferenciados:** quando 25% a 50% das células são indiferenciadas.

**Grau III ou tumores indiferenciados:** quando mais de 50% das células são indiferenciadas.

- **Ascite:** presente ou ausente segundo a descrição da ecografia e/ou da cirurgia.

- **Extensão da doença:** as pacientes foram estadiadas através do exame clínico, ecografia, raio-X do tórax e achados cirúrgicos, como tamanho do tumor primário, tamanho da maior metástase abdominal, presença de metástase

hepática, ocorrência de aderências firmes caracterizando pelve ou abdome congelados e presença de doença extra-abdominal, seu volume, quando mensurável e sua localização.

- **Tipo de cirurgia realizada:** a cirurgia foi considerada completa quando alcançou o estadiamento adequado (FIGO, 1986-1987) e remoção total do tumor. Foram considerados os dados da cirurgia realizada fora e no Serviço, definidos como histerectomia total, histerectomia subtotal, salpingooforectomia unilateral ou bilateral, omentectomia, linfadenectomia pélvica e paraaórtica, apendicectomia, esplenectomia, cirurgia em alças e outros procedimentos. Foi considerado irressecável o tumor completamente aderido a vísceras ocas, ou seja, quando houve abdome ou pelve congelados, realizando-se apenas biópsias.

- **Volume tumoral residual**

1. doença residual microscópica
2. doença residual menor ou igual a 2cm
3. doença residual maior que 2cm
4. doença irressecável

- **Quimioterapia:** foi avaliado o esquema utilizado que associou a cisplatina ou carboplatina com a ciclofosfamida com ou sem adriamicina e epirubicina. Foi calculada a dose média de cada droga por ciclo e total por paciente, em mg/m<sup>2</sup>. Também foram avaliados o número de ciclos de quimioterapia, o intervalo entre a cirurgia e o primeiro ciclo e o intervalo médio



entre cada ciclo em semanas. A dose foi considerada adequada quando utilizou-se 240mg/m<sup>2</sup> / total de cisplatina ou 1500mg/m<sup>2</sup> / total de carboplatina.

### **3.2.3. Variáveis dependentes**

#### **- Resposta ao tratamento cirúrgico e antitumoral inicial**

Observação: a avaliação da resposta clínica foi realizada através do exame físico geral e ginecológico, ecografia de pelve e abdome, raio-X do tórax e, desde 1993, dosagem do marcador CA 125. Em 26 dos 28 casos com resposta clínica completa realizou-se a cirurgia de revisão. A presença de doença na cirurgia de revisão foi confirmada através de citologia e biópsias.

**resposta completa:** desaparecimento de todas as lesões por um intervalo mínimo de quatro semanas.

**resposta parcial:** diminuição das lesões mensuráveis maior que 50% nos seus maiores diâmetros, por um intervalo mínimo de quatro semanas. Não é necessário que todas as lesões tenham regredido mais que 50% para caracterizar resposta parcial, porém nenhuma lesão pode ter progredido e não pode ter aparecido novas lesões. Precisa haver uma melhora clínica objetiva quando as lesões não são mensuráveis e não pode haver aumento de qualquer manifestação da doença.

**doença estacionária ou sem resposta:** não se consegue uma diminuição maior que 50% no tamanho do tumor e não há um aumento maior que 25%. Também não devem aparecer novas lesões e não deve haver aumento das manifestações clínicas de malignidade.

**doença em progressão:** quando há aumento de 25% ou mais numa lesão preexistente ou quando aparece uma nova lesão. Aparecimento de ascite ou derrame pleural, com citologia positiva, também caracterizam progressão da doença.

**sobrevida total:** tempo, em meses, desde o diagnóstico cirúrgico até o último contato com a paciente. O estado da paciente ao último contato foi referido como viva ou óbito.

### **3.3. Metodologia**

#### **3.3.1. Coleta e processamento dos dados**

Foi preenchida uma ficha pré-codificada através de consulta aos prontuários das pacientes com carcinoma do ovário atendidas no Setor de Oncologia Genital e Mamária do CAISM/DTG/UNICAMP (ANEXO III).

Depois de preenchidas, as fichas foram revisadas para a detecção de possíveis erros de preenchimento e de seleção. Algumas variáveis foram agrupadas para facilitar a análise dos dados (ANEXO I). Após esta fase, os dados foram inseridos num banco de dados de microcomputador e os erros foram corrigidos manualmente, usando-se o programa DBase III plus, 1989.

### **3.3.2. Análise dos dados**

Foi realizada uma análise univariada e múltipla para avaliar a associação entre a idade, "performance status", variáveis histopatológicas, ascite, extensão da doença, tipo de cirurgia realizada, volume tumoral residual pós-cirúrgico e quimioterapia com a resposta ao tratamento inicial, resposta cirúrgica completa e sobrevida. A possível significância estatística das diferenças encontradas na análise univariada foi avaliada pelo teste do Qui-quadrado com correção de Yates e pelo teste exato de Fisher com limite de 5% de significância estatística. Para a análise múltipla foi utilizada a metodologia da regressão logística para avaliação da resposta ao tratamento inicial. Foram também estimadas as curvas de sobrevida através do método de KAPLAN-MEIER para estimativa da função de sobrevida e as curvas foram comparadas através do log-rank-teste. Finalmente, para avaliar as variáveis associadas à sobrevida em análise múltipla foi utilizado o modelo de Cox (SOARES & BARTMANN, 1985; BEIGUELMAN, 1991).

### **3.3.3. Aspectos éticos**

O estudo foi desenvolvido através da análise dos prontuários das pacientes atendidas pelo Setor de Oncologia Genital e Mamária do CAISM/DTG/UNICAMP, tendo sido todas as pacientes tratadas segundo a rotina assistencial. Foi respeitado o sigilo da fonte de informação, identificando-se os dados de cada ficha somente pelo seu número. Foram respeitados na elaboração do trabalho os princípios enunciados na Declaração de Helsinki (1986).

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Correlação entre as variáveis estudadas e a resposta ao tratamento inicial

As melhores evoluções foram obtidas em pacientes com até 60 anos (TABELA 1).

**TABELA 1**

Distribuição das pacientes segundo a idade e a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	Idade (anos)	
	≤ 60	> 60
Completa ou parcial	30 (65%)	04 (21%)
Estacionária ou em progressão	16 (35%)	15 (79%)
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>19</b>

p = 0,0022

Um mau "performance status" esteve correlacionado com uma pior resposta ao tratamento inicial (TABELA 2).

**TABELA 2**

Distribuição das pacientes segundo o "performance status" e a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	"performance status"	
	0	1 e 2
Completa ou parcial	32 (64%)	02 (13%)
Estacionária ou em progressão	18 (36%)	13 (87%)
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>15</b>

p = 0,0008

Não encontramos diferenças na resposta ao tratamento inicial quando consideramos os diferentes tipos histológicos (TABELA 3) e os graus de diferenciação (TABELA 4).

**TABELA 3**

Distribuição das pacientes segundo o tipo histológico e a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	Tipo histológico	
	Seroso/Mucoso Endometrióide	Células claras/Misto Indiferenciado
Completa ou parcial	26 (55%)	08 (44%)
Estacionária ou em progressão	21 (45%)	10 (56%)
<b>TOTAL</b>	<b>47</b>	<b>18</b>

$p = 0,5800$

**TABELA 4**

Distribuição das pacientes segundo o grau histológico e a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	Grau histológico	
	I	II/III
Completa ou parcial	05 (71%)	29 (50%)
Estacionária ou em progressão	02 (29%)	29 (50%)
<b>TOTAL</b>	<b>07</b>	<b>58</b>

$p = 0,4301$

A presença de ascite esteve fortemente correlacionada com uma má resposta ao tratamento (TABELA 5). Quanto à extensão da doença, verificamos que quanto maiores as metástases intra abdominais, as aderências e a presença de doença extra abdominal pior a resposta (TABELA 6).

**TABELA 5**

Distribuição das pacientes segundo a presença de ascite e a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	Ascite	
	Presente	Ausente
Completa ou parcial	12 (37%)	22 (67%)
Estacionária ou em progressão	20 (62%)	11 (33%)
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>33</b>

$p = 0,0259$

**TABELA 6**

Distribuição das pacientes segundo a extensão da doença e a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	Extensão da doença		
	II/IIIa/IIIb	IIIc metas $\leq 10$ cm	IIIc metas $>10$ cm/ congelado/IV
Completa ou parcial	14 (93%)	11 (52%)	09 (31%)
Estacionária ou em progressão	01 (07%)	10 (48%)	20 (69%)
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>21</b>	<b>29</b>

$\chi^2 = 15,3$

$p = 0,0005$

A cirurgia completa para estadiamento e remoção do tumor esteve significativamente correlacionada com uma melhor resposta (TABELA 7). Quanto ao volume tumoral residual, aquelas pacientes com doença residual até 2cm tiveram uma melhora significativa da resposta ao tratamento (TABELA 8).

**TABELA 7**

Distribuição das pacientes segundo o tipo de cirurgia realizada e a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	Tipo de Cirurgia	
	Completa	Incompleta
Completa ou parcial	12 (80%)	22 (44%)
Estacionária ou em progressão	03 (20%)	28 (56%)
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>50</b>

p = 0,0189

**TABELA 8**

Distribuição das pacientes segundo o volume tumoral residual e a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	Volume tumoral residual	
	Microscópico ≤ 2cm	> 2cm irressecável
Completa ou parcial	24 (75%)	10 (30%)
Estacionária ou em progressão	08 (25%)	23 (70%)
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>33</b>

p = 0,0005



Trinta pacientes (48%) não foram submetidas a quimioterapia com dose adequada. Por outro lado quando a dose foi adequada 75% das pacientes apresentaram resposta completa ou parcial (TABELA 9). Em relação ao número de ciclos a resposta ao tratamento inicial foi significativamente melhor nas pacientes que completaram o número proposto (TABELA 10).

**TABELA 9**

Distribuição das pacientes submetidas a quimioterapia segundo a dose total em metros quadrados e a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	Cisplatina $\geq$ 240mg carboplatina $\geq$ 1500mg	Cisplatina $<$ 240mg carboplatina $<$ 1500mg
Completa ou parcial	24 (75%)	10 (33%)
Estacionária ou em progressão	08 (25%)	20 (67%)
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>30</b>

$p = 0,0019$

**TABELA 10**

Distribuição das pacientes submetidas a quimioterapia segundo o número de ciclos e a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	Número de ciclos	
	$<$ 6	$\geq$ 6
Completa ou parcial	04 (21%)	30 (70%)
Estacionária ou em progressão	15 (79%)	13 (30%)
<b>TOTAL</b>	<b>19</b>	<b>43</b>

$p = 0,0007$

Não houve diferenças quanto à resposta ao tratamento inicial quando consideramos o intervalo entre a cirurgia e o primeiro ciclo de quimioterapia (TABELA 11) e o intervalo entre os ciclos (TABELA 12).

**TABELA 11**

Distribuição das pacientes submetidas a quimioterapia segundo o intervalo entre a cirurgia e a quimioterapia e a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	Intervalo entre a cirurgia e a quimioterapia	
	≤ 6 semanas	> 6 semanas
Completa ou parcial	22 (50%)	12 (67%)
Estacionária ou em progressão	22 (50%)	06 (33%)
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>	<b>18</b>

p = 0,2716

**TABELA 12**

Distribuição das pacientes submetidas a mais que um ciclo de quimioterapia segundo o intervalo entre os ciclo e a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	Intervalo entre os ciclos de quimioterapia	
	≤ 6 semanas	> 6 semanas
Completa ou parcial	31 (61%)	03 (33%)
Estacionária ou em progressão	20 (39%)	06 (67%)
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>9</b>

p = 0,1574

## **RESULTADOS**

---

---

A idade, "performance status", ascite, extensão da doença, tipo de cirurgia realizada, volume tumoral residual e, dose, número de ciclos e intervalo entre os ciclos de quimioterapia foram fatores significativamente associados à resposta no início da regressão logística (TABELA 13).

**TABELA 13**  
Fatores correlacionados com a resposta ao tratamento inicial segundo análise múltipla

Fatores	F de entrada	p
Idade	12,26	0,0009
"Performance status"	14,08	0,0004
Tipo histológico	0,60	0,4401
Grau histológico	0,37	0,5450
Ascite	5,87	0,0183
Extensão da doença	9,61	0,0002
Tipo de cirurgia realizada	6,40	0,0139
Volume tumoral residual	15,77	0,0002
Dose de quimioterapia	7,20	0,0093
Número de ciclos	12,16	0,0009
Intervalo cirurgia/quimio	0,28	0,5966
Intervalo entre os ciclos	7,39	0,0085

Na etapa final da regressão logística, verificou-se que a idade avançada, a presença de ascite, um menor número de ciclos de quimioterapia e um maior intervalo entre a cirurgia e a quimioterapia foram variáveis associadas, correlacionadas a uma má resposta ao tratamento (TABELA 14).

**TABELA 14**

Equação final dos fatores associados à resposta ao tratamento inicial

Fator	B	EP	RR
Idade	1,852	0,75	6,37
Ascite	1,245	0,75	3,47
Número de ciclos	2,189	0,67	8,93
Intervalo cirurgia/quimio	-2,044	0,87	0,13
Constante	-0,175	0,72	0,84

B = coeficiente de regressão

EP = Erro padrão

RR = risco relativo

#### 4.2. Correlação entre as variáveis estudadas e o resultado da cirurgia de revisão em pacientes com resposta clínica completa

A presença de ascite e a extensão da doença estiveram relacionadas com a presença de doença na cirurgia de revisão, porém de forma não significativa (TABELA 15).

**TABELA 15**

Correlação entre as variáveis da paciente e da doença e a resposta cirúrgica nas 26 pacientes com resposta clínica completa submetidas a cirurgia de revisão

Variáveis	Cirurgia de revisão		p
	Negativa	Positiva	
Idade (anos)			
≤ 60	17	7	
>60	02	0	1,0000
"Performance status"			
0	18	7	
1 e 2	01	0	1,0000
Tipo histológico			
Seroso/mucoso/endometrióide	18	5	
Células claras/misto/indiferenciado	01	2	0,1669
Grau histológico			
I	04	1	
II/III	15	6	1,0000
Ascite			
Presente	03	4	
Ausente	16	3	0,0572
Extensão da doença			
II/IIIa/IIIb	11	1	
IIIc metas ≤ 10cm	07	4	
IIIc metas > 10cm/congelado/IV	01	2	0,0815

Em relação à resposta completa, clínica e cirúrgica, apenas o volume tumoral residual até 2cm esteve correlacionado com ausência de doença na cirurgia de revisão ( $p = 0,0018$ ) (TABELA 16).

**TABELA 16**

Correlação entre as variáveis do tratamento e a resposta cirúrgica nas 26 pacientes com resposta clínica completa submetidas a cirurgia de revisão

Variáveis	Cirurgia de revisão		p
	Negativa	Positiva	
Tipo de cirurgia			
Completa	10	2	0,3913
Incompleta	09	5	
Volume tumoral residual			
Microscópico / $\leq 2$ cm	18	2	0,0018
$> 2$ cm / irressecável	01	5	
Dose da quimioterapia			
Adequada	16	4	0,2929
Inadequada	03	3	
Número de ciclos de quimioterapia			
$\geq 6$ ciclos	17	7	1,0000
$< 6$ ciclos	02	0	
Intervalo cirurgia/quimioterapia			
$\leq 6$ semanas	10	6	0,1904
$> 6$ semanas	09	1	
Intervalo entre os ciclos			
$\leq 6$ semanas	16	7	0,5396
$> 6$ semanas	03	0	

Na etapa final da regressão logística, verificamos que um maior volume tumoral residual manteve-se como única variável correlacionada à presença de doença na cirurgia de revisão (TABELAS 17 e 18).

**TABELA 17**

Fatores correlacionados com a resposta cirúrgica em pacientes com resposta clínica completa submetidas a cirurgia de revisão segundo análise múltipla

Fatores	F de entrada	p
Idade	0,76	0,3919
"Performance status"	0,36	0,5547
Tipo histológico	2,81	0,1068
Grau histológico	0,14	0,7155
Ascite	4,95	0,0357
Extensão da doença	2,75	0,0851
Tipo de cirurgia realizada	1,15	0,2937
Volume tumoral residual	6,52	0,0174
Dose de quimioterapia	2,12	0,1582
Número de ciclos	4,90	0,0361
Intervalo cirurgia/quimio	2,40	0,1343
Intervalo entre os ciclos	1,21	0,2819

**TABELA 18**

Equação final dos fatores associados correlacionados à resposta cirúrgica

Fator	B	EP	RR
Volume tumoral residual	2,603	1,28	13,50
Constante	-1,504	0,55	0,22

B = coeficiente de regressão      EP = Erro padrão      RR = risco relativo



### 4.3. Correlação entre as variáveis estudadas e o tempo de sobrevida

As pacientes com idade superior a 60 anos apresentaram uma menor sobrevida (Figura 1).

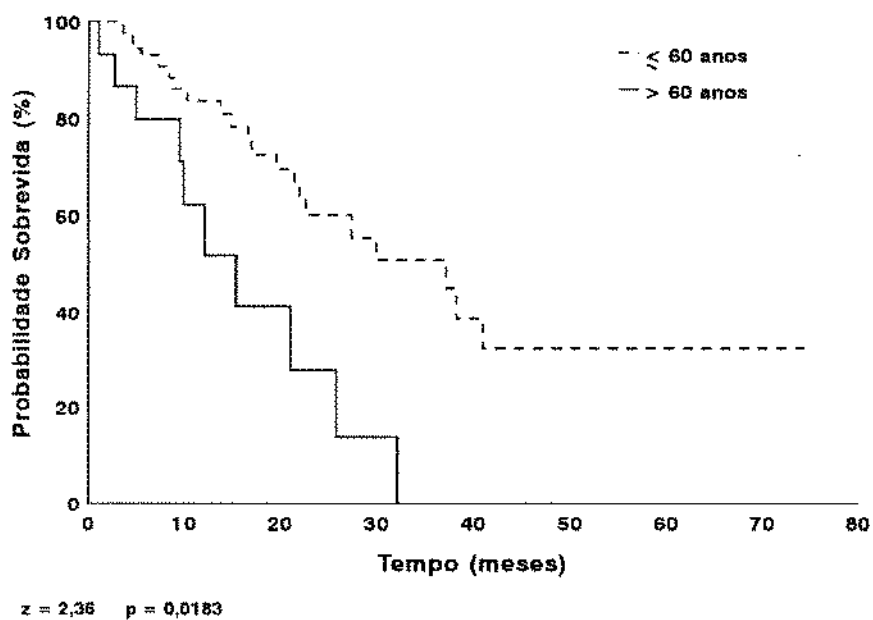


Figura 1. Correlação entre a idade e o tempo de sobrevida

Um mau "performance status", apesar de estar correlacionado com um mau prognóstico, não se mostrou significativo na definição da sobrevida (Figura 2).

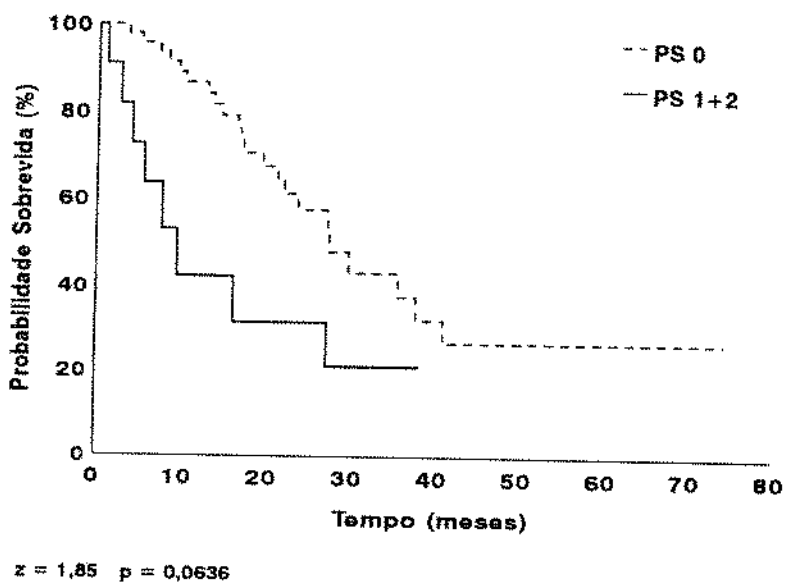


Figura 2. Correlação entre o "performance status" e o tempo de sobrevida

Tanto o tipo quanto o grau histológico não definiram sobrevidas diferentes (Figuras 3 e 4).

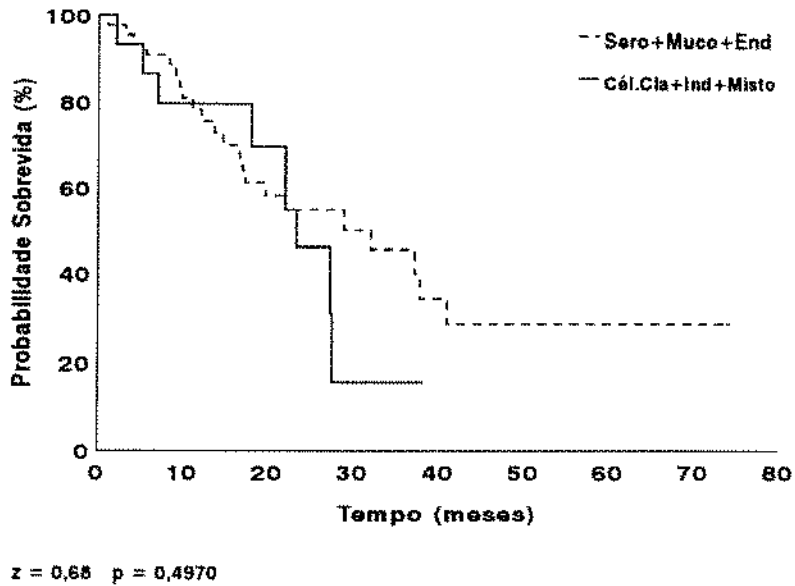


Figura 3. Correlação entre o tipo histológico e o tempo de sobrevida

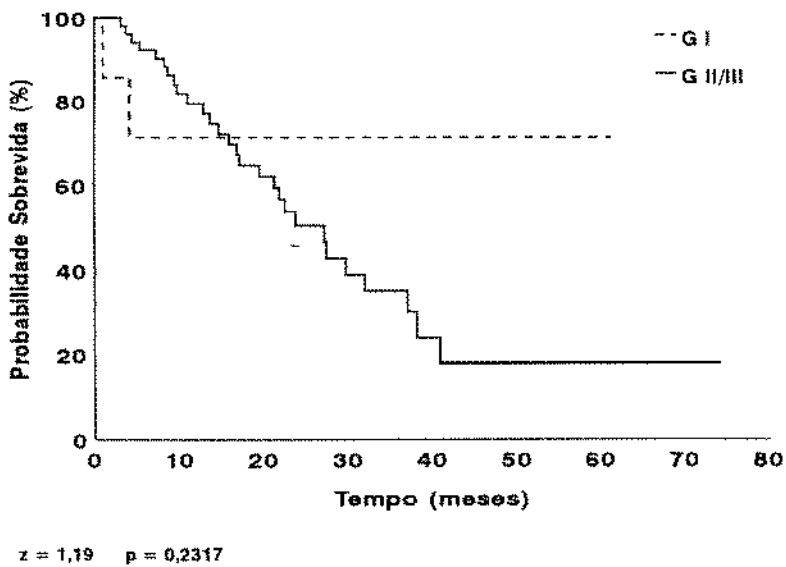


Figura 4. Correlação entre o grau histológico e o tempo de sobrevida

A presença de ascite mostrou-se como um fator significativo de mau prognóstico em relação à sobrevida (Figura 5).

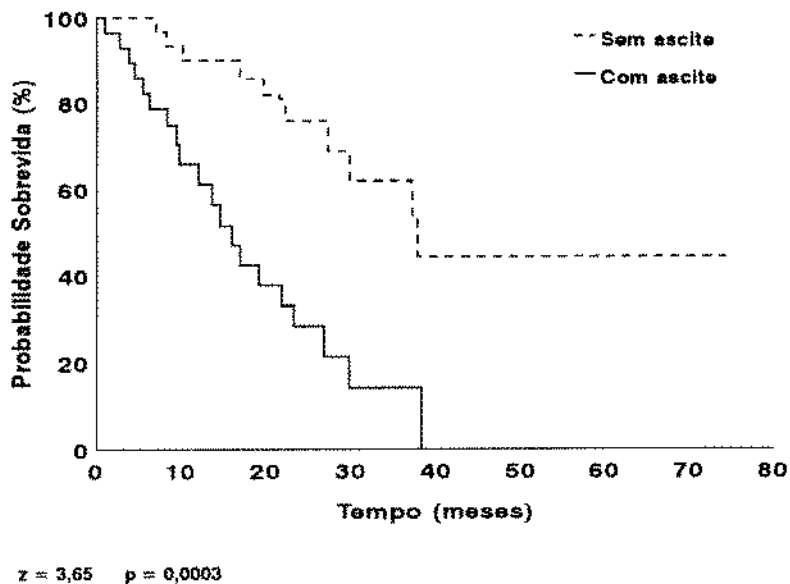


Figura 5. Correlação entre a presença de ascite e o tempo de sobrevida

Embora as pacientes com doença mais avançadas em extensão tenham uma menor sobrevida as diferenças não foram significativas (Figura 6).

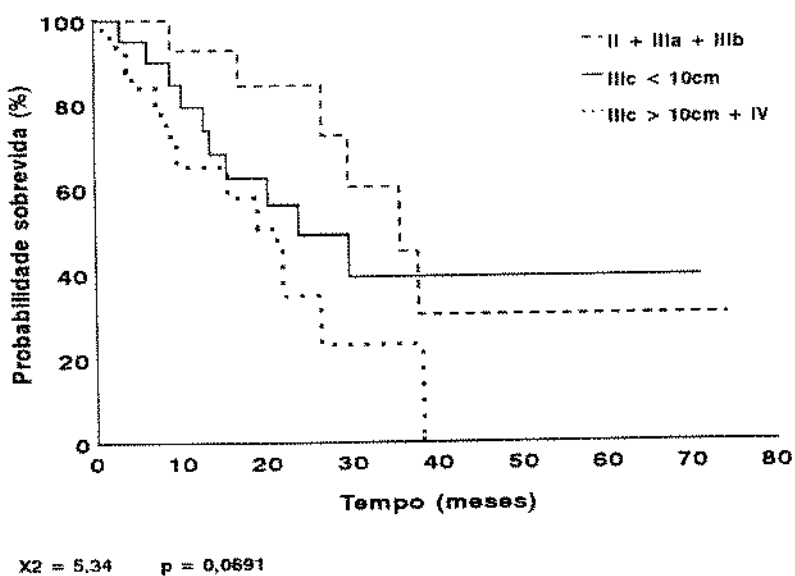
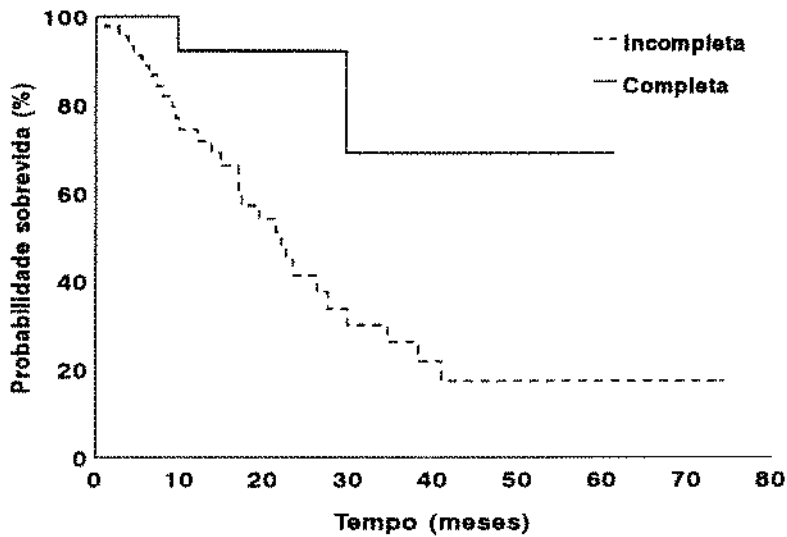


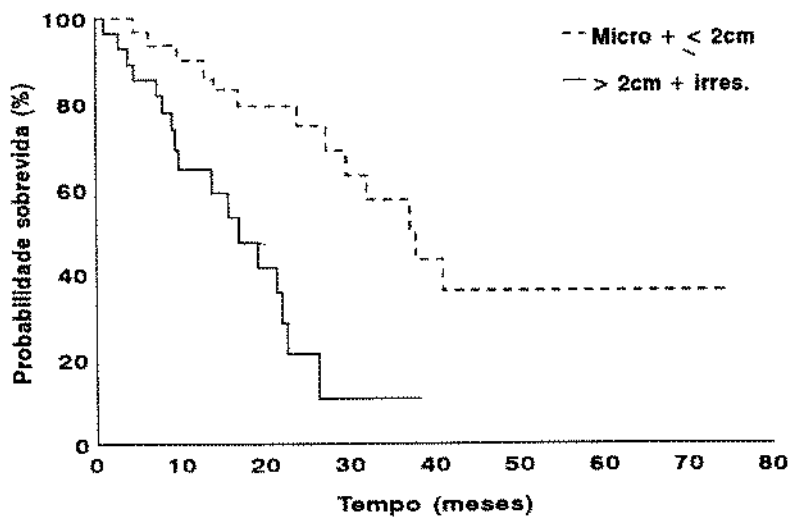
Figura 6. Correlação entre a extensão da doença e o tempo de sobrevida

As pacientes em que se conseguiu uma cirurgia completa ou que permaneceram com pequeno volume tumoral residual tiveram uma melhor sobrevida (Figuras 7 e 8).



$z = 2,71$   $p = 0,0068$

Figura 7. Correlação entre o tipo de cirurgia realizada e o tempo de sobrevida



$z = 3,16$   $p = 0,0016$

Figura 8. Correlação entre o volume tumoral residual e o tempo de sobrevida

A dose adequada de quimioterapia esteve associadaa com um melhor prognóstico enquanto que o número de ciclos administrados não interferiu significativamente com o tempo de sobrevida (Figuras 9 e 10).

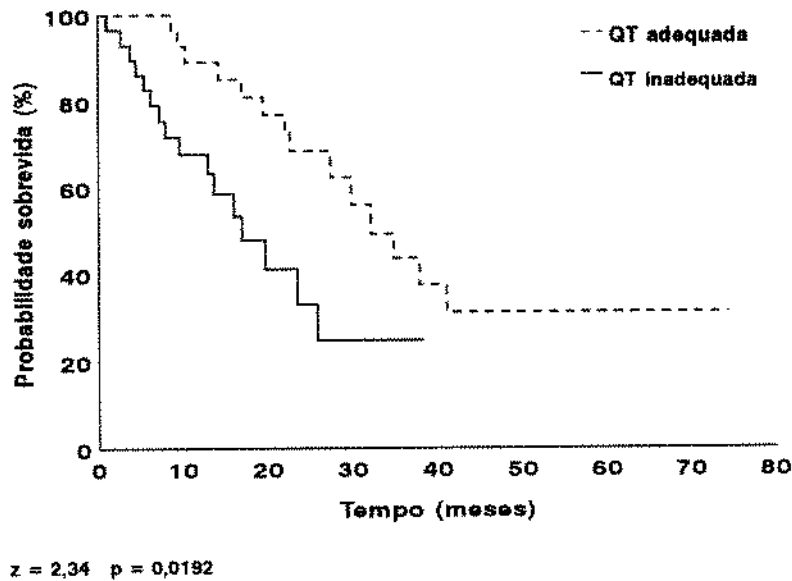


Figura 9. Correlação entre a dose de quimioterapia e o tempo de sobrevida

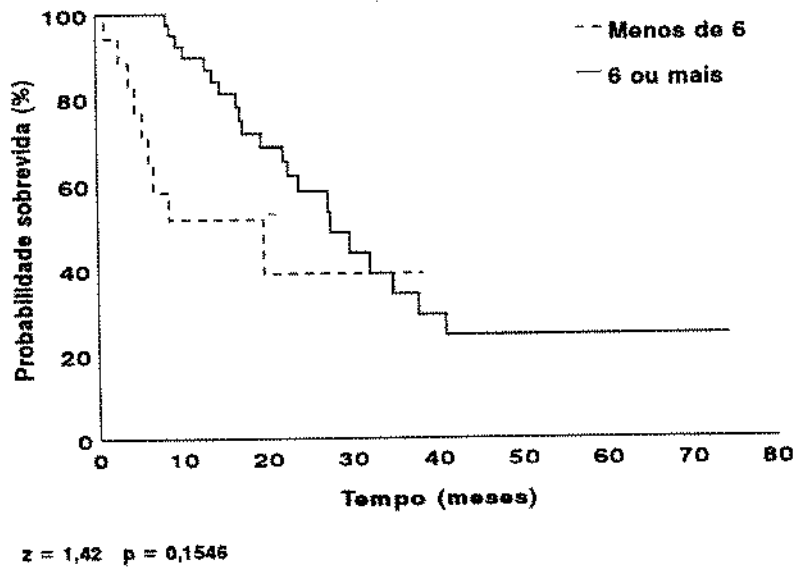
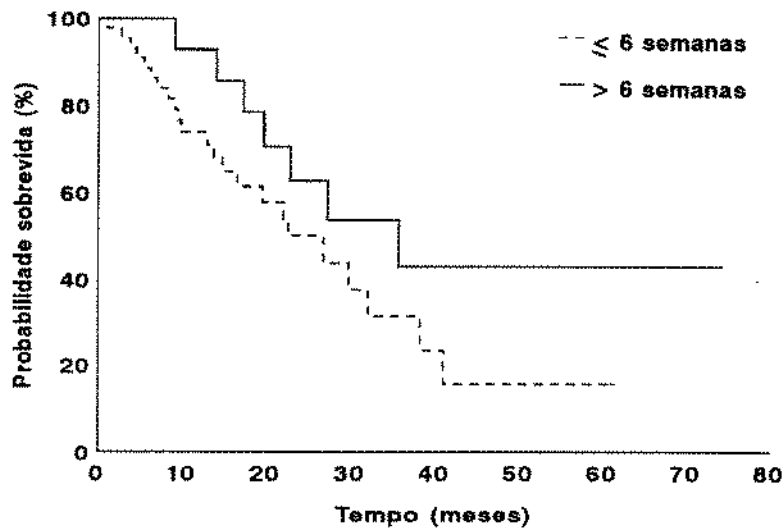


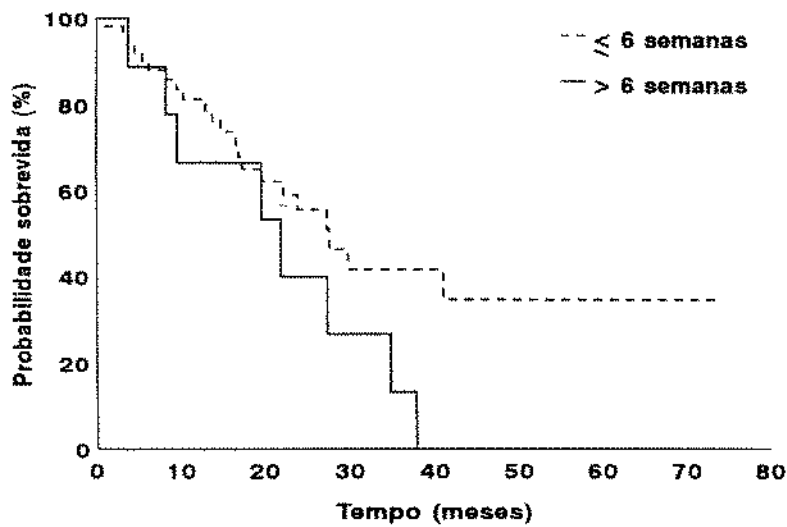
Figura 10. Correlação entre o número de ciclos de quimioterapia e o tempo de sobrevida

O intervalo entre a cirurgia e o início da quimioterapia assim como o intervalo entre os ciclos de quimioterapia não se mostraram significativamente associados a uma melhor sobrevida (Figuras 11 e 12).



$z = 1,69$   $p = 0,0914$

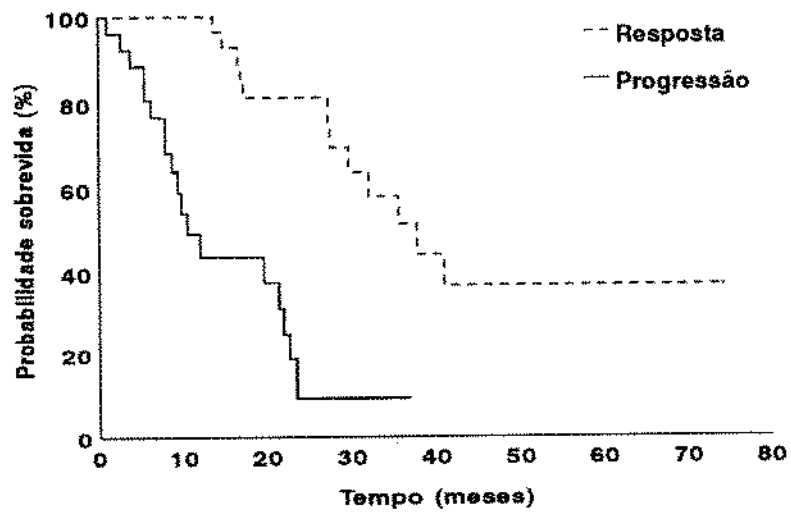
Figura 11. Correlação entre o intervalo da cirurgia ao início da quimioterapia e o tempo de sobrevida



$z = 1,53$   $p = 0,1246$

Figura 12. Correlação entre o intervalo dos ciclos de quimioterapia e o tempo de sobrevida

A resposta ao tratamento inicial foi o principal fator associado com uma melhor sobrevida (Figura 13).



$z = 4,08$   $p < 0,0001$

Figura 13. Correlação entre a resposta ao tratamento inicial e o tempo de sobrevida



A idade, "performance status", ascite, extensão da doença, tipo de cirurgia realizada, volume tumoral residual, intervalo entre os ciclos de quimioterapia e resposta ao tratamento inicial foram fatores significativamente associados ao tempo de sobrevida no início da regressão múltipla (TABELA 19).

**TABELA 19**

Fatores correlacionados com o tempo de sobrevida segundo a análise múltipla

Fatores	F de entrada	p
Idade	11,28	0,0008
"Performance status"	8,44	0,0037
Tipo histológico	1,58	0,2093
Grau histológico	2,08	0,1490
Ascite	15,97	0,0001
Extensão da doença	8,07	0,0045
Tipo de cirurgia realizada	10,88	0,0010
Volume tumoral residual	16,93	< 0,0001
Dose de quimioterapia	2,25	0,1332
Número de ciclos	2,78	0,0952
Intervalo cirurgia/quimioterapia	0,05	0,8168
Intervalo entre os ciclos	7,70	0,0055
Resposta ao tratamento inicial	27,37	< 0,0001

Em relação à sobrevida, verificamos que a idade avançada, a presença de ascite, o volume tumoral residual, o intervalo entre os ciclos de quimioterapia e a resposta ao tratamento inicial foram variáveis associadas correlacionadas com o tempo de sobrevida (TABELA 20).

**TABELA 20**

Fatores significativamente associados com a sobrevida ao final da regressão

Fator	B	EP	RR
Idade	1,0582	0,47	2,88
Ascite	0,0090	0,44	1,95
Volume tumoral residual	1,0326	0,49	2,81
Intervalo entre os ciclos de quimioterapia	0,6817	0,39	1,98
Resposta ao tratamento inicial	1,4413	0,51	4,23

B= coeficiente de regressão

EP = Erro padrão

RR= risco relativo

## **DISCUSSÃO**

---

---

## 5. DISCUSSÃO

---

O propósito deste trabalho foi identificar os fatores associados à resposta ao tratamento inicial e determinantes da sobrevida em pacientes portadoras de carcinoma avançado do ovário. Identificamos as características da paciente como idade e "performance status"; da doença, como ascite e extensão da doença; do tratamento cirúrgico, como tipo de cirurgia realizada e volume tumoral residual e do tratamento antitumoral como dose da medicação, número e intervalo entre os ciclos como fatores significativamente associados à resposta inicial e à sobrevida. Após análise múltipla, a idade, ascite, volume tumoral residual, número de ciclos de quimioterapia, intervalo entre a cirurgia e a quimioterapia e intervalo entre os ciclos foram fatores associados, correlacionados com a resposta e/ou sobrevida.

O sucesso no tratamento e cura de qualquer neoplasia maligna é determinado pela interação entre a doença, o doente e a abordagem médica, quer preventiva e diagnóstica, ou terapêutica. Assim, podemos definir índices que avaliam esses elementos, os fatores prognósticos que, de certa forma, relacionam

o comportamento biológico e os riscos inerentes à doença e à paciente com a necessidade, possibilidade e resposta ao tratamento (SWENERTON, 1992).

Assim, procuramos definir, para o carcinoma do ovário, quais seriam estes fatores, levando-se em consideração que qualquer estudo clínico tem como principal objetivo a avaliação da resposta a determinados tratamentos e que a sobrevida é a melhor avaliação desta resposta (COX, 1980). No carcinoma do ovário, o principal determinante do prognóstico é a resposta ao tratamento inicial, que interfere diretamente no tempo e na taxa de sobrevida, pois os esquemas terapêuticos de segunda linha não apresentam resultados satisfatórios em portadoras de doença estacionária ou em progressão. Em nosso estudo, independentemente da terapêutica secundária utilizada, foi a resposta ao tratamento inicial quem determinou a sobrevida das pacientes.

A idade comportou-se como um fator significativo na análise univariada e múltipla, tanto para o tratamento inicial quanto para o tempo de sobrevida. ALBERTS et al. (1993) verificaram que ela foi um fator prognóstico independente para a sobrevida, sendo que pacientes com 65 anos ou menos viviam mais que aquelas com mais de 65 anos. Correlacionaram, entretanto, uma importante associação entre maior idade e pior "performance status", além de constatarem a necessidade de diminuição da dose dos derivados da platina devido à queda da filtração glomerular e uma redução do número de ciclos de quimioterapia causada por maior toxicidade hematológica em pacientes idosas.

Entretanto, alguns autores não conseguiram identificar a idade como fator prognóstico independente e consideraram que, uma vez afastadas as

variáveis confundidoras, como doença mais avançada e mau "performance status", a idade por si só não interferiria no prognóstico (EDMONSON et al., 1993).

Apesar disso, THIGPEN et al. (1993) mostraram que pacientes idosas apresentavam uma sobrevida significativamente menor quando comparadas com as mais jovens, independentemente do estágio, doença residual e "performance status". Referiram que pacientes com idade avançada deveriam ser tratadas com os mesmos esquemas terapêuticos das mais jovens, devendo-se evitar a redução das doses por toxicidade hematológica ou outros efeitos colaterais, visto que neste grupo de pacientes a doença é mais agressiva.

Os nossos dados sugerem que em pacientes idosas o tratamento não deve ser modificado e o fator idade não justifica uma menor agressividade da cirurgia ou da medicação antitumoral.

Um mau "performance status" aparece como um fator associado a uma pior resposta e sobrevida na análise univariada que realizamos. No carcinoma do ovário o "performance status" está frequentemente relacionado com uma doença mais invasiva e um diagnóstico tardio. Nos nossos casos, um pior "performance status" esteve diretamente ligado a alterações clínicas e laboratoriais como anemia, insuficiência renal e hipoproteïnemia. A correção dessas alterações, além de relativamente difícil, posterga o início da terapia e torna cauteloso tanto o cirurgião quanto o oncologista clínico na utilização de métodos de tratamento mais agressivos (SKEEL, 1982; SWENERTON, 1992; ALBERTS et al., 1993).

Portanto, a idade e o "performance status" foram características prognósticas significativas relacionadas com a doente e que podem ser utilizados como medidores da resposta ao tratamento inicial e sobrevida.

Já, dos fatores associados com a doença, conforme sugerido pela literatura, o tipo e grau histológicos têm pouca relação com o prognóstico em pacientes com carcinoma avançado. Não conseguimos, em nosso grupo de casos, determinar um tipo histológico de pior prognóstico, mesmo agrupando os tumores mistos e indiferenciados. Observamos, entretanto, uma elevada taxa de neoplasias grau II e III o que sugere uma importante associação entre a disseminação e agressividade da doença com a diferenciação celular, ou seja, os tumores avançados, geralmente, são menos diferenciados que os tumores diagnosticados em estádios iniciais (FRIEDLANDER & DEMBO, 1991; THIGPEN et al., 1993).

Entretanto, as variáveis mais importantes foram aquelas relacionadas à evolução da doença, principalmente a extensão da neoplasia e o tratamento cirúrgico e antitumoral. Essas variáveis estão altamente correlacionadas com a evolução das pacientes e é nelas que a atuação médica se torna decisiva, tanto no diagnóstico precoce como no tratamento adequado.

Em relação à extensão da doença, a presença de ascite foi uma variável de mau prognóstico tanto para a resposta quanto para a sobrevida. Muitos fatores ligados à progressão da doença contribuem na formação da ascite como aumento da permeabilidade capilar devido a lesões do endotélio vascular; aumento da pressão intravenosa devido a processos obstrutivos locais que

resultam na elevação da pressão da microcirculação e diminuição da reabsorção dos fluidos abdominais e, finalmente, diminuição da pressão oncótica devido a hipoalbuminemia. Entretanto, nas neoplasias malignas a principal causa de ascite é a obstrução dos vasos linfáticos diafragmáticos (FELDMAN & KNAPP, 1974; MAUCH & ULTMANN, 1982; MATTOS, 1994).

A ascite, como fator de mau prognóstico, provavelmente está ligada à desnutrição severa, pois o líquido ascítico de 75% destas pacientes têm níveis de proteína maiores que 2,5 a 3g/100ml. Além dessa complicação, a distensão abdominal, aumento de peso e desconforto generalizado são repercussões sistêmicas da ascite. A elevação da pressão intra-abdominal, associada ao aumento do líquido intraperitoneal também resulta em má digestão e falência cardíaca. A dispnéia, ortopnéia e taquipnéia são ocasionadas pela elevação do diafragma e, a diminuição da motilidade intestinal pela carcinomatose pode levar a quadros de suboclusão (MAUCH & ULTMANN, 1982).

Todas estas manifestações clínicas que estão associadas a doença intra-abdominal disseminada, contribuem para uma queda do estado geral dificultando o início da terapêutica oncológica. O controle da ascite é difícil podendo ser sistêmico, através de quimioterapia ou local, tanto por infusão de drogas ou radioterapia intraperitoneal. As paracenteses de repetição e, eventualmente, a cirurgia por derivações peritônio-venosas podem levar a um alívio dos sintomas, entretanto oferecem pequeno benefício à paciente com carcinomatose e o prognóstico não se modifica (MAUCH & ULTMANN, 1982; MATTOS, 1994).



Quanto à extensão da doença, nosso estudo evidenciou alta correlação na análise univariada, tanto com a resposta ao tratamento inicial quanto à sobrevida. Na análise múltipla manteve-se como variável associada à sobrevida. O estágio da doença é, sem dúvida, o principal fator prognóstico no carcinoma do ovário assim como na maioria dos tumores sólidos malignos (FRIEDLANDER & DEMBO, 1991; SOUZA & FRIEDLANDER, 1992; PARTRIDGE et al., 1993).

O estadiamento cirúrgico sugerido pela FIGO (1986, 1987) apesar de ser bastante abrangente, apresenta várias limitações. A classificação da doença requer uma descrição precisa do diâmetro, localização e número das lesões, das aderências firmes ou tênues e de uma dissecação mais ou menos extensa dos linfonodos retroperitoniais. Todas estas ações não estão claras no estadiamento e não têm uma aprovação unânime (SWENERTON, 1992). Por outro lado, nos estádios avançados, a FIGO (1986, 1987) não faz referências à presença de ascite, ao número das metástases e ao seu volume quando maior que dois centímetros, sendo que atualmente são variáveis prognósticas altamente valorizadas na literatura (HACKER et al., 1983; OMURA et al., 1991a; NEIJT, 1994).

A inclusão, neste estudo, de pacientes com doença estádios II a IV, baseou-se no conceito de que uma vez ultrapassados os limites dos ovários a neoplasia é avançada e não depende mais exclusivamente da cirurgia e dos fatores intrínsecos tumorais (BALVERT-LOCHT et al., 1991). Considerando que o volume das metástases, presença de ascite, aderência e extensão extraperitoneal da doença são fatores indicativos do sucesso terapêutico (HAKER et al., 1983; NEIJT, 1994), agrupamos as pacientes de acordo com a extensão da

doença pré-cirúrgica em três grupos: pacientes com doença estágio II, IIIa e IIIb, cuja doença é totalmente ressecável e responsiva à quimioterapia padrão e com um bom prognóstico; pacientes com doença estágio IIIc e metástases entre 2cm e 10cm que se beneficiam muito com a cirurgia citorrredutora e, pacientes no estágio IIIc e metástases maiores que 10cm ou ascite e estágio IV, cujos resultados são muito pobres, independentemente da cirurgia e quimioterapia (HACKER et al., 1983).

O tipo de cirurgia realizada foi outra variável associada à resposta ao tratamento inicial e à sobrevida, na análise univariada. No nosso Serviço, o protocolo cirúrgico é rigoroso em relação às laparotomias por câncer do ovário e inclui, além da histerectomia total com salpingooforectomia, omentectomia, apendicectomia e linfadenectomia retroperitoneal em toda paciente com doença ressecável. ( DERCHAIN et al., 1994). Toda paciente que foi inadequadamente estadiada antes de ser encaminhada ao Serviço é reoperada antes de iniciar o tratamento antitumoral, após consentimento informado. Devido à grande variabilidade no procedimento cirúrgico, vários centros têm optado por reoperar todas as pacientes antes de iniciar o tratamento antitumoral. Este procedimento, porém, não demonstra ter um impacto significativo sobre os resultados (SWENERTON, 1992; AVERETTE et al., 1993).

Continua sendo difícil padronizar condutas cirúrgicas para estadiamento completo a nível assistencial, pois as laparotomias são realizadas por cirurgiões que diferem em relação à experiência, habilidade e interesse (ABRÃO, 1988; SOUEN et al., 1991; ABRÃO, ABRÃO, MARSIONA, 1995). É importante ressaltar que o papel do cirurgião oncológico não é realizar todos os

procedimentos cirúrgicos em câncer mas sim treinar e orientar ginecologistas e cirurgiões gerais nos princípios básicos e fundamentos padrões da cirurgia oncológica, relacionados a operabilidade e ressecabilidade frente às alternativas do tratamento complementar. Além de ser um cirurgião oncológico, este especialista deve ter em mente a docência e a pesquisa adquirindo conhecimentos para participar dos estudos clínicos (BAKER, 1979).

No nosso estudo, o volume tumoral residual aparece como um fator prognóstico na análise univariada e na análise múltipla, tanto para resposta cirúrgica completa ao tratamento inicial como para a sobrevida. Menos de um terço das pacientes com doença residual maior que 2cm, comparadas com três quartos das pacientes com doença residual menor que 2cm apresentaram resposta à quimioterapia. É importante ressaltar que apenas metade do total das pacientes iniciaram a quimioterapia com um volume tumoral residual pós-cirúrgico menor que 2cm. Se considerarmos as 50 pacientes com doença estágio IIIc e IV, 34% alcançaram uma citorredução adequada. Segundo os diferentes autores e Serviços a citorredução ótima varia de 25% a 66% em pacientes com doença avançada (HACKER et al., 1983; NGUYEN et al., 1993).

Observando as descrições cirúrgicas, verificamos que os fatores mais frequentemente associados com cirurgias subótimas incluem a presença de aderências firmes entre as vísceras ocas, conglomerados linfonodais acima das artérias renais, massas tumorais acometendo o hilo hepático e metástases intra-hepáticas. Eventualmente, as massas pélvicas fixas à bexiga ou ao reto também não são retiradas devido à necessidade de derivações urinárias e intestinais. Da mesma forma, a invasão das fossas obturadoras e da região pré-sacral por

tumores sólidos e fixos também foram relacionados com maior índice de falhas cirúrgicas.

Nos casos com metástases abdominais maiores que 10cm e ascite ou nas pacientes com doença estágio IV a citorredução ótima, aparentemente, não aumenta a sobrevida. Há uma tendência em se propor cirurgias de "intervalo", ou seja, após três ciclos de quimioterapia submeter a paciente a nova tentativa de citorredução antes de continuar a medicação antitumoral (HACKER et al., 1983; GOODMAN et al., 1992). Esta cirurgia, entretanto, é raramente bem sucedida e a irredutibilidade se mantém, mesmo após uma resposta clínica subjetiva e uma redução tumoral parcial na avaliação pelo exame ginecológico e ultra-sonográfico.

Sem dúvida, nos protocolos atuais, a cirurgia é um procedimento fundamental na resposta, intervalo livre de doença e sobrevida das pacientes com câncer do ovário. Enquanto não forem sintetizadas drogas antitumorais realmente eficazes no tratamento desta neoplasia, devemos tentar aumentar a taxa de cirurgias citoredutoras ótimas em todas as pacientes com doença avançada.

Outro aspecto muito importante a ser avaliado é a quimioterapia. Todas as variáveis ligadas à quimioterapia como a dose total da cisplatina ou carboplatina, número de ciclos, intervalo entre a cirurgia e o primeiro ciclo e intervalo entre os ciclos estiveram associados com a resposta e/ou a sobrevida. A associação da cisplatina ou carboplatina com a ciclofosfamida é considerada, atualmente, o esquema padrão para o tratamento das pacientes com carcinoma avançado, com ou sem doença residual após a cirurgia inicial (DECKER et al., 1982; ADVANCED OVARIAN CANCER TRIALIST GROUP, 1991; GREM et al.,

1991; McGUIRE & ROWINSKY, 1991; OMURA et al., 1991b; OZOLS & YOUNG, 1991; GERSHENSON et al., 1992; OZOLS, 1992; McGUIRE, 1993; NEIJT, 1994; KATZ, 1995).

Em contraste com o potencial curativo da quimioterapia em certos tumores como o câncer do testículo, a medicação antitumoral ainda não demonstrou um aumento substancial da sobrevivência em pacientes com carcinoma do ovário. A falta de estudos randomizados incluindo um grupo controle de pacientes não tratadas não permite analisar o efeito da quimioterapia de uma forma absolutamente adequada.

Por outro lado, a grande diversidade de esquemas em relação à associação de drogas, as respectivas doses e o intervalo entre os ciclos utilizados em grupos pequenos de pacientes não permitem a avaliação precisa de cada trabalho. As conclusões apresentadas pelo ADVANCED OVARIAN CANCER TRIALIST GROUP (1991) são que os esquemas contendo platina são geralmente melhores que aqueles que não a contêm; a combinação da platina com outras drogas é melhor que a platina utilizada como agente único, desde que se mantenha a dose adequada e, finalmente, a carboplatina e a cisplatina apresentam taxas semelhantes de resposta. As doses de cisplatina utilizadas em diversos estudos variam de 30mg/m<sup>2</sup> a 100mg/m<sup>2</sup> por ciclo e a da carboplatina variam de 150mg/m<sup>2</sup> a 350mg/m<sup>2</sup> (DECKER et al., 1982; ADVANCED OVARIAN CANCER TRIALIST GROUP, 1991; BALVERT-LOCHT et al., 1991; GREM et al., 1991; OZOLS & YOUNG, 1991; GERSHENSON et al., 1992)

As doses de cisplatina e carboplatina utilizadas no nosso estudo não foram elevadas quando comparadas com a literatura. Para cálculo estatístico em todas as análises realizadas utilizamos a dose total por metro quadrado por paciente, independentemente do número de ciclos. O número de ciclos foi avaliado como outra variável e é necessário considerar que as pacientes que não completaram os seis ciclos propostos, tiveram seu tratamento interrompido por toxicidade e, principalmente, progressão da doença. Outra característica avaliada foi o intervalo entre os ciclos de quimioterapia; os maiores intervalos foram devidos à toxicidade, exceto em alguns casos, em que o atraso foi causado por problemas institucionais.

Por isso, a taxa de respostas completas e parciais e a sobrevida foram um pouco mais baixas quando comparadas com outros autores (GREM et al., 1991; GERSHENSON et al., 1992; McGUIRE, 1994). As doses médias de 40mg/m<sup>2</sup> de cisplatina ou 240mg/m<sup>2</sup> de carboplatina utilizadas por ciclo talvez foram insuficientes para se obter resultados ideais. Taxas de resposta em torno de 50% a 60% podem ser obtidas em pacientes com doença residual maior que 2cm utilizando-se 100mg/m<sup>2</sup> de cisplatina ou 300mg/m<sup>2</sup> de carboplatina associados a 600mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (ADVANCED OVARIAN CANCER TRIALIST GROUP, 1991).

Entretanto, apesar da taxa de respostas completas e parciais com platina em dose adequada estar em torno de 60% em pacientes com cirurgia subótima, a sobrevida em 3 anos é menor que 30% (NEIJT, 1994). É difícil concluir com nossos resultados, se o esquema carboplatina-ciclofosfamida deve ou não ser substituído por outros para tratamento inicial. Alguns autores, frente à

pequena taxa de resposta em determinados grupos de pacientes, como por exemplo, naquelas com doença residual maior que 2cm, propõem a associação dos derivados da platina com o paclitaxel como esquema de primeira linha (THIGPEN et al., 1994). Com certeza, no nosso meio, antes de iniciarmos protocolos com drogas novas, caras e de baixa disponibilidade, devemos utilizar os esquemas clássicos em doses e intervalos ideais. Entretanto, é inegável que o paclitaxel tem hoje em dia um grande destaque para terapia de segunda linha, nas pacientes com doença em progressão ou recidivada (RUNOWICZ et al., 1993; THIGPEN et al., 1994).

Finalmente, quanto à cirurgia de revisão realizada em pacientes com resposta clínica completa, verificamos que apenas o volume tumoral residual esteve associado à presença de doença histológica.

O papel da cirurgia de revisão no carcinoma avançado do ovário permanece controverso, pois não aumenta a sobrevida das pacientes com cirurgia positiva, microscópica ou macroscópica, mesmo utilizando os esquemas atuais de tratamento de segunda linha (POTTER et al., 1992). Os estudos iniciais com paclitaxel despontam como uma possibilidade na terapia de segunda linha, entretanto parece precoce reintroduzir a cirurgia de revisão como procedimento assistencial de rotina baseado neste novo tipo de medicamento (NEIJT, 1994). Já, pacientes com cirurgia de revisão negativa apresentam taxas e tempo de sobrevida mais elevados, sem que o procedimento em si altere a evolução natural da doença (SOUEN et al., 1991; BOKHMAN et al., 1992; COPELAND et al., 1994).

Baseados, portanto, nos nossos dados, sugerimos que as pacientes com doença estágio IIIc e IV e neoplasia residual maior que 2cm na cirurgia, sejam submetidas a cirurgia de revisão quando apresentarem resposta clínica e laboratorial completa. Neste caso a alta associação com doença residual subclínica justifica o procedimento para iniciar-se precocemente a terapia complementar com novos esquemas.

As opções para substituir a cirurgia de revisão, seriam a utilização de métodos menos invasivos como a laparoscopia ou a utilização de marcadores tumorais. A laparoscopia é um método de baixo custo e pequena morbidade, entretanto o índice de falso negativo é muito elevado e somente substitui a laparotomia quando encontra-se doença pequena e irressecável (FREITAS, 1995). Já, os marcadores tumorais, em particular o CA 125, apareceram como um método promissor para seguimento de pacientes em tratamento. O CA 125 tem um valor preditivo positivo muito alto e pode indicar a presença de doença durante e após o tratamento inicial, tornando desnecessária a confirmação cirúrgica. Quando negativo, entretanto, não indica ausência de doença (BEREK et al., 1986; BAST, HUNTER, KNAPP, 1987). Recentemente, estudos com CA 125 em fluidos peritoneais demonstraram uma maior sensibilidade do método quando comparado com a dosagem sérica do marcador. Porém, mesmo em níveis normais não afasta a possibilidade de doença (VERGOTE et al., 1992).

Concluindo, uma das grandes dificuldades encontradas na literatura nacional e internacional em se realizar trabalhos com carcinoma do ovário é o pequeno número de pacientes tratadas em cada Serviço. A maior parte dos estudos são multicêntricos e mesmo identificando as pacientes tratadas em



centros de referência oncológica o principal fator prognóstico associado ao carcinoma do ovário é o Serviço onde são tratadas (AVERETTE et al., 1993; NGUYEN et al., 1993).

Quanto mais homogênea a abordagem das pacientes, melhor serão os resultados observados. Por isso, apesar do nosso estudo ser retrospectivo e constituído de uma casuística relativamente pequena para avaliação de fatores prognósticos, o fato de terem sido tratadas num único Serviço, de acordo com um protocolo assistencial bem definido, pôde trazer subsídios importantes para abordagem diagnóstica e terapêutica. Certas características da paciente, como a idade e o "performance status" e da doença, como a ascite e a extensão das metástases, estão associados com uma pior resposta ao tratamento, apesar de não justificarem uma mudança na agressividade terapêutica (BROWN, 1980).

Atualmente, em pacientes com carcinoma avançado do ovário, a cirurgia deve objetivar ser o mais radical possível dentro dos limites da morbidade, pois permanece como um dos principais fatores associados a um melhor prognóstico. Por outro lado, independentemente dos esquemas utilizados, a quimioterapia deve ser realizada com a dose máxima tolerável para cada droga e o menor intervalo entre cada ciclos.

Finalmente, quando estamos tratando uma doença cuja sobrevida é muito baixa, a terapia é agressiva e de alta morbidade com graves repercussões na qualidade de vida e, o custo terapêutico é muito elevado, é necessário utilizar os recursos disponíveis de maneira criteriosa, completa e rigidamente padronizados. A elaboração de protocolos assistenciais é fundamental para

aumentar a resposta ao tratamento e, assim, a sobrevida dessas mulheres (AVERETTE et al., 1993; HÖGBERG, CARSTENSEN, SIMONSEN, 1993).

Há muita controvérsia se os fatores prognósticos devem ser utilizados desde o diagnóstico da doença para alocar a paciente em determinado grupo de tratamento, tanto na terapia inicial como na indicação da cirurgia de revisão e do tratamento de segunda linha. Parece evidente, entretanto, que se os fatores prognósticos não são utilizados para definir a elegibilidade da paciente para determinado tratamento, devem ser usados na análise dos dados retrospectivamente, permitindo avaliar criteriosamente o sucesso das diversas modalidades terapêuticas .

## **CONCLUSÕES**

---

## **6. CONCLUSÕES**

---

- 6.1.** A idade avançada, presença de ascite, maior volume tumoral residual, menor número de ciclos e maior intervalo entre a cirurgia e o primeiro ciclo de quimioterapia foram variáveis associadas a uma má resposta ao tratamento inicial após análise múltipla.
  
- 6.2.** Um maior volume tumoral residual foi um fator associado à presença de doença na cirurgia de revisão, em pacientes com resposta clínica completa.
  
- 6.3.** A idade avançada, presença de ascite, maior volume tumoral residual, maior intervalo entre os ciclos de quimioterapia e a ausência de resposta ao tratamento inicial foram variáveis associadas a um menor tempo de sobrevida após análise múltipla.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

---

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

---

- ABRÃO, F.S.; ABRÃO, M.S.; MARZIONA, F. - Câncer do ovário: tratamento cirúrgico e prognóstico. In: ABRÃO, F.S. (ed). - **Tratado de oncologia genital e mamária**. São Paulo, Editora ROCA Ltda, 1995. p.427-42.
- ABRÃO, F.S. - Estado atual do tratamento do câncer do ovário. In: PINOTTI, J.A. & TEIXEIRA, L.C. ed. - **Oncologia ginecológica e mamária. Vol.1**, Editora da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 1988. p.118-38.
- ADVANCED OVARIAN CANCER TRIALIST GROUP. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. **B.M.J.**, **303**:884-93, 1991.
- ALBERTS, D.S.; DAHLBERG, S.; GREEN, S.J.; GARCIA, D.; HANNIGAN, E.V.; O'TOOLE, R.; STOCK-NOVACK, D.; SURWIT, E.A.; MALVIYA, V.K.; JOLLES, C.J. - Analysis of patient age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in stage III (suboptimal) and stage IV ovarian cancer. A Southwest Oncology Group Study. **Cancer**, **71**:618-27, 1993.
- ALLEN, D.G.; PLANNER, R.S.; GRANT, P.T. - Maximum effort in the management of ovarian cancer, including pelvic and para-aortic lymphadenectomy. **Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.**, **32**:50-3, 1992.

- AVERETTE, H.E.; HOSKINS, W.; NGUYEN, H.N.; BOIKE, G.; FLESSA, H.C.; CHMIEL, J.S.; ZUBER, K.; KARNELL, L.H.; WINCHESTER, D.P. - National survey of ovarian carcinoma. I. A patient care evaluation study of the American College of Surgeons. **Cancer**, **71**:1629-58, 1993.
- BAKER, H.W. - The surgical treatment of cancer. **Cancer**, **43**:787-9, 1979.
- BAGLEY, C.M.; YOUNG, R.C.; SCHEIN, P.S.; CHABNER, B.A.; DeVITA, V.T. - Ovarian carcinoma metastatic to the diaphragm frequently undiagnosed at laparotomy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **116**:397-400, 1973.
- BALVERT-LOCHT, H.R.; COEBERGH, J.W.W.; HOP, W.C.J.; BRÖLMANN, H.A.M.; CROMMELIN, M.; van WIJCK, D.J.A.M.; VERHAGEN -TEULINGS, M.C.I.J. - Improved prognosis of ovarian cancer in the Netherland during the period 1975-1985: a registry-based study. **Gynecol. Oncol.**, **42**:3-8, 1991.
- BAST, Jr. R.C.; HUNTER, V.; KNAPP, R.C. - Pros and cons of gynecologic tumor markers. **Cancer**, **60**:1984-92, 1987.
- BEIGELMAN, B. (ed.) - **Curso prático de bioestatística**. 2.ed. Ribeirão Preto, **Rev. Bras. Gen.**, 1991. 231p.
- BEREK, J.S.; KNAPP, R.C.; MALKASIAN, G.D.; LAVIN, P.T.; WHITNEY, C.; NILOFF, J.M.; BAST, R.C. - CA 125 serum levels correlated with second-look operations among ovarian cancer patients. **Obstet. Gynecol.**, **67**:685-9, 1986.
- BOKHMAN, Ya.V.; VINOKUROV, V.L.; GULO, E.I. - The controversial "second-look" laparotomy. **Acta. Obstet. Gynecol. Scand.**, **71**(suppl.155):79-83, 1992.
- BORING, C.C.; SQUIRES, T.S.; TONG, T. - Cancer statistics, 1992. **CA**, **42**:19-38, 1992.
- BROWN, Jr. B.Wm. - Designing for cancer clinical trials: selection of prognostic factors. **Cancer Treat. Rep.**, **64**:499-502, 1980.

- BURGHARDT, E.; GIRARDI, F.; LAHOUSEN, M.; TAMUSSINO, K.; STETTNER, H. - Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. **Gynecol. Oncol.**, **40**:103-6, 1991.
- CANARY, P.C.V.; CAMPOS, L.S.; PINTO, L.H.J.; ARAUJO, C.M.M. - Câncer epitelial de ovário: análise de 10 anos no INCa e atualização. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, **1**:3-8, 1992.
- CARTER, J.; FOWLER, J.; CARLSON, J.; CARSON, L.; TWIGGS, L.B. - Borderline and invasive epithelial ovarian tumors in young women. **Obstet. Gynecol.**, **82**:752-6, 1993.
- CHAVES, M.; IGLESIAS, J.G.A.S.; MONTENEGRO, C.A.B. - Rastreamento precoce do câncer do ovário pela ultrassonografia. **Femina**, **19**:758-64, 1991.
- CHEN, S.S. - Survival of ovarian carcinoma with or without lymph node metastasis. **Gynecol. Oncol.**, **27**:368-72, 1987.
- CHEN, Y.; WU, P.C.; LANG, J.H.; GE, W.J.; HARTGE, P.; BRINTON, L.A. - Risk factors for epithelial ovarian cancer in Beijing, China. **Int. J. Epidemiol.**, **21**:23-9, 1992.
- COPELAND, L.J.; VACCARELLO, L.; LEWANDOWSKI, G.S. - Second-look laparotomy in epithelial ovarian cancer. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, **21**:155-66, 1994.
- COX, D.R. - Summary views: a statistician's perspective. **Cancer Treat. Rep.**, **64**:533-5, 1980.
- CREASMAN, W.T.; ABU-GHAZALEH, S.; SCHMIDT, H.J. - Retroperitoneal metastatic spread of ovarian cancer. **Gynecol. Oncol.**, **6**:447-50, 1978.
- CREASMAN, W.T. & DiSAIA, P.J. - Screening in ovarian cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **165**:7-10, 1991.



- DALY, M.B. - The epidemiology of ovarian cancer. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, 6:729-37, 1992.
- DECLARACION DE HELSINKI: RECOMENDACIONES PARA GUIAR A LOS MEDICOS EN LA INVESTIGACION BIOMEDICA EN SERES HUMANOS. In: **Colegio Medico de Chile (A.G.). Ética Médica.** Graphos, 1986.
- DECKER, D.G.; FLEMING, T.R.; MALKASIAN, G.D.; WEBB, M.J.;JEFFERIES, J.A.; EDMONSON, J.H. - Cyclophosphamide plus cis-Platinum in combination: treatment program for stage III or IV ovarian carcinoma. **Obstet. Gynecol.**, 60:481-7,1982.
- DERCHAIN, S.F.M.; BARBOSA, S.B.; GARCIA, A.C.; VERDIANI, L.A.; ROSA, T.C.M. - Linfadenectomia retroperitoneal no carcinoma de ovário. Avaliação da técnica cirúrgica e morbidade. **GO**, 3:48-50, 1994.
- DISAIA, P.J. & CREASMAN, W.T. - Advanced epithelial ovarian cancer. In: DISAIA, P.J. & CREASMAN, W.T. - **Clinical gynecologic oncology.** 3.ed. St. Louis. Washington, DC. Toronto, C.V. Mosby Company, 1989. p.325-416.
- EDMONSON, J.H.; SU, J.; KROOK, J.E. - Treatment of ovarian cancer in elderly women. Mayo Clinic-North Central Cancer Treatment Group Studies. **Cancer**, 71:615-7, 1993.
- EINHORN, N. - Early diagnosis and screening. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, 6:843-9, 1992.
- EISENKOP, S.M.; NALICK, R.H.; WANG, H.J.; TENG, N.N.H. - Peritoneal implant elimination during cytoreductive surgery for ovarian cancer: impact on survival. **Gynecol. Oncol.**, 51:224-9, 1993.
- FELDMAN, G.B. & KNAPP, R.C. - Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and its significance in ovarian cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 1:991-4, 1974.

- FONSECA, E.C.; CAETANO, J.P.J.; FARIA, M.M.L.; LINS, R.M; VAINTRAUB, M.T.; ALMEIDA, Jr. W.; SILVA, H.M.S. - Doppler colorido transvaginal e câncer de ovário. **J. Bras. Ginec.**, **103**:233-5, 1993.
- FREITAS de, M.M.S. - Câncer do ovário: laparotomia de revisão e seguimento. In: ABRÃO, F.S. (ed). - **Tratado de oncologia genital e mamária**. 1.ed., São Paulo, Editora ROCA LTDA, 1995. p.448-53
- FRIEDLANDER, M.L. & DEMBO, A.J. - Prognostic factors in ovarian cancer. **Semin. Oncol.**, **18**:205-12, 1991.
- FRIEDMAN, J.B. & WEISS, N.S. - Sounding board. Second thoughts about second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. **New Engl. J. Med.**, **322**:1079-82, 1990.
- GERSHENSON, D.M.; MITCHELL, M.F.; ATKINSON, N.; SILVA, E.G.; KAVANAGH, J.J.; MORRIS, M.; BURKE, T.W.; WARNER, D.; WHARTON, J.T. - The effect of prolonged cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in patients with optimal epithelial ovarian cancer: "maintenance" therapy reconsidered. **Gynecol. Oncol.**, **47**:7-13, 1992.
- GOODMAN, H.M.; HARLOW, B.L.; SHEETS, E.E.; MUTO, M.G.; BROOKS, S.; STELLER, M.; KNAPP, R.C.; BERKOWITZ, R.S. - The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, **46**:367-71, 1992.
- GREM, J.; O'DWYER, P.; ELSON, P.; SIMON, N.; TRUMP, D.; FRONTIERA, M.; FALKSON, G.; VOGL, S. - Cisplatin, carboplatin, and cyclophosphamide combination chemotherapy in advanced stage ovarian carcinoma: an eastern cooperative oncology group pilot study. **J. Clin Oncol.**, **9**:1793-800, 1991.
- GRIFFITHS, C.T. - Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. **Natl. Cancer Inst. Monogr.**, **42**:101-4, 1975.

- GRIFFITHS, C.T.; PARKER, L.M.; FULLER, Jr. A.F. - Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. **Cancer Treat. Rep.**, **63**:235-40, 1979.
- HACKER, N.F.; BEREK, J.S.; LAGASSE, L.D.; NIEBERG, R.K.; ELASHOFF, R.M. - Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. **Obstet. Gynecol.**, **61**:413-20, 1983.
- HAND, R.; FREMGEN, A.; CHMIEL, J.S.; RECENT, W.; BERK, R.; SYLVESTER, J.; SENER, S. - Staging procedures, clinical management, and survival outcome for ovarian carcinoma. **JAMA**, **269**:1119-22, 1993.
- HANKINSON, S.E.; COLDITZ, G.A.; HUNTER, D.J.; SPENCER, T.L.; ROSNER, B.; STAMPFER, M.J. - A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. **Obstet. Gynecol.**, **80**:708-14, 1992.
- HÖGBERG, T.; CARSTENSEN, J.; SIMONSEN, E. - Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. **Gynecol. Oncol.**, **48**:38-49, 1993.
- HOSKINS, W.J. & RUBIN, S.C. - Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. **Semin. Oncol.**, **18**:213-21, 1991.
- HOSKINS, W.J. - Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. **Cancer**, **71**:1534-40, 1993.
- HOSKINS, W.J.; BUNDY, B.N.; THIGPEN, J.T.; OMURA, G.A. - The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. **Gynecol. Oncol.**, **47**:159-66, 1992.
- HUNTER, R.W.; ALEXANDER, N.D.E.; DipMATHSTAT; SOUTTER, W.P. - Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **166**:504-11, 1992.

- HURWITZ, H.I. & McGUIRE, W.P. - Primary chemotherapy in epithelial ovarian cancer. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, **21**:141-54, 1994.
- INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS: Cancer Committee. Staging announcement. **Gynecol. Oncol.**, **25**:383, 1986.
- INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS:  
Changes in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **156**:263-4, 1987
- KATZ, A. Câncer do ovário: quimioterapia. In: ABRÃO, F.S. (ed). - **Tratado de oncologia genital e mamária**. 1.ed., São Paulo, Editora ROCA LTDA, 1995. p.427-42
- KAUFFMANN, P.; Le BOUËDEC, G.; DAUPLAT, J. - Exérèses digestives dans les cancers de l'ovaire. **J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.**, **22**:501-8, 1993.
- KAVANAGH, J.J. - Investigational therapies for epithelial ovarian cancer. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **28**:846-52, 1985.
- KENNEDY, A.W.; BISCOTTI, C.V.; HART, W.R.; TUASON, L.J. - Histologic correlates of progression-free interval and survival in ovarian clear cell adenocarcinoma. **Gynecol. Oncol.**, **50**:334-8, 1993.
- KNAPP, R.C. & FRIEDMAN, E.A. - Aortic lymph node metastases in early ovarian cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **119**:1013-7, 1974.
- LEAKE, J.F.; CURRIE, J.L.; ROSENSHEIN, N.B.; WOODRUFF, J.D. - Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. **Gynecol. Oncol.**, **47**:150-8, 1992.

- MARSONI, S.; TORRI, V.; VALSECCHI, M.G.; BELLONI, C.; BIANCHI, U.; BONAZZI, C.; COLOMBO, N.; EPIS, A.; FAVALLI, G.; GAMBINO, A.; LANDONI, F.; MAGGI, R.; PECORELLI, S.; PRESTI, S.; VASSENA, L.; ZANABONI, F.; MANGIONI, C. (Gruppo Interregionale Cooperativo di Oncologia Ginecologica (GICOG)). - Prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer. **Br. J. Cancer**, **82**:444-50, 1990.
- MATTOS, A.A.- **Ascite**. 1.ed. São Paulo, Fundo Editorial BYK,1994. 173p.
- MAUCH, P.M. & ULTMANN, J.E. - Treatment of malignant ascites. In: DeVITA Jr, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. (eds). - **Cancer: principle and practice on oncology**. 2.ed. Philadelphia. Toronto, J.B. Lippincott Company, 1982. p. 2150-3.
- McGUIRE, W.P. & ROWINSKY, E.K. - Old drugs revisited, new drugs, and experimental approaches in ovarian cancer therapy. **Semin. Oncol.**, **18**:255-69, 1991.
- McGUIRE, W.P. - Paclitaxel in the treatment of ovarian cancer. In: WILLIAMS, S.D.; McGUIRE, W.P.; NEIJT, J.P.; PECORELLI, S. - **Educational book**. ASCO, 30th annual meeting, Dallas, Texas, 1994. p.204-20.
- McGUIRE, W.P. - Primary treatment of epithelial ovarian malignancies. **Cancer**, **71**:1541-50, 1993.
- MIRRA, A.P. & FRANCO, E.L. - Cancer mortality in São Paulo Brazil. **LICR cancer epidemiology monograph series**, vol. 3, 1987.
- MORGAN, M.A.; NOUMOFF, J.S.; KING, S.; MIKUTA, J.J. - A formula for predicting the risk of a positive second-look laparotomy in epithelial ovarian cancer: implications for a randomized trial. **Obstet. Gynecol.**, **80**:944-8, 1992.

- MUNNELL, E.W. - The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary: A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **100**:790-805, 1968.
- MURAD, A.M.; TRIGINELLI, S.A.; ABRÃO, H. - Uso do CA 125 para diagnóstico pré-operatório do carcinoma epitelial ovariano em pacientes portadoras de massa pélvica. **J. Bras. Ginecol.**, **102**:19-21, 1992.
- NEIJT, J.P. - Ovarian cancer: rethinking prognostic factors and chemotherapy. In: McGUIRE, W.P.; NEIJT, J.P.; PECORELLI, S. - **Educational book**. ASCO, 30th annual meeting, Dallas, Texas, 1994. p.
- NGUYEN, H.N.; AVERETTE, H.E.; HOSKINS, W.; PENALVER, M.; SEVIN, B.U.; STEREN, A. - National survey of ovarian carcinoma part V. The impact of physician's specialty on patients' survival. **Cancer**, **72**:3663-70, 1993.
- NICTOLIS, M.; MONTIRONI, R.; TOMMASONI, S.; CARINELLI, S.; OJEDA, B.; MATÍAS-GUIU, X.; PRAT, J. - Serous borderline tumors of the ovary. A clinicopathologic, immunohistochemical and quantitative study of 44 cases. **Cancer**, **70**:152-60, 1992.
- O'BRIEN, M.E.R.; SCHOFIELD, J.B.; TAN, S.; FRYATT, I.; FISHER, C.; WILTSHAW, E. - Clear cell epithelial ovarian cancer (mesonephroid): bad prognosis only in early stages. **Gynecol. Oncol.**, **49**:250-4, 1993.
- OMURA, G.A.; BRADY, M.F.; HOMESLEY, H.D.; YORDAN, E.; MAJOR, F.J.; BUCHSBAUM, H.J.; PARK, R.C. - Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the gynecologic oncology group experience. **J. Clin. Oncol.**, **9**:1138-50, 1991a.
- OMURA, G.A.; BUYSE, M.; MARSONI, S.; BERTELSEN, K.; CONTE, P.F.; JAKOBSEN, A.; VERMORKEN, J. - Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis. **J. Clin. Oncol.**, **9**:1668-74, 1991b.

- OZOLS, R.F. - Chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, 6:879-94, 1992.
- OZOLS, R.F. & YOUNG, R.C. - Chemotherapy of ovarian cancer. **Semin. Oncol.**, 11:251-63, 1984.
- OZOLS, R.F. & YOUNG, R.C. - Chemotherapy of ovarian cancer. **Semin. Oncol.**, 18:222-32, 1991.
- OZOLS, R.F.; RUBIN, S.C.; DEMBO, A.J.; ROBBOY, S. - Epithelial ovarian cancer. In: HOSKINS, W.J.; PEREZ, C.A.; YOUNG, R.C. (ed). - **Principle and practice of gynecologic oncology**. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1992. p.731-81.
- PARTRIDGE, E.E.; GUNTER, B.C.; GELDER, M.S.; ALVAREZ, R.D.; SOONG, S.J.; AUSTIN, J.M.; KILGORE, L.C. - The validity and significance of substages of advanced ovarian cancer. **Gynecol. Oncol.**, 48:236-41, 1993.
- PINOTTI, J.A.; FRANZIN, C.M.M.O.; MARRUSSI, E.F.; ZEFERINO, L.C. - Detecção precoce dos tumores malignos do ovário através da ecografia. In: PINOTTI, J.A. & TEIXEIRA, L.C. ed. - **Oncologia ginecológica e mamária**. Vol.1; Editora da Universidade Estadual de Campinas, 1988. p.49-63.
- PODRATZ, K.C. & KINNEY, W.K. - Second-look operation in ovarian cancer. **Cancer**., 71:1551-8, 1993.
- POTTER, M.E.; HATCH, K.D.; SOONG, S.J.; PARTRIDGE, E.E.; AUSTIN, J.M.; SHINGLETON, H.M. - Second-look laparotomy and salvage therapy: a research modality only? **Gynecol. Oncol.**, 44: 3-9, 1992.
- PRAT, J.; MATIAS-GUIU, X.; BARRETO, J. - Simultaneous carcinoma involving the endometrium and the ovary. A clinicopathologic, immunohistochemical, and DNA flow cytometric study of 18 cases. **Cancer**, 68:2455-9, 1991.

- PULS, L.E.; POWELL, D.E.; DePRIEST, P.D.; GALLION, H.H.; HUNTER, J.E.; KRYSCIO, R.J.; van NAGELL, J.R. - Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma. **Gynecol. Oncol.**, **47**:53-7, 1992.
- RODRIGUEZ, M.; NGUYEN, H.N.; AVERETTE, H.E.; STEREN, A.J.; PENALVER, M.A.; HARRISON, T.; SEVIN, B.U. - National survey of ovarian carcinoma XII. Epithelial ovarian malignancies in women less than or equal to 25 years of age. **Cancer**, **73**:1245-50, 1994.
- ROSENOFF, S.H.; YOUNG, R.C.; ANDERSON, T.; BAGLEY, C.; CHABNER, B.; SCHEIN, P.S.; HUBBARD, S.; DeVITA, V.T. - Peritoneoscopy: a valuable staging tool in ovarian carcinoma. **Ann. Inter. Med.**, **83**:37-41, 1975.
- RUBIN, S.C.; JONES, W.B.; CURTIN, J.P.; BARAKAT, R.R.; HAKES, T.B.; HOSKINS, W.J. - Second-look laparotomy in stage I ovarian cancer following comprehensive surgical staging. **Obstet. Gynecol.**, **82**:139-42, 1993.
- RUBIN, S.C. - Surgery for ovarian cancer. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, **6**:851-65, 1992.
- RUNOWICZ, C.D.; WIERNIK, P.H.; EINZIG, A.I.; GOLDBERG, G.L.; HORWITZ, S.B. - Taxol in ovarian cancer. **Cancer**, **71**:1591-6, 1993.
- SANTORO, B.T.; GRIFFEN, W.O.; WANGENSTEEN, O.H. - The second-look procedure in the management of ovarian malignancies and pseudomyxoma peritonei. **Surgery**, **50**:354-8, 1961.
- SCHILDER, R.J. & YOUNG, R.C. - Management of early -stage ovarian cancer. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, **6**:867-77, 1992.
- SCIANNAMEO, F.; RONCA, P.; MADAMI, C.; ALBERTI, D. - Il ruolo del second look nelle neoplasie ovariche. **Minerva Ginecol.**, **45**:235-40, 1993.



- SEGAL, G.H. & HART, W.R. - Ovarian serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). The relationship of exophytic surface tumor to peritoneal "implants". **Am. J. Surg. Pathol.**, **16**:577-83, 1992.
- SKEEL, R.T. - Systematic assessment of the patient with cancer. In: SKEEL, R.T. (ed.) - **Manual of cancer chemotherapy**. Boston, Little, Brown and Company, 1982. p.13-21.
- SKIPPER, H.E. - Adjuvant chemotherapy. **Cancer**, **41**:936-40, 1978.
- SKIPPER, H.E. - Stepwise progress in the treatment of disseminated cancers. **Cancer**, **51**:1773-6, 1983.
- SOARES, J.F. & BARTMANN, F.C. ed. - **Introdução aos métodos estatísticos em oncologia**. Belo Horizonte, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 1985. 99p.
- SORBE, B.; FRANKENDAL, B.; VERESS, B. - Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. **Obstet. Gynecol.**, **59**:576-82, 1982.
- SOUEN, J.S.; FILASSI, J.R.; MISUMOTO, N.H.Y. - Recentes avanços na terapêutica do câncer ginecológico. Ovário. Parte IV. **Femina**, **21**:440-4, 1991.
- SOUZA, P.L. & FRIEDLANDER, M.L. - Prognostic factors in ovarian cancer. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, **6**:761-81, 1992.
- STEINBERG, J.J.; DEMOPOULOS, R.I.; BIGELOW, B. - The evaluation of the omentum in ovarian cancer. **Gynecol. Oncol.**, **24**:327-30, 1986.
- SWENERTON, K.D.; HISLOP, T.G.; SPINELLI, J.; LeRICHE, J.C.; YANG, N.; BOYES, D.A. - Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. **Obstet. Gynecol.**, **65**:264-70, 1985.

- SWENERTON, K.D. - Prognostic indices in ovarian cancer. Their significance in treatment planning. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, 71(suppl.155):67-74, 1992.
- TANNOK, I.F. - Principles of cell proliferation: cell kinetics. In: DeVITA, HELLMAN S, ROSEMBERG S.A., ed. **Cancer: principles and practice of oncology**. 3.ed., Philadelphia: JB Lippincott, 1989. p.3-13.
- THIGPEN, T.; BRADY, M.F.; OMURA, G.A.; CREASMAN, W.T.; McGUIRE, W.P.; HOSKINS, W.J.; WILLIAMS, S. - Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The gynecologic oncology group experience. **Cancer**, 71: 606-14, 1993.
- THIGPEN, J.T.; MARKMAN, M.; McGUIRE, W.P.; OZOLS, R.F. - The role of taxol (paclitaxel) for injection concentrate in the treatment of ovarian cancer. The gynecology group experience: a painel discussion. Bristol-Meyer Squibb Company, 1994. 42p.
- TORTOLERO-LUNA, G.; MITCHELL, M.F.; RHODES-MORRIS, H.E. - Epidemiology and screening of ovarian cancer. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, 21:1-23, 1994.
- TRIMBLE, E.L.; KARLAN, B.Y.; LAGASSE, L.D.; HOSKINS, W.J. - Diagnosing the correct ovarian cancer syndrome. **Obstet. Gynecol.**, 78:1023-5, 1991.
- TROPÉ, C. & MAKAR, A. - Unsettled questions regarding ovarian cancer. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, 71(suppl.155):7-18, 1992.
- TSURUCHI, N.; KAMURA, T.; TSUKAMATO, N.; AKAZAWA, K.; SAITO, T.; KAKU, T.; TO, N.; NAKANO, H. - Relationship between paraaortic lymph node involvement and intraperitoneal spread in patients with ovarian cancer - a multivariate analysis. **Gynecol. Oncol.**, 49:51-5, 1993.

- UNZELMAN, R.F. - Advanced epithelial ovarian carcinoma: long-term survival experience at the community hospital. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **166**:1663-72, 1992.
- Van HOUWELINGEN, J.C.; Ten BOKKEL,; HUININK, W.W.; Van der BURG, M.E.L.; Van OOSTEROM, A.T.; NEIJT, J.P. - Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. **J. Clin. Oncol.**, **7**:769-73, 1989.
- Van NAGELL, Jr. J. R. - Ovarian cancer screening. **Cancer**, **68**:679-80, 1991.
- VARDI, J.R.; TADROS, G.H.; ZAMUROVIC, D.; RAFLA, S.D. - Tumor debulking followed by immediate combination chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. Phase II. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **71**:361-7, 1992.
- VERGOTE, I.B.; ONSRUD, M.; BORMER, O.P.; SERT, B.M.; MOEN, M. - CA 125 in peritoneal fluid of ovarian cancer patients. **Gynecol. Oncol.**, **44**:161-5, 1992.
- WATKIN, W.; SILVA, E.G.; GERSHENSON, D.M. - Mucinous carcinoma of the ovary: Pathologic prognostic factors. **Cancer**, **69**:208-12, 1992.
- WESTHOFF, C. & RANDALL, M.C. - Ovarian cancer screening: potential effect on mortality. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **165**:502-5, 1991.
- WILLIAMS, S.D. - Chemotherapy of ovarian cancer: is longer better? **Gynecol. Oncol.**, **47**:5-6, 1992.
- WU, P.C.; QU, J.Y.; LANG, J.H.; HUANG, R.L.; TANG, M.Y.; LIAN, L.J. - Lymph node metastasis of ovarian cancer: a preliminary survey of 74 cases of lymphadenectomy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **155**:1103-8, 1986.
- YOUNG, R.C.; WALTON, L.A.; ELLENBERG, S.S.; HOMESLEY, H.D.; WILBANKS, G.D.; DECKER, D.G.; MILLER, A.; PARK, R.; MAJOR, Jr. F. - Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. **N. Engl. J. Med.**, **322**:1021-7, 1990.

YOUNG, R.C.; FUKS, Z.; HOSKINS, W.J. - Cancer of the ovary. In: DeVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSEMBERG, S.A. (eds.). **Cancer: principles and practice of oncology**. Philadelphia: JB Lippincott, 1989. p.1162-96.

YOUNG, R.H. & SCULLY, R.E. - Pathology of epithelial tumors. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, 6:739-60, 1992.

\* HERANI, M.L.G. - **Normas para apresentação de dissertações e teses**. São Paulo, BIREME, 1990.

**ANEXOS**

---

## ANEXO I

### Características das pacientes

A maior parte das pacientes tinham idade inferior ou igual a 60 anos. Em relação ao "performance status", também observa-se que mais de 3/4 das pacientes apresentavam-se ativas. Para avaliação estatística, as pacientes com "performance status" 1 e 2 foram agrupadas numa mesma categoria (TABELA A-1).

**TABELA A-1**

Distribuição das 65 pacientes segundo a idade e o "performance status"

Variáveis	Número	Porcentagem (%)
Idade (anos)		
≤ 60	46	71
> 60	19	29
"Performance status"		
0	50	77
1	14	22
2	01	01

O tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma seroso. Para a análise dos dados as pacientes com tumores serosos, mucosos e endometrióide foram agrupadas numa categoria e as pacientes com tumores de células claras, misto e indiferenciados em outra categoria. Em relação ao grau de diferenciação, 89% dos tumores eram moderadamente ou pouco diferenciados, e foram agrupados numa categoria (TABELA A-2).

**TABELA A-2**

Distribuição das 65 pacientes segundo o tipo e o grau histológico

Variáveis	Número	Porcentagem (%)
Tipo histológico		
Seroso	30	46
Mucoso	11	17
Endometrióide	06	09
Células claras	01	01
Misto	05	08
Indiferenciado	12	18
Grau histológico		
I	07	11
II	30	46
III	28	43

Quase metade das pacientes tinham ascite. Apenas 24% dos casos estavam nos estádios II, IIIa e IIIb. As demais apresentavam doença macroscopicamente avançada que sendo 27 pacientes (41%) estavam no estágio IIIc com abdome congelado ou estágio IV. Para fins de avaliação estatística as pacientes foram agrupadas em três categorias segundo a extensão da doença: estádios II, IIIa e IIIb num grupo; estágio IIIc e metástases menores que 10cm num segundo grupo e, finalmente, estágio IIIc com metástases maiores que 10cm, abdome congelado e estágio IV num terceiro grupo (TABELA A-3).

**TABELA A-3**

Distribuição das 65 pacientes segundo a presença de ascite e a extensão da doença

Variáveis	Número	Porcentagem (%)
Ascite		
Presente	32	49
Ausente	33	51
Extensão da doença		
IIa	02	03
IIb	01	02
IIc	01	02
IIIa	03	05
IIIb	08	12
IIIc metástases ≤ 10cm	21	32
IIIc metástases > 10cm	02	03
IIIc adbome congelado	19	29
IV	08	12



Verificou-se que apenas 15 pacientes foram submetidas a cirurgia completa para estadiamento ou remoção de toda a neoplasia. Isso se deve em parte às 33 pacientes (50%) que tiveram doença residual maior que 2cm e a 17 pacientes (26%) que apesar de ter sua doença ressecada, não foram submetidas a linfadenectomia retroperitoneal. Em relação ao volume tumoral residual, 50% das pacientes foram submetidas a cirurgia sub-ótima ou seja com doença residual maior ou igual a 2cm. Para fins de análise estatística, as pacientes foram agrupadas em duas categorias de acordo com o volume residual em microscópico ou menor ou igual a 2cm, e, maior que 2cm e irressecável (TABELA A-4).

**TABELA A-4**

Distribuição das 65 pacientes segundo o tipo de cirurgia realizada e o volume tumoral residual

Variáveis	Número	Porcentagem
Tipo de cirurgia		
Completa	15	23
Incompleta	50	77
Volume tumoral residual		
Microscópico	18	28
Menor ou igual a 2cm	14	22
Maior que 2cm	09	14
Irressecável	24	36

Três pacientes não puderam ser submetidas a quimioterapia. Setenta e dois por cento das pacientes receberam carboplatina associada a ciclofosfamida. A adriamicina e epirubicina encontram-se associada em todas as pacientes que receberam cisplatina e menos de 10% daquelas que receberam carboplatina (TABELA A-5).

**TABELA A-5**

Distribuição das pacientes submetidas a quimioterapia segundo os esquemas utilizados

Esquemas	Número	Porcentagem (%)
Cisplatina + ciclofosfamida		
Com adriamicina ou epirubicina	15	22
Sem adriamicina ou epirubicina	00	0
Carboplatina + ciclofosfamida		
Com adriamicina ou epirubicina	04	06
Sem adriamicina ou epirubicina	43	66
Não utilizaram quimioterapia	03	06
<b>TOTAL</b>	<b>65</b>	<b>100</b>

Para análise estatística consideramos adequados a dose total de cisplatina maior ou igual a 240mg/m<sup>2</sup> e de carboplatina maior ou igual a 1500mg/m<sup>2</sup> (TABELA A-6).

### TABELA A-6

Cálculo das médias das doses dos quimioterápicos utilizados nas 62 pacientes submetidas a quimioterapia

Dosagem	Cisplatina	Carboplatina	Ciclofosfamida
Mg/m <sup>2</sup> /ciclo			
Média	44 ± 5	259 ± 47	503 ± 127
Distribuição	30 a 50	108 a 348	300 a 1114
Mg/m <sup>2</sup> /total			
Média	262 ± 83	1324 ± 502	2574 ± 902
Distribuição	60 a 406	146 a 2090	500 a 4645

A dose total de cada quimioterápico dependeu, além da dose por ciclo, do número de ciclos realizados. Das pacientes, 69% conseguiram completar seis ciclos ou mais sendo que as demais tiveram que interromper o tratamento devido aos efeitos colaterais ou progressão da doença. Vinte e nove por cento das pacientes iniciaram a quimioterapia seis semanas ou mais após cirurgia e 14% tiveram um intervalo entre os ciclos maior que seis semanas (TABELA A-7).

**TABELA A-7**  
Distribuição das 62 pacientes submetidas a quimioterapia segundo algumas variáveis

Variáveis	Número	Porcentagem (%)
Número de ciclos		
1	02	03
2	03	05
3	04	06
4	07	12
5	03	05
6 ou mais	43	69
Intervalo entre a cirurgia e a quimioterapia		
Menor ou igual a 6 semanas	44	71
Maior que 6 semanas	18	29
Intervalo médio entre os ciclos de quimioterapia		
Menor ou igual a 6 semanas	51	83
Maior que 6 semanas	09	14
Tomou apenas 1 ciclo	02	03

Observamos resposta clínica e/ou cirúrgica em 52% das pacientes. Para análise estatística a resposta ao tratamento foi dividida completa ou parcial e doença estacionária ou progressão (TABELA A-8).

**TABELA A-8**

Distribuição das pacientes segundo a resposta ao tratamento inicial

Resposta ao tratamento inicial	Número	Porcentagem (%)
Resposta completa		
Clínica	02	03
Clínica e cirúrgica	19	29
Resposta parcial		
Cirúrgica	07	11
Clínica	06	09
Doença estacionária ou em progressão	31	48
TOTAL	65	100

Das 26 pacientes com resposta clínica completa que foram submetidas a cirurgia de revisão 7 (25%) apresentavam doença sendo portanto consideradas como resposta parcial (TABELA A-9).

**TABELA A-9**

Correlação entre a resposta clínica e cirúrgica em pacientes com resposta clínica completa

Cirurgia de revisão	Número	Porcentagem (%)
Negativa para neoplasia	19	68
Positiva para neoplasia	07	25
Não realizada	02	07
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

Ao final do estudo, 46% das pacientes estavam vivas com ou sem doença em atividade (TABELA A-10).

**TABELA A-10**

Distribuição das pacientes segundo o seu estado na última consulta ou contato

Estado da paciente na última avaliação	Número	Porcentagem (%)
Viva	30	46
Óbito	35	54
TOTAL	65	100

## ANEXO II

### Listagem das pacientes

N	Idade	Data da Cirurgia	Resposta	Último Controle	
				Data	Estado
1	52	16/07/86	Parcial	20/10/88	Óbito
2	44	26/08/87	Completa	18/09/90	Óbito
3	36	22/12/87	Progressão	15/05/88	Óbito
4	53	23/02/88	Progressão	31/10/88	Óbito
5	31	07/04/88	Parcial	09/11/91	Óbito
6	46	11/04/88	Progressão	10/03/89	Óbito
7	45	18/05/88	Progressão	15/02/90	Óbito
8	42	09/08/88	Completa	15/09/94	Viva
9	65	05/09/88	Progressão	15/03/89	Óbito
10	58	01/12/88	Completa	04/10/94	Viva
11	64	01/03/89	Completa	15/10/91	Óbito
12	38	21/03/89	Progressão	19/09/89	Óbito
13	53	24/04/89	Completa	15/12/91	Óbito
14	28	18/09/89	Completa	30/09/94	Viva
15	43	12/12/89	Progressão	11/09/90	Óbito
16	26	21/03/90	Estacionária	02/02/92	Óbito
17	42	09/04/90	Completa	29/05/93	Óbito
18	58	16/05/90	Parcial	12/08/91	Óbito
19	47	23/06/90	Completa	30/08/92	Viva
20	57	24/09/90	Progressão	26/07/92	Óbito
21	63	16/10/90	Progressão	15/08/91	Óbito
22	60	31/10/90	Progressão	12/06/91	Óbito
23	44	06/11/90	Completa	15/09/94	Viva
24	70	04/12/90	Progressão	15/03/91	Óbito
25	62	18/01/91	Progressão	15/02/92	Óbito
26	74	22/01/91	Progressão	24/03/91	Óbito
27	78	05/02/91	Completa	08/05/93	Óbito



(continua)

N	Idade	Data da Cirurgia	Resposta	Último Controle	
				Data	Estado
28	50	04/06/91	Progressão	09/03/93	Óbito
29	64	08/08/91	Progressão	30/07/93	Óbito
30	55	16/08/91	Parcial	04/10/94	Viva
31	59	04/09/91	Progressão	15/09/94	Viva
32	32	13/09/91	Completa	28/06/94	Viva
33	71	04/11/91	Completa	15/04/93	Óbito
34	65	07/02/92	Progressão	15/08/92	Óbito
35	60	16/06/92	Parcial	15/08/93	Óbito
36	44	07/07/92	Completa	27/09/94	Viva
37	58	04/08/92	Completa	20/09/94	Viva
38	50	21/08/92	Completa	13/09/94	Viva
39	32	25/08/92	Parcial	20/09/94	Viva
40	51	14/09/92	Completa	23/08/94	Viva
41	65	22/09/92	Progressão	07/07/93	Óbito
42	59	12/11/92	Progressão	27/09/94	Viva
43	41	04/12/92	Parcial	24/04/94	Óbito
44	44	11/12/92	Parcial	20/09/94	Viva
45	39	15/12/92	Progressão	20/04/93	Óbito
46	34	19/02/93	Parcial	15/07/94	Óbito
47	52	25/03/93	Progressão	13/09/94	Viva
48	69	11/04/93	Completa	30/09/94	Viva
49	46	23/04/93	Completa	20/07/94	Viva
50	69	13/05/93	Progressão	14/07/93	Óbito
51	68	21/05/93	Progressão	23/08/93	Óbito
52	60	28/05/93	Completa	30/09/94	Viva
53	46	22/06/93	Completa	20/09/94	Viva
54	68	30/06/93	Progressão	25/07/93	Óbito
55	48	06/07/93	Parcial	13/09/94	Viva
56	52	10/08/93	Parcial	30/08/94	Viva
57	47	25/08/93	Progressão	15/11/93	Óbito
58	56	31/08/93	Parcial	04/10/94	Viva
59	66	22/10/93	Progressão	20/09/94	Viva

(continua)

N	Idade	Data da Cirurgia	Resposta	Último Controle	
				Data	Estado
60	63	14/12/93	Estacionária	23/09/94	Viva
61	54	21/12/93	Parcial	27/09/94	Viva
62	67	04/01/94	Progressão	04/10/94	Viva
63	51	28/01/94	Completa	04/10/94	Viva
64	72	08/02/94	Progressão	27/09/94	Viva
65	60	22/02/94	Progressão	04/10/94	Viva

# ANEXO III

## FICHA PARA CARCINOMA DE OVÁRIO

SAME | | | | | | | |

NÚMERO | | | | |

NOME: \_\_\_\_\_

DATA DA PRIMEIRA CONSULTA | | | | - | | | | - | | | |

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

CIDADE: \_\_\_\_\_ FONE: \_\_\_\_\_

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## SEÇÃO 1. DIAGNÓSTICO

NÚMERO |\_\_| |\_\_| |\_\_|

1.1. IDADE (anos) |\_\_| |\_\_| DATA NASC. |\_\_| |\_\_| | - |\_\_| |\_\_| | - |\_\_| |\_\_|

1.2. PESO kg |\_\_| |\_\_| |\_\_| ALTURA cm |\_\_| |\_\_| |\_\_|

### 1.3. CIRURGIA ANTERIOR

1.3.1. HISTERECTOMIA |1| Não |2| Sim Ano |\_\_| |\_\_|

1.3.2. OUTRA |1| Não |2| Sim Ano |\_\_| |\_\_|

Descrever:

1.4. CA 125 VALOR |\_\_| |\_\_| U/ml Data |\_\_| |\_\_| | - |\_\_| |\_\_| | - |\_\_| |\_\_|

1.5. ECOGRAFIA |1| Não |2| Sim

1.5.1. Pélvica

---

---

---

1.5.2. Abdominal

---

---

---

1.6. RX DE TÓRAX |1| Não Alterado \_\_\_\_\_

1.7. DERRAME PLEURAL |1| Não |2| Sim |a| Esq |b| Dir. Citologia |\_\_|

1.8. CLEAR. CREATININA |\_\_| |\_\_| ml/min CREATININA |\_\_| |\_\_| mg/ml

1.9. PERFORMANCE STATUS |0| |1| |2| |3| |4|

**1.10. ESTADO CLÍNICO**      I 11 BEG      I2I REG      I3I MEG      I4I IGN

**1.11. EXAME GINECOLÓGICO** \_\_\_\_\_

---

---

---

**1.12. Descrever outras alterações relevantes encontradas nos exames clínicos e laboratoriais**

---

---

---

---

---

---

---

---

## SEÇÃO 2. CIRURGIA

2.1. FEZ ALGUMA CIRURGIA ANTES    1 1| Não    2| Sim    Data: \_\_/\_\_/\_\_

O que foi feito \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

2.2. ANATOMO PATOLÓGICO \_\_\_\_\_

2.3. FOI REOPERADA NO SERVIÇO

2.3.1. 1| Não                    2| operável                    3| inoperável  
    Passe para 2.4.1.

2.3.2. 1| Sim                    DATA: \_\_/\_\_/\_\_

2.4. CIRURGIA REALIZADA NO SERVIÇO

1  Histere total	8  Linfadene paraórtica
2  Histere subtotal	9  Citologia peritoneal
3  Salpingoofore unilateral	10  Apendicectomia
4  Salpingoofore bilateral	11  Esplenectomia
5  Omentectomia	12  Cirurgia em alças _____
6  Linfadene pélvica dir.	13  Cirurgia em sistema urinário _____
7  Linfadene pélvica esq.	14  Outros _____

2.5. DESCRIÇÃO DA CAVIDADE

2.5.1. Tamanho do maior tumor primário    1\_\_1\_\_lcm

2.5.2. Tamanho da maior metástase        1\_\_1\_\_lcm

2.5.3. Ovário acometido            1| Direito    2| Esquerdo    3| Ambos

2.5.4. Ascite                            1| Sim        2| Não

2.5.5. Aderência em bexiga        1| Sim        2| Não

2.5.6. Aderência em reto            1| Sim        2| Não

2.5.7. Aderências intestinais	I1 Sim	I2 Não
2.5.8. Metas intestinais	I1 Sim	I2 Não
2.5.9. Metas intra-hepáticas	I1 Sim	I2 Não
2.5.10. Metas sobre a cápsula hepática	I1 Sim	I2 Não
2.5.11. Outras metas	<hr/>	
2.5.12. Cavidade abdômino pélvica congelada	I1 Sim	I2 Não
2.5.13. Sem descrição	I1	

## 2.6. DOENÇA RESIDUAL PÓS-CIRURGIA

I 1 Microscópica	I2 Menor ou igual a 2cm	I3 Maior que 2cm
I4 Irresecável	I9 Ignorado	

## 2.7. TIPO DE CIRURGIA REALIZADA

I1 Completa	I2 Incompleta
-------------	---------------

### SEÇÃO 3. TIPO HISTOLÓGICO E ESTADIAMENTO

3.1. NÚMERO DA CITOLOGIA | | | | | | | | / | | | |

3.2. RESULTADO | | | | |

3.3. NÚMERO DA BIOPSIA: A. | | | | | | | | / | | | |

B. | | | | | | | | / | | | | C. | | | | | | | | / | | | |

Observações do anátomo patológico \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3.4. TIPO HISTOLÓGICO (quando misto marque todos os tipos)

I11 Epitelial

Ia1 Seroso

Ia1 Células claras

Ib1 Mucoso

Ie1 Indiferenciado

Ic1 Endometriode

If1 Misto

Ig1 Outro \_\_\_\_\_

3.5. GRAU HISTOLÓGICO I11 I I21 II I31 III I41 Borderline

3.6. ESTÁDIO CIRÚRGICO PATOLÓGICO

I11 I1a \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

I21 I1b \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



1131 IIc \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

141 IIIa \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

151 IIIb \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

161 IIIc \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

171 IV \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 3.7. LINFONODOS

101 Não biopsiados

111 Livres

121 Comprometidos

1a1 Pélvicos+ 1b1 Paraaórticos+

3.8. NÚMERO DE LINFONODOS COMPROMETIDOS | \_\_\_\_\_ |

3.9. NÚMERO DE LINFONODOS RETIRADOS | \_\_\_\_\_ |

## SEÇÃO 4. TRATAMENTO INICIAL PÓS CIRURGIA

### 4.1. QUIMIOTERAPIA

I1 Não (passe para 4.7)

I2 Sim (complementa na seção 8)

4.2. DROGAS \_\_\_\_\_ DOSE \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4.3. NÚMERO DE CICLOS | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

4.4. DATA INÍCIO | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | - | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | - | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

4.5. DATA TÉRMINO | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | - | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | - | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

4.6. RESPOSTA I1 Adjuvante I2 Resp. Completa I3 Resp. Parcial(>50%)  
I4 Doença estacionada I5 Progressão

4.7. TÉRMINO DA TERAPIA INICIAL Data | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | - | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | - | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

4.8. CA 125 VALOR | \_\_\_\_ | U/ml Data | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | - | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | - | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

4.9. ECOGRAFIA \_\_\_\_\_

4.10. RX DE TÓRAX \_\_\_\_\_

4.11. OUTRO \_\_\_\_\_

4.12. OBSERVAÇÕES \_\_\_\_\_

### 4.13. ESTADO CLÍNICO DA PACIENTE APÓS TRATAMENTO INICIAL

I1 Viva sem doença

I2 Viva com doença

I3 Óbito

4.14. CONDUTA I1 Seguimento (passe para 6)

I2 Second look (passe p/ 4.15)

I3 Terapia de segunda linha (passe p/ 5.1)

4.15. SECOND LOOK: Data | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | - | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | - | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

**4.16. DESCRIÇÃO DA CAVIDADE**

I1| Sem doença macroscópica

I2| Com doença macroscópica

**4.17. CIRURGIA REALIZADA**

I1| Biopsias

I2| Ressecção de massas

Descrever

---

---

---

---

**4.18. CITOLOGIA NÚMERO** | \_\_\_\_\_ |

**RESULTADO** | \_\_\_\_\_ |

**4.19. ANÁTOMO PATOLÓGICO: NÚMERO** | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

---

---

---

**4.20. SECOND LOOK: DOENÇA RESIDUAL PÓS-CIRURGIA**

I1| Microscópica

I2| Menor ou igual a 2cm

I3| Maior que 2cm

I4| Irresecável

I9| Ignorado

**SEÇÃO 5. TRATAMENTO PÓS SECOND LOOK ou SEGUNDA LINHA**

**5.1. QUIMIOTERAPIA**

I1 Não (Passe para 5.7)      I2 Sim (complementa na seção 8)

**5.2. DROGAS** \_\_\_\_\_ **DOSE** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**5.3. NÚMERO DE CICLOS** |\_\_| |\_\_|

**5.4. DATA INÍCIO** |\_\_| |\_\_| -|\_\_| |\_\_| -|\_\_| |\_\_|

**5.5. DATA TÉRMINO** |\_\_| |\_\_| -|\_\_| |\_\_| -|\_\_| |\_\_|

**5.6. RESPOSTA** I1 Adjuvante      I2 Resp. Completa      I3 Resp. Parcial(>50%)  
I4 Doença estacionada      I5 Progressão

**5.7. RADIOTERAPIA**      I1 Não (Passe para 6)      I2 Sim

**5.8. DESCRIVER** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**5.9. DATA INÍCIO** |\_\_| |\_\_| -|\_\_| |\_\_| -|\_\_| |\_\_|

**5.10. DATA TÉRMINO** |\_\_| |\_\_| -|\_\_| |\_\_| -|\_\_| |\_\_|

**5.11. RESPOSTA** I1 Adjuvante      I2 Resp. Completa      I3 Resp. Parcial(>50%)  
I4 Doença estacionada      I5 Progressão

## SEÇÃO 6. SEGUIMENTO

*(Obs: quando apresentar recidiva passe para seção 7)*

6.1. DATA |\_\_|\_| / |\_\_|\_| / |\_\_|\_| |1| VSD |2| VCD |3| ÓBITO

6.1.1. CA 125 VALOR |\_\_|\_| U/ml Data |\_\_|\_|-|\_\_|\_|-|\_\_|\_|

6.1.2. ECOGRAFIA \_\_\_\_\_

6.1.3. RX DE TÓRAX \_\_\_\_\_

6.1.4. OUTRO \_\_\_\_\_

6.2. DATA |\_\_|\_| / |\_\_|\_| / |\_\_|\_| |1| VSD |2| VCD |3| ÓBITO

6.2.1. CA 125 VALOR |\_\_|\_| U/ml Data |\_\_|\_|-|\_\_|\_|-|\_\_|\_|

6.2.2. ECOGRAFIA \_\_\_\_\_

6.2.3. RX DE TÓRAX \_\_\_\_\_

6.2.4. OUTRO \_\_\_\_\_

6.3. DATA |\_\_|\_| / |\_\_|\_| / |\_\_|\_| |1| VSD |2| VCD |3| ÓBITO

6.3.1. CA 125 VALOR |\_\_|\_| U/ml Data |\_\_|\_|-|\_\_|\_|-|\_\_|\_|

6.3.2. ECOGRAFIA \_\_\_\_\_

6.3.3. RX DE TÓRAX \_\_\_\_\_

6.3.4. OUTRO \_\_\_\_\_

6.4. DATA |\_\_|\_| / |\_\_|\_| / |\_\_|\_| |1| VSD |2| VCD |3| ÓBITO

6.4.1. CA 125 VALOR |\_\_|\_| U/ml Data |\_\_|\_|-|\_\_|\_|-|\_\_|\_|

6.4.2. ECOGRAFIA \_\_\_\_\_

6.4.3. RX DE TÓRAX \_\_\_\_\_

6.4.4. OUTRO \_\_\_\_\_

6.5. DATA |\_\_|\_| / |\_\_|\_| / |\_\_|\_| |1| VSD |2| VCD |3| ÓBITO

6.5.1. CA 125 VALOR |\_\_|\_| U/ml Data |\_\_|\_|-|\_\_|\_|-|\_\_|\_|

6.5.2. ECOGRAFIA \_\_\_\_\_

6.5.3. RX DE TÓRAX \_\_\_\_\_

6.5.4. OUTRO \_\_\_\_\_

6.6. DATA |\_\_|\_| / |\_\_|\_| / |\_\_|\_| |1| VSD |2| VCD |3| ÓBITO

6.6.1. CA 125 VALOR |\_\_|\_| U/ml Data |\_\_|\_|-|\_\_|\_|-|\_\_|\_|

6.6.2. ECOGRAFIA \_\_\_\_\_

6.6.3. RX DE TÓRAX \_\_\_\_\_

6.6.4. OUTRO \_\_\_\_\_

6.7. DATA |\_\_|\_| / |\_\_|\_| / |\_\_|\_| |1| VSD |2| VCD |3| ÓBITO

6.7.1. CA 125 VALOR |\_\_|\_| U/ml Data |\_\_|\_|-|\_\_|\_|-|\_\_|\_|

6.7.2. ECOGRAFIA \_\_\_\_\_

6.7.3. RX DE TÓRAX \_\_\_\_\_

6.7.4. OUTRO \_\_\_\_\_

## SEÇÃO 7. RECIDIVA

### 7.1. QUIMIOTERAPIA

I1| Não (passes para 7.7)      I2| Sim (complementa na seção 8)

7.2. DROGAS \_\_\_\_\_ DOSE \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

7.3. NÚMERO DE CICLOS |\_\_|\_\_|

7.4. DATA INÍCIO |\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|

7.5. DATA TÉRMINO |\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|

7.6. RESPOSTA    I1| Adjuvante      I2| Resp. Completa      I3| Resp. Parcial(>50%)  
                         I4| Doença estacionada      I5| Progressão

**Obs. após completar voltar para seção 6**

### 7.7. RADIOTERAPIA

I1| Não (Volta para 6)      I2| Sim

7.8. DESCRIVER \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

7.9. NÚMERO DE CICLOS |\_\_|\_\_|

7.10. DATA INÍCIO |\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|

7.11. DATA TÉRMINO |\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|

7.12. RESPOSTA    I1| Adjuvante      I2| Resp. Completa      I3| Resp. Parcial(>50%)  
                         I4| Doença estacionada      I5| Progressão

**Obs. após completar voltar para seção 6**

## SEÇÃO 8. RESPOSTA E TOXICIDADE DA QUIMIOTERAPIA

Observação: deverá ser preenchida para cada ciclo de quimioterapia

DATA |\_\_|\_|\_|-|\_\_|\_|\_|-|\_\_|\_|\_|

### 1. Características gerais

I1| Peso |\_\_|\_|\_|kg    I2| Altura |\_\_|\_|\_|cm    I3| Superfície corpórea |\_\_|\_|\_|m<sup>2</sup>

### 2. Performance status

I0| ativa                                    I1| limitada aos esforços                    I2| acamada até 50%  
I3| acamada mais 50%                    I4| incapacitada

### 3. Toxicidade clínica

I1| nenhuma                    I2| náuseas                    I3| vômito                    I4| estomatite  
I5| diarreia                    I6| cutânea                    I7| parestesia                    I8| mialgia  
I9| conjuntivite                    I10| cistite                    I11| infecção                    I12| alopecia  
I13| cardíaca                    I14| pulmonar                    I15| outra

### 4. Toxicidade laboratorial

I1| Hb |\_\_|\_|\_|mg/ml                    I2| Leucócitos |\_\_|\_|\_|x1000  
I3| Plaquetas |\_\_|\_|\_|x1000                    Creatinina |\_\_|\_|\_|clearcrea |\_\_|\_|\_|ml/min

### 5. Quimioterapia

droga	dose/m <sup>2</sup>	dose total	%
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____



