



CANCRO GINECOLÓGICO

Consensos Nacionais 2013

Reunião de Consenso Nacional
Coimbra 24 de novembro de 2012

ORGANIZAÇÃO

- » Sociedade Portuguesa de Ginecologia
– Secção de Ginecologia Oncológica
- » Sociedade Portuguesa de Oncologia Médica
- » Sociedade Portuguesa de Radioterapia Oncológica
- » Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica
- » Colégio de Ginecologia e Obstetrícia da Ordem dos Médicos
- » Colégio de Oncologia Médica da Ordem dos Médicos
- » Colégio de Radioterapia da Ordem dos Médicos

PATROCÍNIO



Bayer HealthCare



CANCRO GINECOLÓGICO

Consensos Nacionais 2013



CANCRO GINECOLÓGICO

Consensos Nacionais 2013

Reunião de Consenso Nacional
Coimbra 24 de novembro de 2012

ÍNDICE

	01	CANCRO DO COLO DO ÚTERO
	23	CARCINOMA DO ENDOMÉTRIO
	41	CANCRO EPITELIAL DO OVÁRIO
	71	TUMORES NÃO EPITELIAIS DO OVÁRIO
	87	CANCRO EPITELIAL DA TROMPA DE FALÓPIO
	95	CARCINOMA DA VAGINA
	103	CANCRO DA VULVA
	119	NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL
	135	SARCOMAS UTERINOS

1

CANCRO DO COLO DO ÚTERO

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma do colo do útero representa 6% dos tumores malignos ginecológicos.^{1,2}

O carcinoma pavimentocelular é o tipo histológico mais comum, mas o adenocarcinoma tem vindo a aumentar a sua frequência relativa.^{1,2}

Em Portugal, no ano de 2005, segundo o Registo Oncológico Nacional, diagnosticaram-se 694 novos casos, a que corresponde uma taxa de incidência de 8,77/100.000, o que pode estar um pouco subestimada.¹ Segundo o Globocan 2008, a taxa de incidência é 12,2/100.000.²

Nos anos 90, a epidemiologia e a biologia molecular estabeleceram uma relação causal entre infeção persistente pelo vírus do papiloma humano (HPV) de alto risco e o carcinoma do colo do útero.³

O prognóstico relaciona-se com o tipo histológico, invasão linfovascular, extensão tumoral (volume e estágio) e metastização ganglionar.³

PARTICIPANTES:

Alexandra Pregal, Alexandra Rico Sofia, Almerinda Petiz, Ana Félix, Ana Francisco Jorge, Ana Marta Costa, António Lagoa, Boaventura Alves, Carla Bartosch, Carlos Barros, Clara Coelho, Cristina Frutuoso, Daniel Fernandes, Daniel Pereira da Silva, Dealinda Pereira, Elisabete Castelo Branco, Eugénia Cruz, Fátima Peralta, Fernando Mota, Filomena Santos, Francisco Nogueira Martins, Gilberto Melo, Guy Vieira, Henrique Nabais, Henrique Rodrigues, Hugo Gaspar, Isabel Boto, Isabel Henriques, Isabel Pazos, Isabel Santana, Joana Belo, Joana Bordalo e Sá, José Moutinho, José Silva Pereira, Luís Sá, Luísa Carvalho, Lurdes Salgado, Madalena Nogueira, Manuel Pontes, Mara Rocha, Margarida Barros, Margarida Bernardino, Maria João Andrade, Maria José Noruegas, Marta Ferreira, Mónica Cruz, Mónica Nave, Noémia Afonso, Nuno Nogueira Martins, Orlando Soares, Paula Lapa, Paula Soares, Paulo Aldinhas, Paulo Correia, Paulo Cortes, Paulo Gil Agostinho, Paulo Ribas, Pedro Madeira, Pedro Vieira de Castro, Rita Sousa, Rosa Lourenço, Rosário Couto, Sofia Broco, Teresa Carvalho, Teresa Margarida, Teresa Rebelo, Teresa Simões Silva, Vanda Patrício

2 PATOLOGIA

Os tipos histológicos são classificados de acordo com a nomenclatura da Organização Mundial de Saúde.⁴

Os tipos histológicos mais comuns são:

- Carcinoma pavimentocelular
- Carcinoma adenoescamoso
- Adenocarcinoma

Estão excluídos do presente protocolo outros tipos histológicos - carcinoma neuroendócrino, outros carcinomas, melanoma maligno, sarcomas e linfomas.

2.1

PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Informação clínica relevante que deve ser referida na requisição de exame anatomopatológico de carcinomas do colo do útero.

Informação geral para peças cirúrgicas	Informação para biópsias e conizações com suspeita de carcinoma do colo do útero
- Identificação órgão/local de todos os produtos enviados - Técnica de colheita/procedimento - História clínica relevante - Marcadores tumorais - Resultados de biópsias ou cirurgias anteriores relevantes - Tratamentos prévios (RT, QT ou fármacos que possam modificar a histologia do tumor) - Antecedentes (pessoais/familiares) de neoplasias - Imunossupressão	- Resultados de citologia cervicovaginal - Resultados dos testes de HPV - História obstétrica relevante (patologia do trofoblasto, gravidezes recentes) - DIU, uso de hormonas exógenas (tipo e duração) ou outros tratamentos hormonais - Identificação e localização clínica/colposcópica de lesão - Classificação colposcópica (especificar nomenclatura) - Orientação/referenciação das peças de conização

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em carcinomas do colo do útero.

Identificação dos produtos recebidos	cone cervical, útero, parâmetros, manga vaginal, ovário (direito/esquerdo), trompa (direita/esquerda), gânglios linfáticos por localização
Lesão/tumor macroscópico	presente/não identificado; descrição
Localização do tumor	envolvimento por quadrantes/"horas"
Dimensões do tumor	três dimensões (cm)
Tipo histológico	classificação da OMS
Grau histológico	bem, moderadamente ou pouco diferenciado
Extensão da invasão	Espessura máxima de invasão em profundidade (milímetros); extensão em superfície/horizontal (milímetros)**; e a espessura da parede do colo uterino na área da máxima invasão (mm)
Invasão linfovascular	presente/não identificada
Extensão do tumor	parâmetros, vagina, anexos; Extensão a outros órgãos (mucosa vesical/intestinal) e tecidos (epíplon, peritoneu)
Margens cirúrgicas	sem tumor/com tumor. Distância do tumor de TODAS as margens (exocolo/endocolo/vagina/radial)
Gânglios linfáticos	número de gânglios isolados e número de gânglios com metástases discriminados por localização
Alterações adicionais	CIN1/2/3, adenocarcinomas <i>in situ</i> . Distâncias das lesões precursoras das margens
Resultados de estudo imuno-histoquímico/molecular	(quando aplicável)
Estadiamento	pTNM/FIGO

**Na avaliação da extensão em superfície deve ter-se em conta que a maior dimensão poderá, em certos casos, corresponder ao somatório de fragmentos consecutivos (ver NHSCSP Publication nº10)³².

3 DIAGNÓSTICO

⚡ Exame clínico e ginecológico

- » O diagnóstico é sempre histológico em biópsia ou peça de conização

A conização é recomendada sempre que a biópsia não defina com precisão a existência ou não de invasão e quando há suspeita de neoplasia microinvasiva. O diagnóstico de carcinoma microinvasivo só é aceitável em peça cirúrgica. Em peças de conização, traquelectomia ou histerectomia é indispensável a medição da infiltração em profundidade e extensão do componente invasivo da neoplasia, o que permitirá (se margens são livres de tumor) o correto estadiamento dos tumores $\leq$ IB1.³

⚡ Exames laboratoriais de rotina

⚡ Radiografia do tórax

⚡ Ressonância magnética (RM) pélvica - com indicação de estadiamento, incluindo sequência em T2 axial no abdómen das cristas ilíacas aos hilos renais^{5,6}

- » A RM é dispensável nos estádios IA
- » O pedido da RM deverá ser individualizado nos estádios IB1
- » Quando existir contra-indicação à realização de RM, a doente deve fazer TC abdominopélvica
- » Biópsia das adenomegalias para-aórticas suspeitas na RM
- » TAC do tórax ou PET-CT quando há metástases para-aórticas^{5,7,8}

⚡ PET-TC nos estádios III e IVA – pode ser considerado para excluir metástases fora da pelve, para planeamento da terapêutica ou quando existe recidiva pélvica e se coloca a hipótese de cirurgia radical⁹

⚡ Cistoscopia (quando há suspeita de invasão vesical e RM pélvica inconclusiva com contraste em T1 sagital)¹⁰

⚡ Rectossigmoidoscopia (quando há suspeita de invasão retal e RM pélvica inconclusiva com contraste em T1 sagital)¹⁰

RECOMENDAÇÕES PARA A RADIOLOGIA

Adaptado das Guidelines para o Estadiamento do Carcinoma do Colo do Útero da European Society Urogenital Radiology (ESUR)⁶

Indicações para RM

- ⚡ Estádio igual ou superior a IB1 (tumores >2cm)
- ⚡ Modalidade de escolha na seleção da terapêutica
- ⚡ Planeamento dos campos da radioterapia
- ⚡ Resposta à terapêutica

O que deve constar no relatório

- ⚡ Tumor visível ou não
- ⚡ Localização do tumor (endocervical, exofítico ou infiltrativo)
- ⚡ Dimensões do tumor em dois planos (maior ou menor que 4cm)
- ⚡ Invasão do estroma
- ⚡ Extensão do tumor primário ao istmo/vagina
- ⚡ Extensão aos paramétrios e tecidos adjacentes
- ⚡ Presença ou não de hidronefrose
- ⚡ Invasão vesical ou retal
- ⚡ Metástases ganglionares ou à distância
 - » Gânglios pélvicos ou de morfologia nodular maiores ou iguais a 8mm de menor eixo
 - » Gânglios retroperitoneais ou de morfologia alongada maiores que 10mm de menor eixo
- ⚡ Se a doente tem indicação para traquelectomia:
 - » Extensão de endocolo livre em relação ao orifício interno do endocolo (margem superior)
 - » Dimensões do tumor em dois planos (maior ou menor que 2cm)

Indicações para PET-TC

- ⚡ Carcinoma localmente avançado (III-IVA)

4 ESTADIAMENTO

O ESTADIAMENTO FAZ-SE SEGUNDO AS NORMAS DA FIGO 2009:¹⁰

Estádio I - Carcinoma limitado ao colo

- :: IA** - Carcinoma pré-clínico (só diagnóstico histológico)
 - IA1** - Invasão do estroma $\leq 3\text{mm}$ em profundidade e $\leq 7\text{mm}$ em extensão
 - IA2** - Invasão do estroma $> 3\text{mm}$ e $\leq 5\text{mm}$ em profundidade e $\leq 7\text{mm}$ em extensão
- :: IB** - Lesões clínicas limitadas ao colo ou pré-clínicas com dimensões superiores ao estágio IA
 - IB1** - Carcinoma clinicamente visível com $\leq 4\text{cm}$
 - IB2** - Carcinoma clinicamente visível com $> 4\text{cm}$

Estádio II - Carcinoma estende-se para além do colo, mas não atinge a parede pélvica, nem o 1/3 inferior da vagina

- :: IIA** - Tumor envolve até os 2/3 superiores da vagina, sem infiltração óbvia do paramétrio
 - IIA1** - Carcinoma clinicamente visível com $\leq 4\text{cm}$, sem envolvimento do paramétrio
 - IIA2** - Carcinoma clinicamente visível com $> 4\text{cm}$, sem envolvimento do paramétrio
- :: IIB** - Carcinoma infiltra o paramétrio, sem atingir a parede pélvica

Estádio III - Carcinoma estende-se à parede pélvica, e/ou invade o 1/3 inferior da vagina, e/ou hidronefrose ou rim não funcionante, mesmo que por outra causa

- :: IIIA** - Invasão do 1/3 inferior da vagina, sem atingir a parede pélvica
- :: IIIB** - Extensão à parede pélvica, e/ou hidronefrose, e/ou rim não funcionante

Estádio IV - Carcinoma estende-se para além da pelve, e/ou invade a mucosa da bexiga e/ou do reto

- :: IVA** - O tumor invade a mucosa da bexiga e/ou do reto
- :: IVB** - Metástases à distância, incluindo metástases ganglionares inguinais e lomboaórticas

5 TRATAMENTO

5.1 ASPETOS GERAIS DO TRATAMENTO

A decisão terapêutica do carcinoma do colo do útero é influenciada pelos fatores de prognóstico da doença (tipo histológico, envolvimento linfovascular, volume tumoral, metastização ganglionar e estágio clínico) e pela preferência da doente.^{3,10-14}

Nos estádios precoces – IA1, IA2 e IB1 $\leq 2\text{cm}$ - pode ser efetuada cirurgia conservadora.^{3,12,15-18}

Nos estádios IB1 e IIA1 a cirurgia radical é a terapêutica mais recomendada, mas a radioterapia é adequada.^{3,11-14} Nos tumores mais volumosos - estádios IB2 a IVA - radioquimioterapia é o tratamento preferencial, mas nos estádios IB2 a cirurgia pode ser também adequada.^{3,10-15}

A linfadenectomia pélvica só é considerada satisfatória quando se retiram pelo menos 6 gânglios de cada lado da pélvis.³

No tratamento por radioterapia deve associar-se, sempre que possível, radioterapia externa e braquiterapia intracavitária.^{3,10-15}

5.2 PROTOCOLO DE TRATAMENTO

5.2.1 Estádio IA1 sem invasão linfovascular e com condições cirúrgicas

- :: Conização** - quando a mulher pretende preservar a fertilidade e nas seguintes condições: 1ª ou 2ª peça de conização sem lesões displásicas nas margens endocervical e laterais,

sem CIN 3 na margem exocervical, curetagem endocervical negativa e ausência de colonização de glândulas endocervicais por Cis^{3,15}

⚡ Traquelectomia - quando a mulher pretende preservar a fertilidade e apresenta uma ou mais das seguintes condições: lesões displásicas nas margens endocervical e laterais, e/ou CIN 3 na margem exocervical, e/ou presença de colonização de glândulas endocervicais por Cis na peça de segunda conização e/ou curetagem endocervical com lesão displásica¹⁶⁻¹⁸

⚡ Histerectomia total com ou sem anexectomia bilateral - quando a mulher não pretende preservar a fertilidade^{3,11-14}

5.2.2 Estádio IA1 sem invasão linfovascular e sem condições cirúrgicas – braquiterapia^{3,11-14}

5.2.3 Estádio IA1 com invasão linfovascular¹⁹ e estágio IA2 com condições cirúrgicas

⚡ Histerectomia radical (Piver 2) com ou sem anexectomia bilateral e linfadenectomia pélvica. Tratamento adjuvante em função dos fatores de prognóstico presentes^{3,11-14}

⚡ Traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica em mulher que pretende preservar a fertilidade¹⁶⁻¹⁸

5.2.4 Estádio IA1 com invasão linfovascular e estágio IA2 sem condições cirúrgicas – radioterapia pélvica e braquiterapia^{3,11-14,19}

5.2.5 Estádio IB1 e IIA1 com condições cirúrgicas^{3,11-14}

⚡ Histerectomia radical (Piver 3) com ou sem anexectomia, linfadenectomia pélvica e eventual biópsia seletiva dos gânglios para-aórticos. Tratamento adjuvante em função dos fatores de prognóstico presentes

⚡ Traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica em doente com tumor no estágio IB1 com ≤ 2 cm, que pretende preservar a fertilidade¹⁶⁻¹⁸

5.2.6 Estádio IB1, IIA1 sem condições cirúrgicas, IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB e IVA

5.2.6.1 Sem metástases ganglionares para-aórticas e sem metástases à distância - radioquimioterapia pélvica, com ou sem braquiterapia^{3,11-14,20-22}

5.2.6.2 Com metástases ganglionares para-aórticas sem metástases à distância - radioquimioterapia pélvica e para-aórtica, com ou sem braquiterapia^{3,11-14,20-22}

5.2.7 Estádio IVA central com fístula vesicovaginal ou rectovaginal, sem sinais de doença fora da pelve, são candidatas à realização de exenteração pélvica como tratamento primário¹¹⁻¹⁴

5.2.8 Estádio IVB – tratamento individualizado com quimio e radioterapia^{3,11-14}

5.3

TRATAMENTO ADJUVANTE APÓS CIRURGIA RADICAL²³⁻²⁵

5.3.1 Gânglios pélvicos e para-aórticos negativos

⚡ Sem outros fatores de prognóstico presentes – vigilância

⚡ Com pelo menos 2 dos seguintes fatores presentes (tumores >4 cm, invasão $>2/3$ da espessura do estroma do colo e invasão linfovascular) ou margem cirúrgica vaginal e/ou radial <5 mm – radioterapia

5.3.2 Gânglios pélvicos metastizados, e/ou paramétrios invadidos, e/ou margens cirúrgicas positivas – radioquimioterapia

5.3.3 Gânglios para-aórticos metastizados sem metástases à distância - radioquimioterapia pélvica e para-aórtica, com ou sem braquiterapia

5.4

ESQUEMA DE RADIOQUIMIOTERAPIA

⚡ Cisplatina 40mg/m² semanal a iniciar no primeiro dia de radioterapia (6 ciclos)

- ⚡ Se contraindicação para cisplatina, considerar carboplatina semanal²⁰

5.5

QUIMIOTERAPIA DE PRIMEIRA LINHA PALIATIVA

- ⚡ Cisplatina + paclitaxel
- ⚡ Se a doente esteve exposta a cisplatina, considerar carboplatina e paclitaxel^{3,11-14}

5.6

CONDIÇÕES ESPECIAIS

5.6.1 Carcinoma do colo do útero e gravidez¹¹⁻¹⁴

Não há uma orientação clara na literatura sobre o tratamento do cancro cervical associado à gravidez. O tratamento é influenciado pelo estágio da doença, tempo de gestação e o desejo da doente prosseguir a gravidez. A proposta de tratamento deve ser objeto de avaliação multidisciplinar.

Estádio IA1

- ⚡ Margens livres sem invasão linfovascular: vigilância clínica
- ⚡ Margens positivas ou invasão linfovascular:
 - a) Se desejo de interromper a gravidez: tratar de acordo com o protocolo
 - b) Se desejo de prosseguir gravidez: vigilância clínica/colposcópica. Tratamento definitivo pós-parto de acordo com o protocolo

Estádio ≥IA2

- ⚡ Se desejo de interromper a gravidez (após as 10 semanas - avaliação por comissão técnica):
 - a) Tratamento de acordo com protocolo com feto *in situ* até 20 semanas
 - b) Após as 20 semanas tratamento de acordo com o protocolo após interrupção da gravidez
- ⚡ Se manutenção da gravidez:

a) Aceleração da maturidade fetal: decisão individualizada – pode ser considerada quimioterapia neoadjuvante com cisplatina a iniciar após o 1º trimestre (deverá ser interrompida 3-4 semanas antes do parto); tratamento de acordo com o protocolo após cesariana

5.6.2 Achado ocasional em peça de histerectomia¹¹⁻¹⁴

- ⚡ Estádio IA1 sem invasão linfovascular: vigilância clínica
- ⚡ Estádio IA1 com invasão linfovascular e IA2: cirurgia (linfadenectomia pélvica e parametrectomia) ou radioterapia
- ⚡ Estádio ≥IB1:
 - » Margens negativas e RM negativa para doença ganglionar: cirurgia ou radioterapia
 - » Margens negativas mas com 2 fatores de mau prognóstico: radioterapia
 - » Margens positivas e/ou RM positiva: radioquimioterapia

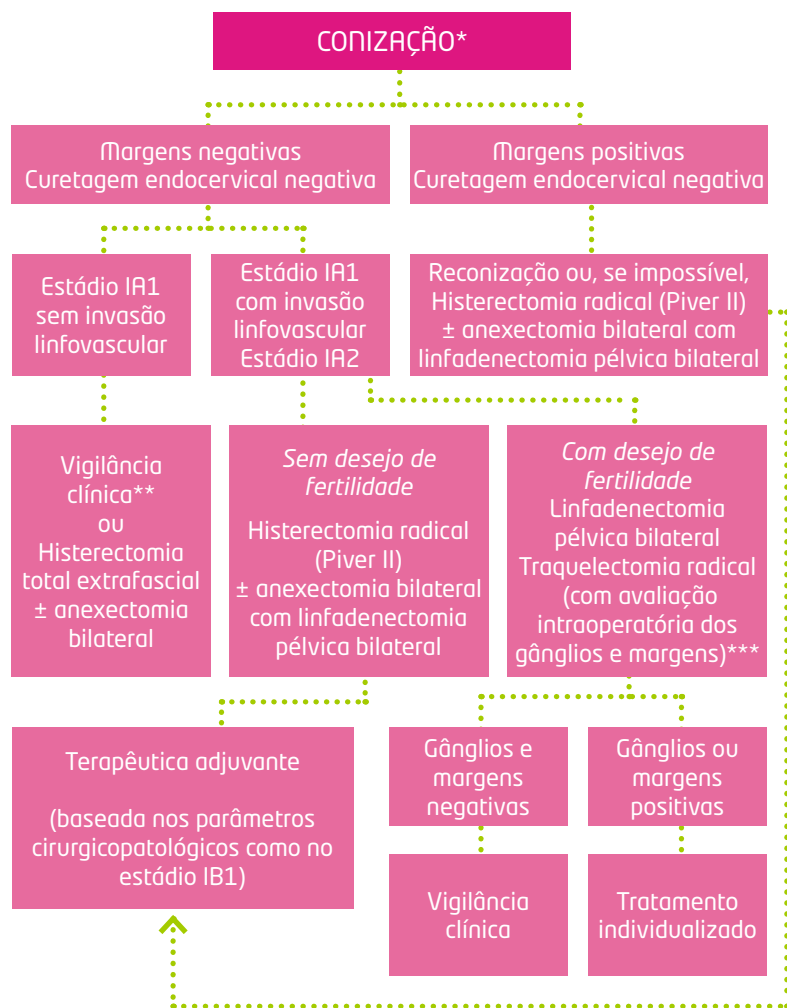
5.6.3 Recidiva¹¹⁻¹⁴

- ⚡ O tratamento da recorrência depende do tratamento primário e do local onde tem lugar
- ⚡ Se a recorrência é pélvica, única e na parte central da pélvis deve ser considerada a exenteração pélvica
- ⚡ Quando a cirurgia foi o tratamento primário, a radioterapia ou a radioquimioterapia são as opções de eleição
- ⚡ Quando a recidiva é extrapélvica e única, deve ser considerada cirurgia, e/ou radioterapia, e/ou quimioterapia
- ⚡ Perante metástases linfáticas (para-aórticas, inguinais e outras) ou à distância (pulmonares) a quimioterapia paliativa pode ser considerada, bem como a radioterapia, associadas a terapêutica sintomática

5.6.4 Persistência pélvica do carcinoma do colo do útero¹¹⁻¹⁴

- ⚡ Terapêutica individualizada: Quimioterapia/cirurgia (histerectomia/exenteração pélvica)

FLUXOGRAMAS TERAPÊUTICOS



*Conização deve ser em peça única

**Só se a peça de conização tiver margens livres de tumor. No caso de existir colonização de glândulas endocervicais por carcinoma *in situ* tem indicação para reconização/ histerectomia

***A traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral deve ser efetuada em centros com experiência

6 SEGUIMENTO²⁶⁻³¹

- 1º ano: consulta de ginecologia oncológica de 4/4 meses e citologia anual*
- 2º ano: consulta de ginecologia oncológica de 6/6 meses e citologia anual
- 3º ao 5º ano: consulta de ginecologia oncológica anual com citologia
- 6º ano e seguintes: alta com recomendação da citologia anual

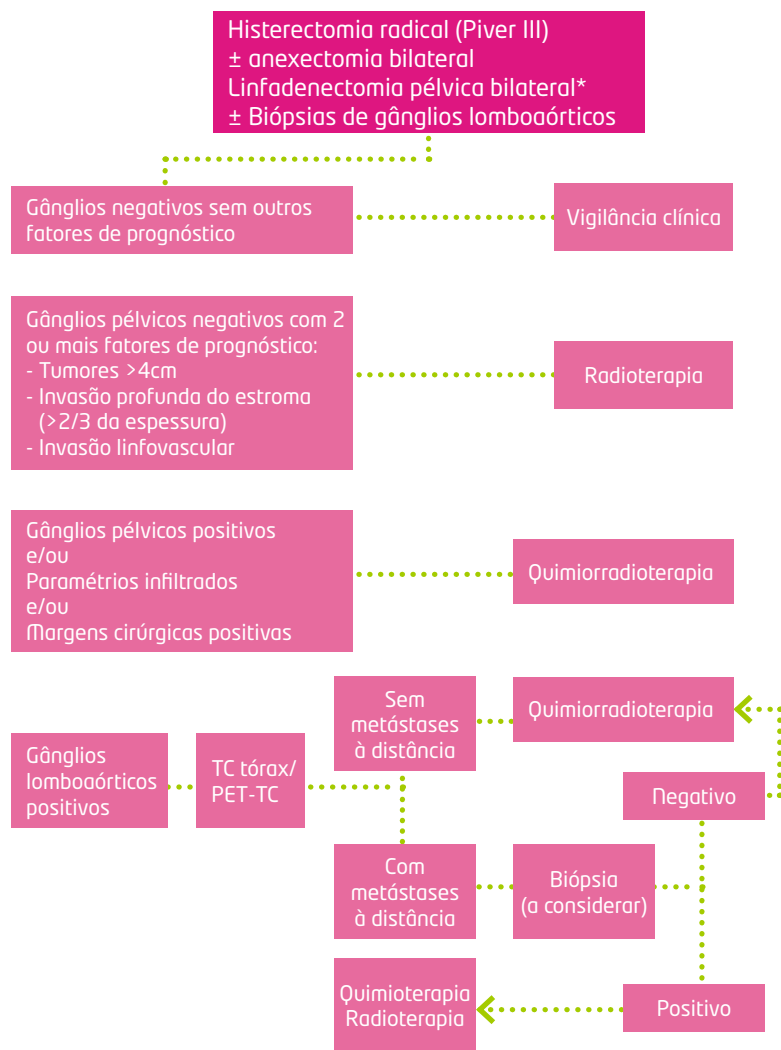
*A primeira a realizar, nunca antes de 6 meses após terminar o tratamento

Os exames complementares de diagnóstico devem ser realizados em função da sintomatologia e do exame clínico da doente.

Notas:

- » No estágio IA1 sem invasão linfovascular, em doentes com contraindicação cirúrgica, está indicada braquiterapia intracavitária
- » No estágio IA1 com invasão linfovascular e no estágio IA2, em doentes com contraindicação cirúrgica, está indicada braquiterapia intracavitária e radioterapia externa
- » No adenocarcinoma IA1 está indicada a histerectomia total extrafascial +/- anexectomia bilateral
- » No adenocarcinoma IA2 está indicada a histerectomia radical (Piver II) com linfadenectomia pélvica bilateral +/- anexectomia bilateral

Tratamento - Estádio IB1 e IIA1

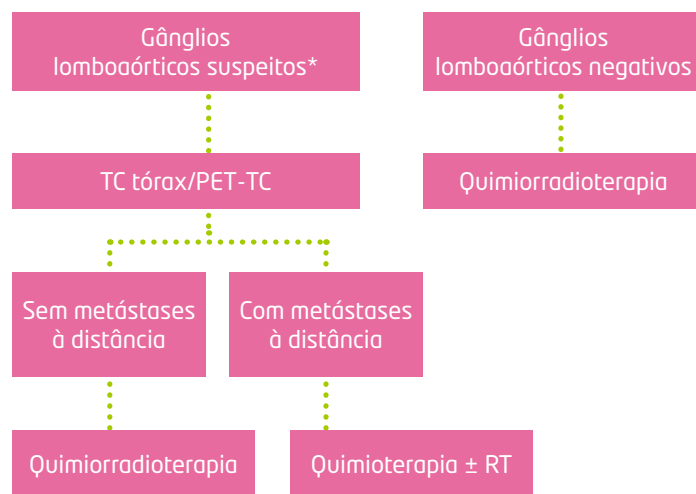


*Mínimo exigível de 12 gânglios pélvicos (6 à direita e 6 à esquerda)

Notas:

- » Quando a margem cirúrgica vaginal e/ou radial é inferior a 5mm é recomendada radioterapia
- » Em doentes sem condições cirúrgicas é recomendada radioterapia
- » No estágio IB1 ≤2cm, em mulher que deseje preservar a fertilidade, é aceitável a traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral efetuada em centros com experiência
- » A identificação e a biópsia do gânglio sentinela no carcinoma do colo do útero ainda não é preconizada por rotina, apenas em estudos de investigação

Tratamento - Estádio IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB, IVA

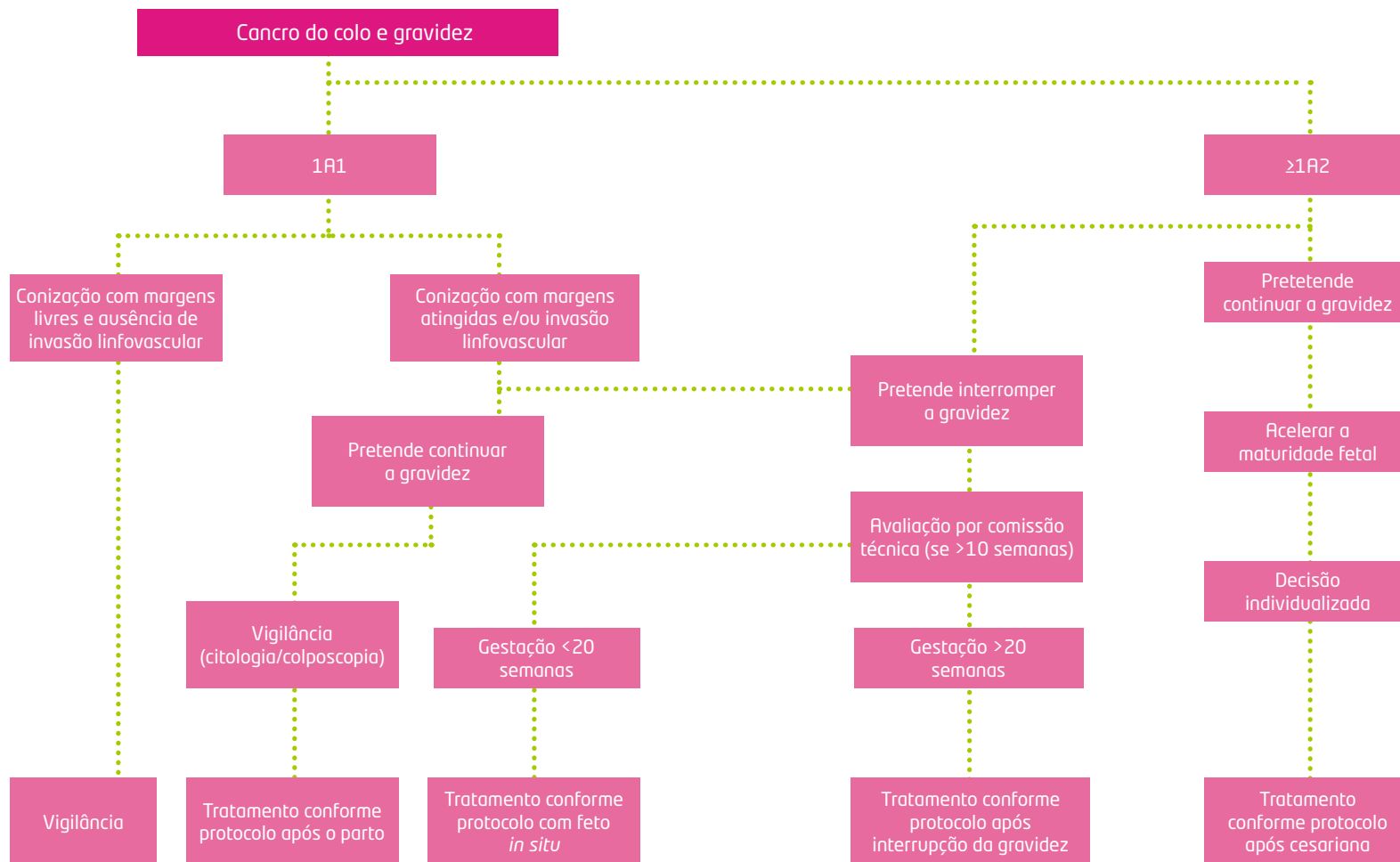


*Os gânglios lomboaórticos suspeitos devem ser confirmados por biópsia (citologia/histologia) se exequível

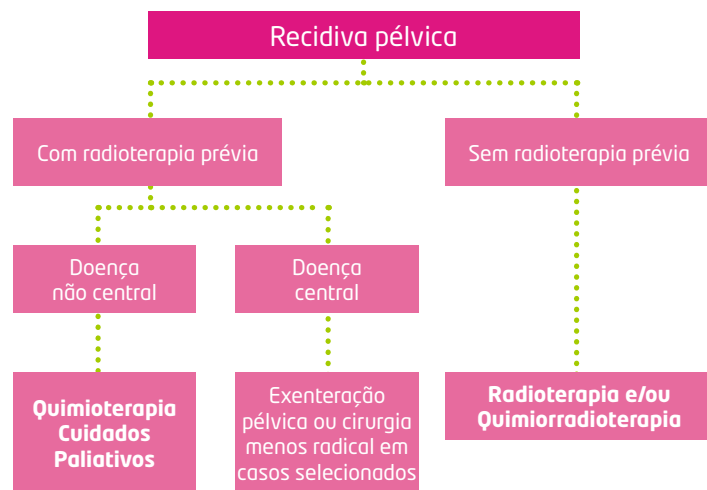
Nota:

- » No estágio IVA com fístula urinária e/ou retal ponderar tratamento primário por exenteração pélvica após exclusão de doença extra-pélvica (PET-TC)

Tratamento - Carcinoma do colo do útero e gravidez



Tratamento – Recidiva pélvica do carcinoma do colo do útero



Tratamento - Recidiva extrapélvica do carcinoma do colo do útero



BIBLIOGRAFIA

1. Registo Oncológico Nacional 2005.
2. Globocan 2008. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC.
3. Ali Ayhan, Nicholas Reed, Murat Gultekin and Polat Dursun. Textbook of Gynaecological Oncology, 2nd edition, Gunes Publishing, ESGO 2012.
4. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2003.
5. Sala E, Rockall A, Rangarajan D, *et al*. The role of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging in the female pelvis. *Eur J Radiol* 2010;76(3):367-385.
6. Corinne Balleyguier, Sala E, da Cunha T, *et al*. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiology* 2011;21:1102-1110.
7. Bell DJ, Pannu HK. Radiological Assessment of Gynecologic Malignancies. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011;38(1):45-68.
8. Van Vierzen P, *Clin Radiol*, 1998.
9. Chung HH, Jo Hoenil, Kang WJ, *et al*. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2007;104:529-534.
10. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104.
11. Jonathan S. Berek and Neville F. Hacker. Practical Gynecologic Oncology, 5th edition, Leppincot Williams & Wilkins, 2009.
12. Di Saia, *et al*. Clinical Gynecologic Oncology 8th edition. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2012.
13. Barakat R, *et al*. Gynecologic Oncology. Lippincot Williams & Wilkin 5th edition, Philadelphia 2009.
14. Karla B, *et al*. Gynecologic Oncology Clinical practice and Surgical Atlas. McGrawhill. 2012.
15. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol* 2004;93:469-473.
16. Bernardini M, Barrett J, Seaward G, *et al*. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1378-1382.

17. Plante M, Renaud MC, Hoskins IA. Vaginal radical Trachelectomy: a valuable fertility-perserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;98:3-10.
18. Shepherd, John H. Challenging dogma: radical conservation surgery for early stage cervical cancer in order to retain fertility. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:181-187.
19. Chernofsky M, Felix JC, Muderspach LI, *et al.* Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;100:288-293.
20. Rose PG, Bundy BN, Stehman FB, *et al.* Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-1153.
21. Eifel, PJ. Chemoradiotherapy in the Treatment of Cervical Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2006;16:177-185.
22. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, *et al.* A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:169-176.
23. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, *et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613.
24. Seddis A, Bundy BN, Rotman MZ, *et al.* A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183.
25. Monk BJ, Wang J, Samuel LM. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group Trial. *Gynecol Oncol* 2005;96:721-728.
26. Zanagnolo Vanna, Ming Lucas, Gadducci Angiolo, *et al.* Surveillance Procedures for Patients with Cervical Carcinoma: a review of the literature - *Int Journal of Gynec Cancer* 2009;19:194-201.
27. Bodurka -Bevers Diane, Morris Mitchell, Eifel J. Patricia *et al.* Posttherapy Surveillance of Women with Cervical Cancer: An Outcomes Analysis - *Gynecol Oncol* 2000;78:177-193.
28. Uzan Gortzak L, Jimenez W, Mozes- Nofech S. *et al.* Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: Is it time to change the gold standart? *Gynecol Oncol* 2010;116:28-32.
29. Elit Laurie, Fyles AW, Devries CM, *et al.* Follow-up for women after treatment for cervical cancer. A systematic review - *Gynecol Oncol* 2009;114:521-535.
30. Morice P, Deyrolle C, Rey A. *et al.* Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Annals of Oncology* 2004;15:21-223.
31. Zola P, Fuso L, Mazzola S, *et al.* Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007;107:S150-S154.
32. Working Party of The Royal College of Pathologists and the NHS Cervical Screening Programme. Histopathology Reporting in Cervical Screening. NHS CSP Publication No 10. 1999. www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp10.pdf

2

CARCINOMA DO ENDOMÉTRIO

"INCLUI CARCINOSSARCOMA E O CARCINOFIBROMA"

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma do endométrio é, na atualidade, a neoplasia maligna ginecológica mais frequente e representa cerca de 6% dos câncros no sexo feminino.¹ O risco da mulher desenvolver carcinoma do endométrio ao longo da sua vida é de 2,5%.²

Entre nós, a incidência é de 10,27/100.000 (RON 2005) e a taxa de mortalidade 1,9/100.000 (risco de morrer em Portugal, DGS 2005).

O pico de incidência ocorre nas 6ª e 7ª décadas de vida, sendo que cerca de 75% dos casos ocorrem após a menopausa. No entanto, 2 a 5% surgem antes dos 40 anos de idade.¹

Aproximadamente 75% dos casos são diagnosticados no estágio I, daí que o prognóstico seja mais favorável, embora a taxa de mortalidade tenha vindo a aumentar nos últimos 20 anos, devido ao aumento da esperança de vida e à coexistência de comorbilidades.³

O **carcinossarcoma** e o **carcinofibroma** são considerados formas de carcinoma do endométrio. Atualmente, não há rastreio efetivo para este carcinoma. Nas doentes assintomáticas submetidas a terapêutica com tamoxifeno não está indicada a realização de ecografia.

2 PATOLOGIA

O carcinoma do endométrio deve ser classificado segundo os critérios da OMS em vigor.

O carcinosarcoma e o carcinofibroma, atualmente são considerados como neoplasias de origem epitelial, pelo que, segundo a AJCC (Cancer Staging Manual), 7ª Ed. de 2010, devem ser estadiadas como os carcinomas. O carcinosarcoma é uma neoplasia de alto grau, com comportamento agressivo e mau prognóstico.⁴

Do ponto de vista biológico, o carcinoma do endométrio divide-se em 3 tipos.³⁻⁸ Esta classificação não tem relevância clínica:

- **Tumores tipo I** ou estrogénio-dependentes, representam 80-85% dos casos
- **Tumores tipo II** ou não estrogénio-dependentes, representam 10-15% dos casos
- **Tumores do tipo III** ou carcinoma hereditário do endométrio, representam 5-10%

Os **tumores tipo I** são predominantemente do tipo endometriode e geralmente bem (G1) ou moderadamente (G2) diferenciados. Estão habitualmente associados a hiperplasia endometrial. A estimulação estrogénica sem oposição é o principal fator de risco, quer o estrogénio seja exógeno (terapia hormonal de substituição, tamoxifeno), ou endógeno (obesidade, menarca precoce, nuliparidade, menopausa tardia, síndrome ovários poliquísticos). As doentes são frequentemente obesas, diabéticas e hipertensas.

Os **tumores tipo II** são mais agressivos e com pior prognóstico, geralmente do tipo seroso ou de células claras, sem fatores de risco conhecidos, associados a endométrio atrófico ou a pólip(s). Habitualmente são múltiplos e com idade superior às do tipo I.^{7,8}

Os **tumores tipo III** surgem em mulheres portadoras de alterações hereditárias genéticas. Metade destes casos correspondem a doentes com síndrome de Lynch II ou Carcinoma colorretal hereditário não polipoico.^{7,8}

2.1 PROTOCOLOS DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Informação clínica relevante que deve ser referida na requisição de exame anatomopatológico de tumores do endométrio.

Informação geral para peças cirúrgicas	Informação para peças com tumores do endométrio
- Identificação órgão/local de todos os produtos enviados	- Data da última menstruação - Idade da menopausa
- Técnica de colheita/procedimento	- História obstétrica (gravidez atual ou recente)
- História clínica relevante - Marcadores tumorais	- DIU, uso de hormonas exógenas (tipo e duração) ou outros tratamentos hormonais (ex: tamoxifeno)
- Resultados de biópsias ou cirurgias anteriores relevantes	- Antecedentes pessoais ou familiares de carcinomas do ovário ou da mama - Mutações do <i>BRCA1/2</i>
- Tratamentos prévios (RT, QT ou fármacos que possam modificar a histologia do tumor)	- Síndrome de Lynch - Síndrome de Cowden
- Antecedentes (pessoais/familiares) de neoplasias	
- Imunossupressão	

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em tumores do endométrio.

Identificação dos produtos recebidos útero, ovário (direito/esquerdo), trompa (direita/esquerda), gânglios linfáticos por localização, epíplon
Localização do tumor corpo/fundo/istmo, anterior/posterior, envolve toda a cavidade
Maior dimensão do tumor (cm)
Tipo histológico classificação da OMS
Grav histológico grau histológico FIGO (quando aplicável) - Bem, moderadamente ou pouco diferenciado
Profundidade de invasão limitado ao endométrio/invasão <50% miométrio/invasão ≥50% miométrio

Distância do tumor da serosa (mm)

Invasão cervical presente/não identificada, epitelial/estromal

Invasão linfovascular presente/não identificada

Extensão do tumor serosa uterina, ovário, trompa, paramétrios, vagina; extensão a outros órgãos (mucosa vesical/intestinal) e tecidos (epíplon, peritônio)

Gânglios linfáticos número de gânglios isolados e número de gânglios com metástases discriminados por localização

Alterações adicionais hiperplasia simples/complexa com ou sem atipia, EIN, carcinoma seroso intraepitelial, pólipos, atrofia, adenomiose

Resultados de estudo imuno-histoquímico/molecular (quando aplicável)

Estadiamento pTNM/FIGO

Citologia referência a exame citológico do lavado peritoneal/líquido ascítico (quando aplicável)

3 DIAGNÓSTICO

Cerca de 90% dos carcinomas do endométrio manifestam-se através de hemorragia uterina anormal. Algias pélvicas são outra manifestação frequente nas mulheres idosas.¹

A presença de células glandulares atípicas na citologia do colo, implica estudo do endocolo e do endométrio.

A ecografia transvaginal e a histeroscopia são os métodos complementares de diagnóstico habitualmente usados na avaliação das suspeitas de carcinoma do endométrio.¹ No entanto, o diagnóstico é histológico.

Em cerca de 25-30% dos casos, o diagnóstico histológico da peça cirúrgica tem um grau de diferenciação menos favorável que o da biópsia.^{2,3,5}

A **avaliação prévia ao tratamento** deve incluir, além do exame físico geral e ginecológico (com particular atenção ao tamanho e mobilidade do útero, presença de massas extra-uterinas, ascite e potenciais locais de metastização como os gânglios supraclaviculares), a radiografia do tórax.^{1,9,10}

A RM é o exame de eleição para a avaliação da extensão do carcinoma do endométrio e está indicada quando há dúvida sobre a abordagem cirúrgica ou a sua contra-indicação.

Indicações para a RM no carcinoma do endométrio (adaptado das guidelines da ESUR)¹⁰

- Adenocarcinoma de alto grau, seroso ou de células claras
- Suspeita de estádio superior a IB
- Despiste de adenomegalias
- Contra-indicação médica para estadiamento cirúrgico
- Impossibilidade de curetagem

O que deve constar no relatório

- Tumor visível ou não
- Dimensões do tumor em dois planos
- Invasão miometrial
 - » Superficial (inferior a 50% da espessura miometrial)
 - » Profunda (igual ou superior a 50% da espessura miometrial)
- Invasão do estroma do colo uterino
 - » Disrupção do anel de estroma do colo (hipointenso em T2) ou captação do estroma (estudo dinâmico)
- Extensão transmimetrial e disrupção da serosa uterina (hipointensa em T2)
- Extensão aos paramétrios e anexos
- Invasão do terço superior da vagina com perda focal do hipossinal da parede da vagina
- Metástases ganglionares
 - » Gânglios pélvicos ou de morfologia nodular maiores ou iguais a 8mm de menor eixo
 - » Gânglios retroperitoneais ou de morfologia alongada maiores que 10mm de menor eixo
- Invasão vesical ou retal (disrupção do hipossinal parietal, tradução de tumor endoluminal)
- Classificação de estádio FIGO/TMN

4 ESTADIAMENTO

O estadiamento do carcinoma do endométrio é cirúrgico desde 1988.

Nas doentes com contraindicação para cirurgia, deve ser utilizado o estadiamento clínico da FIGO de 1971 (ver anexo), devendo ser devidamente assinalado este facto.^{1,3,4}

ESTADIAMENTO FIGO - 2009^{11,12}

:: Estádio I* Tumor confinado ao corpo uterino

- » IA* Invasão inferior a ½ do miométrio
- » IB* Invasão igual ou superior a ½ do miométrio

:: Estádio II* Tumor invade o estroma cervical, mas limitado ao útero**

:: Estádio III* Invasão local e/regional

- » IIIA* Tumor invade a serosa e/ou anexos
- » IIIB* Tumor invade a vagina e/ou paramétrio
- » IIIC* Metástases gânglios pélvicos e/ou para-aórticos
 - > IIIC1* Metástases gânglios pélvicos
 - > IIIC2* Metástases gânglios para-aórticos c/ ou s/ invasão dos gânglios pélvicos

:: Estádio IV* Invasão da bexiga e/ou mucosa intestinal e/ou metástases à distância

- » IVA* Tumor invade bexiga e/ou mucosa intestinal
- » IVB* Metástases à distância, incluindo intra-abdominais e/ou gânglios inguinais

*G1, G2 ou G3

**Envolvimento glandular endocervical deve ser considerado Estádio I

- » Citologia positiva deve ser referida separadamente sem alterar o estágio
- » Carcinossarcoma deve ser estadiado como carcinoma⁴

5 ASPETOS GERAIS DO TRATAMENTO^{1,13-17}

5.1 CIRURGIA

O estadiamento do cancro do endométrio deve ser cirúrgico, pois o estadiamento clínico é incorreto em mais de 20% dos casos.^{1,14} Constituem exceções à necessidade de realização do estadiamento cirúrgico: as doentes com alto risco de mortalidade ou morbilidade cirúrgica por comorbilidades associadas, doentes com infiltração dos paramétrios, metástases vaginais extensas, invasão da bexiga e/ou reto (confirmação histológica).

A cirurgia isolada é considerada curativa nos casos de doença de baixo risco (tipo endometrióide, IA G1, G2).

Fatores que aumentam o risco de doença extrauterina e de recidivas: tipo histológico seroso papilar, de células claras, carcinossarcoma e carcinofibroma, G3, invasão da metade externa do miométrio, extensão tumoral além do corpo uterino (estroma cervical, anexos), invasão do espaço linfovascular, metastização ganglionar e tumor superior a 2cm.^{1,4,14}

Aspetos técnicos da cirurgia¹ citologia do lavado peritoneal, exploração de toda a cavidade abdominal com biópsia de lesões suspeitas, histerectomia total extrafascial com aneurectomia bilateral.

O exame anatomopatológico intraoperatório da peça tem por objetivo orientar a decisão de completar o estadiamento cirúrgico com a linfadenectomia ou, pelo contrário, dispensar a sua realização, do que resulta:

- :: Tumores IA (G1, G2) – não é obrigatório linfadenectomia
- :: Tumores IA G3, IB, II, III – linfadenectomia pélvica e lomboaórtica
- :: Tumores estágio II clínico – histerectomia radical modificada tipo Piver II com linfadenectomia pélvica e lomboaórtica.

Nos tumores de tipo histológico seroso e células claras, carcinosarcoma, carcinofibroma e nos restantes tipos G3 a linfadenectomia deverá ser sempre realizada.

Na **linfadenectomia pélvica** devem ser removidos os gânglios das cadeias obturadora, interilíaca, ilíaca externa, ilíaca comum; pelo menos 6 gânglios de cada lado devem ser excisados; **na linfadenectomia para-aórtica** a dissecação até ao nível da artéria mesentérica inferior,^{1,13-14} sempre que possível até aos vasos renais.¹

A incidência de metástases em gânglios pélvicos e para-aórticos é diretamente proporcional à profundidade de invasão miometrial e ao grau de diferenciação, exceto nos carcinomas seroso papilar e de células claras (pode haver atingimento ganglionar e ausência de invasão do miométrio). As doentes com nódulos linfáticos metastizados têm alto risco de recidiva, o que justifica terapêuticas adjuvantes.¹⁴⁻¹⁷ Neste sentido, a linfadenectomia pélvica e para-aórtica é essencial para o estadiamento completo do cancro do endométrio, tendo sido demonstrado o seu valor prognóstico, sendo discutível o seu valor terapêutico.¹

São aceitáveis procedimentos por via laparoscópica.¹

A técnica de pesquisa do gânglio sentinela é por enquanto aceite no âmbito de protocolos de investigação.

Em estádios avançados, a cirurgia de citorredução parece conferir vantagens na sobrevivência.¹⁸

Adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma de células claras e carcinosarcomas

Estes tumores podem desenvolver-se em endométrios atroficos. Estas neoplasias são sempre consideradas de alto grau. Os serosos podem ser multifocais e apresentarem doença à distância sem invasão miometrial. Por isso, o estadiamento deste tipo de tumores é idêntico ao cancro do ovário, devendo efetuar-se a cirurgia descrita previamente com linfadenectomia pélvica e lomboaórtica complementada com a omentec-

tomia, biópsias peritoneais múltiplas e citologia das cúpulas diafragmáticas.^{4,8}

5.2 RADIOTERAPIA^{13-17,19}

A radioterapia (RT) é habitualmente usada como terapêutica adjuvante do cancro do endométrio. Pode consistir na braquiterapia vaginal e/ou radioterapia externa.

As doentes com contraindicação cirúrgica deverão ser submetidas a RT.

A RT pode ainda ser usada como terapêutica sintomática.

Os estudos prospetivos randomizados publicados que avaliaram a eficácia da RT nos estádios I e II (Alders, PORTEC-1 e 2, GOG-99) demonstraram redução das recidivas locoregionais mas sem benefício na sobrevivência.

5.3 QUIMIOTERAPIA

Nos adenocarcinomas seroso e de células claras e carcinosarcoma deve ser considerada a quimioterapia (QT) adjuvante, com carboplatina/paclitaxel.¹⁹

Nos outros tipos histológicos pode ser usada como terapêutica adjuvante e/ou paliativa nos estádios avançados, habitualmente carboplatina/paclitaxel ou cisplatina/doxorubicina.

Alguns centros consideram quimioterapia adjuvante nos tumores iniciais de mau prognóstico. Aguardam-se resultados dos ensaios clínicos em curso.

5.4 HORMONOTERAPIA

Considerada uma opção no contexto de doença metastática para os carcinomas tipo endometriode, dada a sua baixa toxicidade e taxas de resposta entre 10-25%. Não está estabelecido qualquer esquema, fármaco ou dose. Têm-se usado progestativos (acetato de megestrol 160mg/dia e o acetato de medroxiprogesterona 150-200mg/dia), tamoxifeno e inibidores da aromatase.^{13-17,19}

6 PROTOCOLO DE TRATAMENTO

6.1 APÓS ESTADIAMENTO CIRÚRGICO COMPLETO

- AG1-2 – vigilância
- IAG3, IBG1-2 – braquiterapia vaginal
- IBG2 com invasão linfovascular ou envolvimento epitelial do colo: braquiterapia vaginal + RT pélvica externa
- IBG3, IIG1-2 – braquiterapia vaginal + RT pélvica externa
- IIG3 – braquiterapia vaginal + RT pélvica externa
- IIIA, IIIB – RT externa pélvica + braquiterapia vaginal
- IIIC1 – RT externa pélvica + braquiterapia vaginal ± QT
- IIIC2 – braquiterapia vaginal + RT externa pélvica + RT lomboaórtica + QT
- IV – terapêutica individualizada (QT ± RT)

Adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma de células claras e carcinosarcomas

- IA – braquiterapia vaginal ± QT
- IB, II – QT + RT pélvica + braquiterapia vaginal
- III sem tumor residual – QT + RT pélvica + braquiterapia vaginal
- III com tumor residual e IV – QT ± RT

6.2 APÓS ESTADIAMENTO CIRÚRGICO INCOMPLETO OU ACHADO NA PEÇA OPERATÓRIA

Nestes casos preconiza-se estudo radiológico por TAC abdominopélvica.

6.2.1 Sem evidência de doença

- Tumor endometriode, G1, G2, limitado à 1/2 interna do miométrio, sem invasão epitelial ou do estroma cervical e sem invasão linfovascular - vigilância

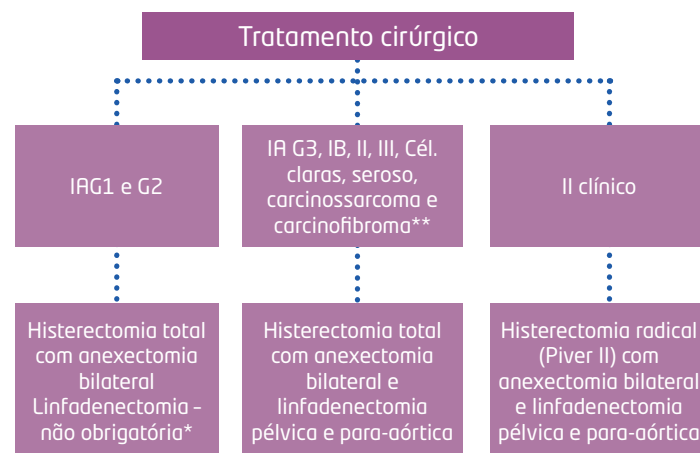
- Outros casos – tratar de acordo com os fatores de risco conhecidos

6.2.2 Com evidência de doença

Se possível comprovar histologicamente.

- Tratar de acordo com a extensão e localização da doença e condições da doente

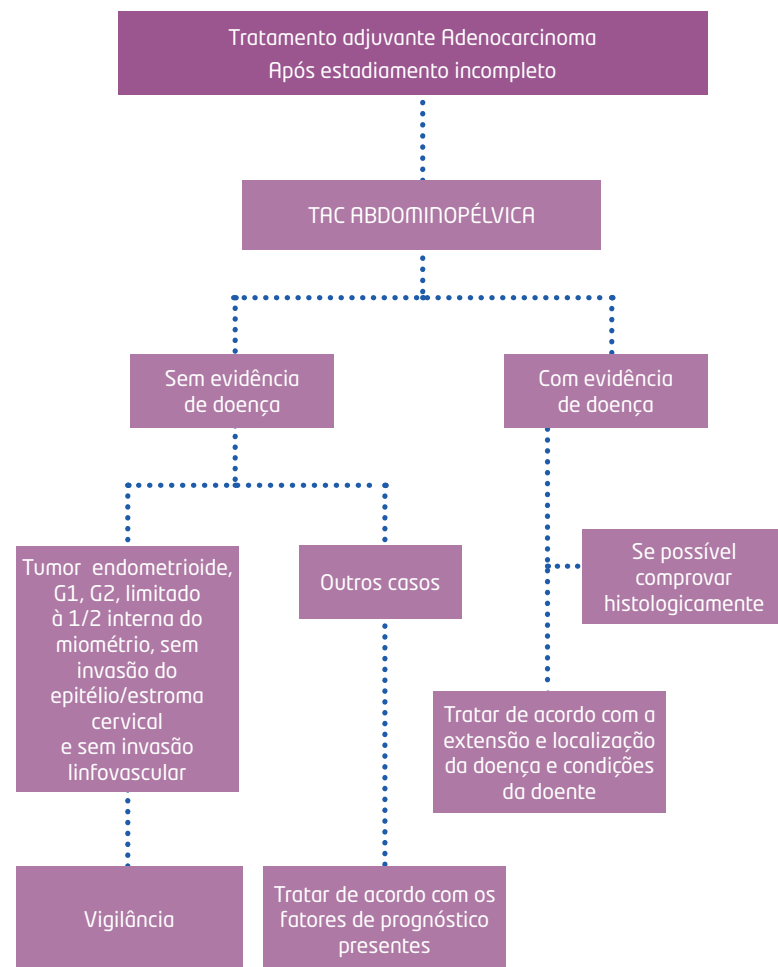
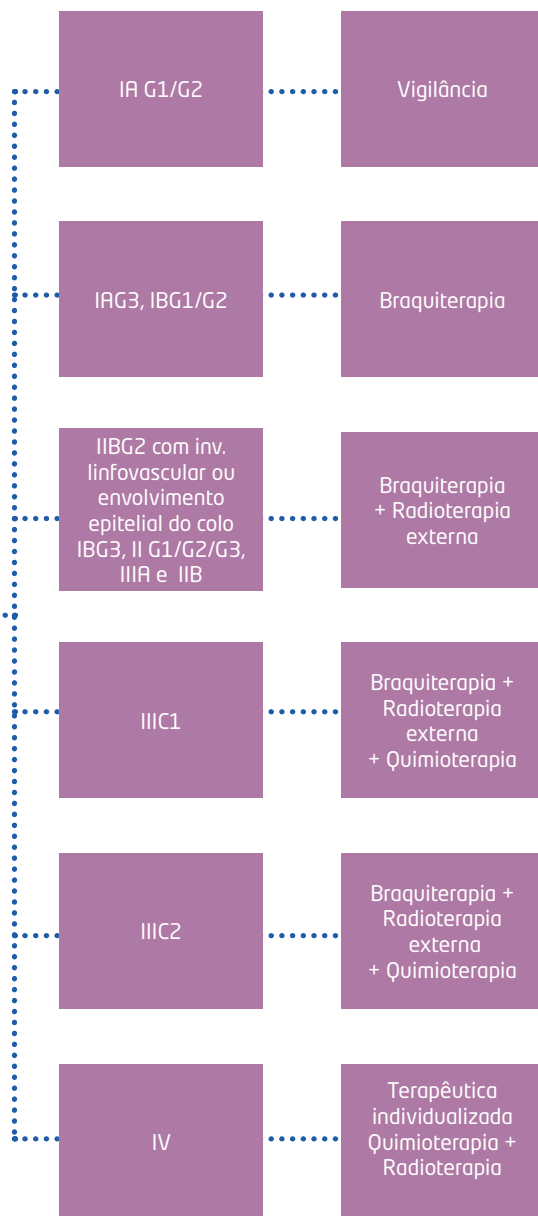
FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO

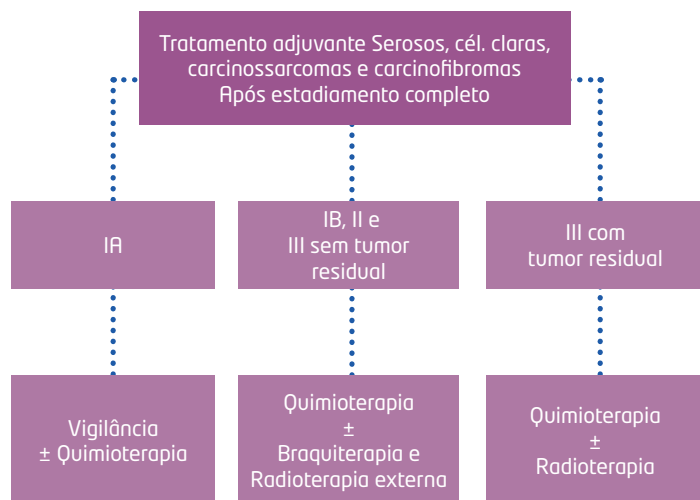


*Avaliação pré-operatória por RM ou per-operatória por exame extemporâneo

** Realizar também omentectomia e biópsias múltiplas

Tratamento adjuvante Adenocarcinoma
Após estadiamento completo





6.3

DOENTES SEM CONDIÇÕES CIRÚRGICAS

- RT externa (pélvica ± lombo-aórtica) e/ou braquiterapia.^{13-17,19}
Se não reunirem condições, ponderar terapêutica sistêmica ou de suporte.^{13-17,19}

7

TRATAMENTO CONSERVADOR PARA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

Doentes com hiperplasia atípica do endométrio ou carcinoma endometrial tipo endometrioides G1 e RM negativa para invasão miometrial que desejam preservar a fertilidade, podem ser tratadas com progestativo, via intrauterina, oral ou parenteral, sendo que a dose e duração do tratamento não está estabelecida. O mínimo que se aconselha são 3 meses de tratamento.¹⁹

Vigilância trimestral com ecografia transvaginal e biópsia endometrial. Logo que possível deve efetuar terapêutica cirúrgica.¹⁹

8

PROTOCOLO DE VIGILÂNCIA²⁰

Exame clínico e ginecológico:

- Nos primeiros 2 anos de 4/4 meses
- Nos 3 anos seguintes de 6/6 meses
- Após o 5º ano, anual

Os exames complementares realizam-se de acordo com a clínica. O CA 125 deve ser pedido se elevado no pré-tratamento.²⁰

9

TRATAMENTO DA RECIDIVA

O tratamento da recidiva é individualizado, dependendo do estágio inicial, dos tratamentos prévios realizados e da localização da recidiva. Pode envolver RT, QT, hormonoterapia e/ou cirurgia.

A recidiva vaginal é a mais comum, e o seu tratamento pode passar pela braquiterapia vaginal + RT externa ou pela exploração cirúrgica com ressecção ± RT.^{13-17,19}

ANEXO

ESTADIAMENTO CLÍNICO DA FIGO - 1971

- Estádio I** Tumor limitado ao corpo do útero
 - IA Cavidade uterina ≤8cm
 - IB Cavidade uterina >8cm
- Estádio II** Tumor invade o colo
- Estádio III** Tumor com invasão para além do útero (incluindo a vagina), mas que não ultrapassa a pélvis
- Estádio IV** Tumor com invasão para além da pélvis, e/ou envolvimento da bexiga, e/ou Reto, e/ou metástases à distância
 - IVA Tumor com invasão dos órgãos adjacentes (bexiga e/ou reto)
 - IVB Metástases à distância

BIBLIOGRAFIA

1. Estadiamento cirúrgico do cancro do endométrio, R. Ribeiro, D. P. Silva; Acta Obstet Ginecol Port 2010;4(4):88-100.
2. Endometrial cancer: epidemiology, risk factors, clinical features, diagnosis and screening, L. Chen, J. S. Berek; Uptodate, September 2009.
3. Endometrial cancer, J. I. Sorosky; American College of Obstetricians and Gynecologists, vol 111, nº2, part 1, February 2008.
4. AJCC – Cancer Staging Manual, 7ª Ed 2010.
5. Cancro Ginecológico – Consenso Nacional, Sociedade Portuguesa de Ginecologia; Fevereiro de 2007.
6. WHO Classificatinos of tumors – tumors of the breast and female genital organs IARC Press; Lyon 2003.
7. Prognostic factores in endometrial carcinoma, P. Uharcek; J. Obstet. Gynaecol. Res., vol 34, nº5: 776-783, October 2008.
8. Histopathology and pathogenesis of endometrial cancer, L. c. Lomo, J. I. Hecht, B. Goff, S. j. Falk; Uptodate, September 2009.
9. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. Magnetic resonance imaging, L. Savelli, M. Ceccarini, M. Ludovisi, *et al.* Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:560-566.
10. Corinne Balleyguier, E. Sala, da Cunha T. *et al.* Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. Eur Radiology 2011;21:1102-1110.
11. FIGO staging system revised: what should be considered critically for gynecological cancer? H. S. Kim, Y. S. Song; J Gynecol Oncol vol. 20, nº 3: 135-136, September 2009.
12. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium; International.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Uterine Neoplasms VIII.2012.
14. Jonathan S. Berek and Neville F. Hacker. Practical Gynecologic Oncology. 5th edition, Leppincot Williams & Wilkins, 2009.
15. Barakat, R., *et al.* Gynecologic Oncology. Lippincott Williams & Wilkin 5th edition, Philadelphia 2009.
16. Di Saia, *et al.* Clinical Gynecologic Oncology 8th edition. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2012.
17. Karla, B, *et al.* Gynecologic Oncology Clinical practice and Surgical Atlas. Mc Grawhill. 2012. Journal of Gynecology and Obstetrics, 105 (2009) 103-104.
18. Uterine papillary serous and clear cell cancer, P. E. Schwartz, A. J. Mundt; Uptodate, September 2009.
19. Ali Ayhan, Nicholas Reed, Murat Gultekin and Polat Dursun. Textbook of Gynaecological Oncology, 2th edition, Gunes Publishing, ESGO 2012.
20. Endometrial cancer: Pretreatment evaluation, staging, and post-treatment surveillance, S. C. Place, B. Goff, S. J. Falk; Uptodate, September 2009.



3

CANCRO EPITELIAL DO OVÁRIO

1 INTRODUÇÃO

O cancro do ovário inclui um grupo extenso de neoplasias com patogénese, morfologia e comportamento variáveis. Os carcinomas do ovário surgem, sobretudo, em mulheres pós-menopáusicas, e em geral, 75% são diagnosticados nos estádios III e IV. Em 2005, o Registo Oncológico Nacional registou 451 novos casos, a que correspondeu uma taxa de incidência de 6,63/100.000. De acordo com os últimos dados disponíveis (European Cancer Observatory – 2008), a taxa de incidência padronizada para a população europeia foi de 7,3/100.000 mulheres.¹ Apesar da sua baixa incidência, o cancro do ovário é um dos cancros mais letais na mulher, com elevado ratio mortalidade/incidência.

2 PATOLOGIA

Os tumores epiteliais constituem a grande maioria dos tumores do ovário. O seu comportamento biológico varia de acordo com o tipo histológico do tumor. Os grandes grupos dos tumores epiteliais, segundo a classificação histológica da Organização Mundial de Saúde (OMS)² são os seguintes:

- Serosos
- Mucinosos
- Endometrioides
- Células claras
- Células de transição (incluindo Brenner)
- Epidermoides
- Epiteliais mistos
- Indiferenciados e inclassificáveis

São ainda de referir alguns tumores raros, tais como o carcinoma de pequenas células (de tipo hiperclácico e de tipo pulmonar) e o carcinoma neuroendócrino de grandes células.

Cada tipo de tumor (com exceção dos epidermoides, indiferenciados, carcinomas de pequenas células e neuroendócrinos de grandes células) é classificado em três categorias de relevância prognóstica: **benigno** (adenoma, papiloma), **baixo potencial maligno** (malignidade intermédia ou “*borderline*”) e **maligno** (carcinoma). O padrão de crescimento (cístico ou na superfície) e a extensão do componente estromal são também usados na classificação. Quanto ao **grau de diferenciação**, os tumores malignos podem classificar-se, segundo a OMS, em **bem diferenciados**, **moderadamente diferenciados** e **pouco diferenciados**, podendo esta classificação ser aplicada a todos os tipos histológicos. Recentemente, foi adotada uma classificação em dois graus (**baixo** e **alto grau**), que se aplica nos carcinomas serosos e nos raros carcinomas seromucinosos.

A evidência atual indica que o cancro do ovário abrange entidades biologicamente distintas que podem beneficiar de abordagens mais específicas. Assim, importa considerar os seguintes aspetos:³

Tumores serosos

Neste grupo, consideram-se os seguintes tipos de tumores (“*borderline*”, baixo grau e alto grau). Os tumores serosos “*borderline*” são tumores epiteliais de baixo potencial maligno. Podem apresentar focos de microinvasão em 10-15% dos casos (um ou mais focos de células individuais ou agrupamentos celulares que invadem o estroma, nenhum deles excedendo 10mm²). Associam-se a implantes peritoneais (dois terços dos casos), do tipo invasor e não invasor e/ou, em 20% dos casos, a metástases em gânglios linfáticos. A ocorrência de implantes peritoneais invasores (15-25% dos casos) confere pior prognóstico, quando comparado com o dos implantes não invasores (evolução prolongada, indolente). Os tumores “*borderline*” são considerados lesões precursoras do carcinoma seroso de baixo grau, podendo ocorrer simultaneamente ou no seu seguimento (<15%). Os carcinomas serosos de baixo grau são pouco frequentes, ao contrário dos carcinomas serosos de alto grau que representam os tumores malignos mais frequentes do ovário.

Tumores mucinosos

Distinguem-se dois tipos de tumores, sendo esta classificação particularmente útil nos tumores “*borderline*”:

- O tumor mucinoso “*borderline*” de tipo intestinal (85-90%), bilateral em 5% dos casos, pode conter áreas de carcinoma intraepitelial, focos de microinvasão e associar-se, em casos avançados, a implantes invasores. Num mesmo tumor identificam-se frequentemente áreas benignas, áreas de tipo “*borderline*” e focos de carcinoma, pelo que é importante uma amostragem substancial e adequada do tumor.
- O tumor mucinoso “*borderline*” de tipo endocervical (10-15%), também designado por seromucoso, é bilateral em 40% dos casos, e pode associar-se a implantes invasores. Apresenta um curso clínico indolente e raramente se associa ou evolui para carcinoma.

Os tumores mucinosos do ovário, associados a pseudomixoma peritoneal são, numa grande percentagem, bilaterais e

quase todos de origem metastática. Por isso, é muito importante a distinção entre tumor mucinoso “borderline” ou carcinoma mucinoso primário do ovário e carcinoma metastático (do apêndice, do cólon, do trato gastrointestinal superior, do pâncreas, entre outros).

Tumores endometrioides

São histologicamente semelhantes aos do endométrio e associam-se frequentemente a endometriose. Os carcinomas endometrioides constituem o segundo tumor maligno mais frequente do ovário. Cerca de 15-20% dos carcinomas endometrioides do ovário são síncronos com um carcinoma endometriode do endométrio, sendo importante a distinção entre tumores síncronos e metastáticos. Na avaliação dos carcinomas endometrioides, deve ter-se em conta que nos tumores com diferenciação pavimentosa podem observar-se granulomas peritoneais que simulam implantes.

Neste grupo são também incluídos os tumores com componente sarcomatoso (adenossarcoma, carcinossarcoma, sarcoma de estroma endometriode, sarcoma indiferenciado).

Tumores de células claras

Os carcinomas de células claras constituem 5% a 12% dos carcinomas do ovário. A apresentação clínica e padrão de metastização é semelhante aos dos outros tumores epiteliais e associam-se a endometriose.

Tumores de células de transição

Têm características morfológicas que se assemelham aos tumores de células de transição do trato urinário. Os tumores “borderline” e os tumores de Brenner malignos são raros. Os carcinomas de células de transição puros são também raros, sendo mais frequentemente identificados em tumores epiteliais mistos.

2.1

MODELO DE CARCINOGENESE TUBO-OVÁRICA

O modelo de carcinogénese mais atual integra aspetos morfológicos e genéticos, assumindo-se uma divisão em dois grupos distintos, designados Tipo I e Tipo II⁴ (esta classificação não tem, na atualidade, relevância clínica):

- Tumores de Tipo I - têm origem em cistos de inclusão de epitélio (ovário de superfície, tubar, endometrial ou mesotelial) no estroma do ovário, onde ocorrem alterações genéticas que condicionam o desenvolvimento da maioria dos tumores endometrioides (“borderline” e bem diferenciados), mucinosos, células claras e serosos “borderline” e carcinomas serosos de baixo grau. Caracterizam-se por relativa estabilidade genética, e associam-se a diferentes mutações em diversos genes, incluindo *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *PAX-2* e *β-Catenina*.
- Tumores de Tipo II - podem ter origem em epitélios diferentes, sendo atualmente o epitélio tubar das fímbrias considerado o modelo destes epitélios. Neste epitélio ocorrem alterações genéticas que condicionam o desenvolvimento de lesões precursoras que progridem rapidamente para carcinomas agressivos de alto grau. Este grupo inclui a maioria dos carcinomas serosos de alto grau, carcinomas de células de transição, carcinossarcomas e carcinomas indiferenciados. Caracterizam-se por instabilidade genética e mutações do *TP53*. O cancro hereditário do ovário, associado a mutações do *BRCA1* e do *BRCA2*, inclui-se neste grupo.

Tendo em conta este conceito de carcinogénese é recomendável a remoção das trompas no contexto de histerectomia em que se equacione a preservação ovárica.

2.2

PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Informação clínica relevante que deve ser referida na requisição de exame anatomopatológico de tumores epiteliais do ovário.

Informação geral para peças cirúrgicas	Informação para peças com tumores epiteliais do ovário
- Identificação órgão/local de todos os produtos enviados	- História obstétrica
- Técnica de colheita/procedimento	- Síndromes e patologias associadas a neoplasias do ovário
- História clínica relevante - Marcadores tumorais	- Antecedentes pessoais ou familiares de carcinomas do ovário ou da mama - Mutações de <i>BRCA1/2</i>
- Resultados de biópsias ou cirurgias anteriores relevantes	- No caso de ruptura da cápsula, especificar se ocorreu após a remoção intra-abdominal da peça
- Tratamentos prévios (RT, QT ou fármacos que possam modificar a histologia do tumor)	- Antecedentes de laqueação tubar
- Antecedentes (pessoais/familiares) de neoplasias	
- Imunossupressão	

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em tumores epiteliais do ovário.

Identificação dos produtos recebidos ovário (direito/esquerdo), trompa (direita/esquerda), útero, epíplon, biópsias peritoneais, implantes, gânglios linfáticos por localização

Localização do tumor ovário (direito/esquerdo), bilateral

Maior dimensão do tumor (cm)

Integridade da peça cápsula íntegra ou com rotura. Peça fragmentada

Envolvimento da superfície ovárica presente/não observada/não avaliável

Tipo histológico classificação da OMS

Grau histológico bem, moderado ou pouco diferenciado (todos os tipos histológicos), ou alto/baixo grau (nos carcinomas serosos)

Invasão linfovascular presente/não identificada

Extensão do tumor a outros órgãos e tecidos trompas, útero

Presença de implantes pélvicos/extrapélvicos; invasores/não invasores (nos tumores "borderline"); dimensão do maior ($\leq$ ou >2 cm)

Gânglios linfáticos número de gânglios isolados e número de gânglios com metástases

Alterações adicionais lesões precursoras, endometriose

Resultados de estudo imuno-histoquímico/molecular (quando aplicável)

Estadiamento pTNM/FIGO

Citologia referência ao exame citológico do lavado peritoneal/líquido ascítico (quando aplicável)

3 DIAGNÓSTICO

A abordagem diagnóstica é efetuada com base em:

- História clínica
- Exame objetivo
- Ecografia pélvica, eventualmente complementada com RMN pélvica (ver anexo)
- Marcadores tumorais – CA 125, outros, se clinicamente indicados (CA 19.9, CA 72.4 e *ratio* CA125/CEA >25). HE4 (ainda não considerado de rotina)
- Estudo do tubo digestivo, se clinicamente indicado

- ⚡ TC abdominopélvica (ver anexo)
- ⚡ Radiografia/TC torácica
- ⚡ Imagiologia de intervenção
- ⚡ Laparoscopia

Indicações para TC ou RM

(adaptado das recomendações da ESUR)

- ⚡ Confirmação de suspeita de lesão maligna detetada por ecografia
- ⚡ Avaliação da invasão tumoral, distribuição e complicações
- ⚡ Identificação de doença irresssecável
- ⚡ Exclusão de doença metastática que pode simular disseminação tumoral do ovário

TC: exame de 1ª escolha

RM alternativa:

1. Contraindicações ao contraste iodado
2. Gravidez
3. Jovens

Elementos mínimos a constar no relatório da TC ou RM

- ⚡ Caracterização da lesão (tamanho, morfologia, uni- ou bilateral, se o tumor tem critérios radiológicos de malignidade)
- ⚡ Invasão vesical, cólica, parede pélvica
- ⚡ Complicações: obstrução intestinal, hidronefrose, trombose venosa
- ⚡ Ascite (local e volume)
- ⚡ Metástases epiploicas
- ⚡ Local e tamanho dos implantes fora da cavidade pélvica < ou >2cm
- ⚡ Local das adenomegalias: menor diâmetro >1cm ou agrupamento de gânglios mais pequenos, cardiopfrénicas >5mm
- ⚡ Metástases hepáticas ou esplénicas, da superfície, subcapsulares ou parenquimatosas

- ⚡ Invasão da parede abdominal
- ⚡ Presença e tamanho do derrame pleural e metástases pleurais
- ⚡ Irressecabilidade
- ⚡ Metastização fora da cavidade pélvica maior ou menor que 2cm
- ⚡ Padrão de metastização ovárico e peritoneal a partir de outras lesões primárias

A avaliação por TC de critérios de irresssecabilidade habitualmente aceites ou, se necessário, a laparoscopia, recomendam-se na doença avançada para decisão de quimioterapia neoadjuvante.

Crítérios imagiológicos de irresssecabilidade⁵

- ⚡ Doença retroperitoneal pré-sagrada
- ⚡ Adenomegalias acima do hilo renal
- ⚡ Invasão da parede abdominal
- ⚡ Metástases hepáticas intraparenquimatosas e subcapsulares
- ⚡ Implantes >2cm: diafragma, retrocavidade dos epíplons, hilo hepático, ligamento falciforme, fossa vesicular, ligamento gastro-hepático, gastroesplénico e raiz do mesentério

O diagnóstico deverá ser histológico (biópsia com obtenção de espécime para exame histológico por imagiologia de intervenção ou laparoscopia).

O diagnóstico intraoperatório por exame extemporâneo é obrigatório, salvo em alguns tumores disseminados.

4 ESTADIAMENTO

O estadiamento do cancro do ovário é cirúrgico. Deve estabelecer-se após laparotomia exploradora a menos que se trate de doença considerada irresssecável ou houver contra-indicação cirúrgica (nesse caso aceitam-se dados dos métodos de imagem).

ESTADIAMENTO FIGO (2006)⁶

Estádio I – Tumor limitado aos ovários

Ia – Tumor limitado a um ovário; cápsula intacta; ausência de tumor na superfície ovárica

Ib – Tumor limitado a ambos os ovários; cápsula intacta; ausência de tumor na superfície ovárica

Ic – Tumor limitado a um ou ambos os ovários com cápsula rota e/ou tumor na superfície ovárica e/ou células neoplásicas na ascite ou no lavado peritoneal*

Estádio II – O tumor envolve um ou ambos os ovários com extensão pélvica

Ila – Extensão e/ou implantes no útero e/ou trompa

Ilb – Extensão a outras estruturas pélvicas

Ilc – Extensão e/ou implantes no útero e/ou trompa ou a outras estruturas pélvicas, com células neoplásicas na ascite ou no lavado peritoneal*

Estádio III – O tumor interessa um ou ambos os ovários com metástases peritoneais confirmadas fora da pélvis e/ou metástases ganglionares

IIla – Metástases peritoneais microscópicas fora da pélvis

IIlb – Metástases peritoneais macroscópicas fora da pélvis ≤ 2 cm de maior dimensão

IIlc – Metástases peritoneais macroscópicas fora da pélvis > 2 cm de maior dimensão e/ou metástases nos gânglios regionais ou inguinais**

Estádio IV – Metástases à distância (metástases peritoneais excluídas)

*Deve ser discriminado se a rotura da cápsula foi espontânea ou durante a cirurgia e se a citologia é positiva em lavado peritoneal ou em líquido ascítico.

**Metástases na cápsula hepática correspondem ao estágio III. Metástases no parênquima hepático correspondem ao estágio IV. O derrame pleural deve ter citologia positiva para células malignas para atribuição do estágio IV.

5 TRATAMENTO DO CARCINOMA DO OVÁRIO

O tratamento padrão atual do carcinoma do ovário consiste na cirurgia primária seguida, frequentemente, por quimioterapia adjuvante.

Quando existe uma elevada probabilidade, fundamentada em parâmetros clínico-imagiológicos, de a doença ser irresssecável ou de não ser alcançável a cirurgia de citorredução ótima em estádios IIIC e IV, a quimioterapia neoadjuvante e cirurgia de intervalo é uma opção terapêutica a ponderar em grupo multidisciplinar.

Cabe a cada equipa multidisciplinar estabelecer os seus critérios de ressecabilidade, e proceder à seleção de doentes para cirurgia e para quimioterapia neoadjuvante.

5.1 CIRURGIA

A cirurgia é a terapêutica primária recomendada. Na ausência de contraindicação cirúrgica e/ou de critérios de irresssecabilidade tumoral, a laparotomia exploradora constitui a abordagem inicial do carcinoma do ovário.

Algumas destas situações surgem na sequência de avaliação e orientação de massa pélvica complexa. No entanto, todas devem ser abordadas de início em locais onde haja recurso a exame extemporâneo e médicos com treino em cirurgia ginecológica oncológica.

5.1.1 Metodologia

- Incisão mediana, infra, para e supraumbilical
- Colheita de líquido presente no fundo-de-saco de Douglas para exame citológico ou citologia do lavado peritoneal (~300ml de soro fisiológico)
- Toda a cavidade peritoneal é explorada (inspeção e palpação), diafragma, intestino em toda a sua extensão, raiz do mesentério e órgãos abdominais incluídos

Doença aparentemente limitada à pélvis

- Massas tumorais aparentemente confinadas ao/s ovário/s são removidas intactas e enviadas para exame extemporâneo
- Citologia das cúpulas diafragmáticas por raspagem ou, em alternativa, biópsia
- Biópsias de todas as lesões suspeitas ou em zonas de aderências. Biópsias múltiplas, em zonas aparentemente sãs, a nível do fundo-de-saco de Douglas, peritoneu vesical, goteiras parieto-cólicas, mesentério e mesocólon
- Omentectomia infracólica
- Apendicectomia obrigatória nos tumores mucinosos
- Linfadenectomia pélvica e para-aórtica sistemática interessando os gânglios obturadores, ilíacos internos, externos e primitivos, e aórticos, idealmente até às artérias renais. Deverão ser removidos, no mínimo, 6 gânglios pélvicos de cada lado
- Histerectomia total e anexectomia bilateral
- Excisão do peritoneu onde haja implantes
- Descrição minuciosa dos achados operatórios e da doença residual (localização e tamanho)

Doença avançada

- Líquido ascítico aspirado
- Inspeção e palpação de toda a cavidade peritoneal para avaliar a extensão tumoral
- O máximo esforço cirúrgico é a regra. Tipicamente são realizadas histerectomia total e anexectomia bilateral, omentectomia total e remoção da doença metastática das superfícies peritoneais e intestino. As ressecções intestinais são justificadas se detetada lesão estenosante/oclusiva ou se a doença residual for ausente ou mínima no final da intervenção
- Mesmo na presença de doença disseminada, onde uma cirurgia de redução ótima se considere inexequível é, habitualmente, possível e desejável remover o tumor primitivo

e/ou o “omental cake” – massa tumoral em que está transformado o epíplon

- Na doença irresssecável são apenas efetuadas biópsias

5.2

CIRURGIA PRIMÁRIA

5.2.1 Máxima redução tumoral

A cirurgia primária tem por objetivo o estadiamento correto da doença e a realização da máxima redução tumoral, de modo a que as lesões residuais sejam de pequena dimensão, idealmente ausentes.

Define-se citorredução ótima quando não restem implantes residuais. Vários ensaios clínicos demonstraram o benefício da citorredução ótima no que concerne a resposta à quimioterapia adjuvante, intervalo livre de doença e sobrevivência global.

A cirurgia radical usada no carcinoma avançado do ovário com disseminação extensa, tem por objetivo aumentar a taxa de redução tumoral ótima. Para tanto, podem ser realizadas histerectomia tipo (Piver) 1, 2 ou 3, omentectomia total e esplenectomia, peritonectomia (diafragma incluído), ressecções intestinais e eventualmente exenterações pélvicas e hepatectomia segmentar. Contudo, não existem estudos que demonstrem maior sobrevivência das doentes submetidas a cirurgia radical ou ultraradical. Além do mais, a morbilidade é maior e a qualidade de vida tende a piorar com esta cirurgia agressiva.

5.2.2 Conservadora

A cirurgia conservadora consiste na preservação do ovário e/ou útero com o objetivo de preservar fertilidade.

- Laparotomia exploradora, anexectomia unilateral e estadiamento completo. Se o ovário contralateral for macroscopicamente normal com ecografia pélvica (preferencialmente transvaginal) prévia à cirurgia também normal, não efetuar biópsia de ovário contralateral
- Se carcinoma endometrioide, associar biópsia endometrial

Pode ser considerada nos estádios precoces em determinadas circunstâncias:⁷

- Desejo forte de preservar fertilidade, idade inferior a 40 anos, informação completa sobre prognóstico oncológico e obstétrico
- Ausência de história de cancro hereditário do ovário
- Condições para vigilância adequada após cirurgia
- Estádio IA G1/G2, IC G1 unilateral (apenas os casos de rotura intraoperatória)
- Exclusão de G3, incluindo células claras, estágio I bilateral, ou superior ao estágio I
- Em casos em que o diagnóstico é efetuado à *posteriori*, o re-estadiamento é obrigatório, com revisão do diagnóstico, efetuada por patologista com experiência em patologia ginecológica oncológica

Notas: O alargamento do leque de indicações para cirurgia conservadora recorrendo a quimioterapia adjuvante é uma prática desaconselhável.

Nas situações de estágio I com contraindicação para cirurgia conservadora (IA G3, IB, IC), pode ser equacionada a preservação uterina; não há, no entanto, dados seguros sobre esta atitude.

Mantém-se o risco de recidiva (baixo), mas considera-se que o tipo de cirurgia não é fator independente de prognóstico.

- Deve ser completada a cirurgia após os 40 anos e/ou planeamento familiar cumprido.

5.3

CIRURGIA SECUNDÁRIA

5.3.1 Intervalo

A cirurgia de citorredução de intervalo, também conhecida por cirurgia de intervalo, deve obedecer aos mesmos princípios da cirurgia primária. É realizada após resposta à quimioterapia neoadjuvante - 3 ciclos ou em doentes que efetuaram quimioterapia após uma cirurgia primária de redução tumoral incompleta. Só há evidência do seu benefício quando a citorredução for ótima.

5.3.2 Cirurgia da recidiva

Na recidiva, mantém-se a opção cirúrgica, perante determinadas condições, e na forma de cirurgia secundária de redução tumoral e cirurgia paliativa.

5.4

ABORDAGEM LAPAROSCÓPICA

A utilização da laparoscopia deve ser efetuada por equipas com treino em cirurgia oncológica e em situações selecionadas.

A sua utilização pressupõe as mesmas orientações oncológicas que a cirurgia aberta.

A sua utilidade tem sido demonstrada por vários estudos, nomeadamente em estádios precoces, na cirurgia conservadora, na seleção de doentes para quimioterapia neoadjuvante, na realização de cirurgia de intervalo após quimioterapia neoadjuvante.

6

TRATAMENTO MÉDICO

Classicamente a quimioterapia é um componente essencial do tratamento do carcinoma do ovário. Atualmente, as terapêuticas alvo têm ganho um papel cada vez mais relevante, quer em contexto paliativo, quer em adjuvante.

6.1

TRATAMENTO SISTÉMICO ADJUVANTE

A quimioterapia adjuvante é realizada após cirurgia e tem fins curativos. Está indicada nos carcinomas de células claras (qualquer estágio) e para os outros tipos histológicos, carcinomas nos estádios IA ou IB G3, IC, e II a IV.⁸⁻¹⁷

Os regimes recomendados são os seguintes:

Paclitaxel 175mg/m ² , ev, D1 Carboplatina AUC 5-7,5, ev, D1	21/21 dias, 6 ciclos
Docetaxel* 60mg/m ² , ev, D1 Carboplatina AUC 5-7,5, ev, D1	21/21 dias, 6 ciclos
Paclitaxel** 80mg/m ² , ev, D1, D8, D15 Carboplatina AUC 5-7,5, ev, D1	21/21 dias, 6 a 9 ciclos

*Se existir contraindicação ao uso de paclitaxel

**Baseado no regime *dose-dense*¹⁸

O regime de *dose-dense* revelou vantagens significativas na sobrevivência livre de doença e global, não sendo ainda aceite como o tratamento *standard*.

Em 2011, dois ensaios clínicos de fase III (GOG-0218¹⁹ e ICON7²⁰) confirmaram que há benefício em usar o bevacizumab em associação com carboplatina e paclitaxel, na dose de 15mg/kg ou 7,5mg/Kg, respetivamente, seguido de uma fase de manutenção. Dado o ICON7 mostrar benefício não só na sobrevivência livre de progressão, mas também na sobrevivência global, ponderar a sua utilização no tratamento de 1ª linha no carcinoma do ovário nas doentes de alto risco (estádios IIIB-IV com doença residual pós-cirurgia).

Bevacizumab 7,5mg/kg, ev, D1	21/21 dias num total 18 ciclos
-------------------------------------	--------------------------------

Os carcinomas mucinosos são habitualmente resistentes à associação de carboplatina e paclitaxel. Está em curso um estudo que compara carboplatina e paclitaxel com oxaliplatina e capecitabina pelo que este último esquema terapêutico deve ainda ser considerado experimental.

Os carcinomas de células claras apresentam, com frequência, uma inativação do PTEN com ativação da via PI3K-AKT-mTOR, pelo que os inibidores da mTor podem ser promissores neste contexto, embora ainda experimentais. Parecem ser menos sensíveis à quimioterapia convencional com carboplatina e paclitaxel. A terapêutica com CPT-11 parece promissora mas encontra-se em fase experimental.

Nos carcinosarcomas, a quimioterapia adjuvante está indicada em todos os estádios, com a associação de carboplatina e paclitaxel.

O carcinoma de pequenas células tem indicação para quimioterapia adjuvante em todos os estádios, devendo utilizar-se como primeira opção a associação de cisplatina e etoposido.

Etoposido 100mg/m², ev, D1 a D3 Cisplatina 80mg/m², ev, D1	21/21 dias
---	------------

6.2

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE OU PRIMÁRIA

Realizada em estádios avançados para redução das massas tumorais, de modo a permitir uma cirurgia de intervalo o mais completa possível. Está indicada nas seguintes circunstâncias:

- Doença irressecável pela extensão ou localização (após avaliação por TC ou laparoscopia)
- Comorbilidades que aumentem o risco cirúrgico
- Deve ser efetuado diagnóstico histológico prévio na localização mais acessível

Um estudo randomizado da EORTC, validou esta modalidade terapêutica, demonstrando vantagens na redução da morbilidade operatória.²¹

A decisão deve ser sempre tomada em consulta multidisciplinar de decisão terapêutica e não está preconizada a realização de mais de 3 ciclos, para evitar a seleção de clones resistentes.

6.3

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

Apesar da existência de ensaios randomizados demonstrando a eficácia da quimioterapia IP em doentes no estágio IIIC com doença residual inferior a 1cm, a interpretação dos resultados é controversa e a toxicidade e complicações são significativamente superiores à via endovenosa, o que tem impedido a generalização da sua utilização na prática clínica. Além do mais, desconhecem-se o regime de quimioterapia IP, número de ciclos e método de administração ótimos.²²⁻²⁵

Relativamente à quimioterapia peritoneal hipertérmica não existem estudos randomizados a validar o seu uso por rotina na prática clínica. No entanto, existem centros em Portugal

com experiência nesta técnica com obtenção de bons resultados, sendo de considerar em doentes devidamente selecionados.

6.4

QUIMIOTERAPIA DE MANUTENÇÃO/CONSOLIDAÇÃO

Administrada a pacientes sem doença clínica (CA 125 e TC abdominopélvica normais) após conclusão da quimioterapia de 1ª linha por carcinoma avançado do ovário. Os estudos realizados, nomeadamente com paclitaxel ou carboplatina, não demonstraram benefícios na sobrevivência global ou na sobrevivência livre de doença.

6.5

QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSES

A quimioterapia de altas doses, com ou sem fatores de crescimento hematopoiéticos, tem sido usada na erradicação de doença residual mínima. Além da elevada toxicidade, com impacto significativo na qualidade de vida, não foi demonstrado o seu valor no aumento da sobrevivência.

7

RADIOTERAPIA

A radioterapia não está indicada no tratamento primário ou adjuvante do carcinoma do ovário. Pode ser usada, raramente, com fins paliativos em doença localizada e sintomática.

8

TERAPÊUTICA HORMONAL

Na doença recidivante e em doentes sem *performance/status* compatível com quimioterapia, têm sido usados os análogos da GnRH e tamoxifeno, fulvestrant, mas também antiandrogénios e inibidores da aromatase com resultados modestos.

9

PROTOCOLO DO TRATAMENTO PRIMÁRIO

9.1

TUMOR CLINICAMENTE LIMITADO AO APARELHO GENITAL (ESTÁDIOS I e IIA)

Laparotomia exploradora, HT + AB e estadiamento completo

9.2

DOENÇA AVANÇADA (ESTÁDIOS IIB a IV)

Laparotomia exploradora com máximo esforço cirúrgico

Doença irresssecável: biópsia → QT neoadjuvante

9.3

CIRURGIA CONSERVADORA

Laparotomia exploradora, anexectomia unilateral e estadiamento completo

9.4

CIRURGIA PRÉVIA E/OU ESTADIAMENTO

INCOMPLETOS

Individualizar a terapêutica, baseado em suspeita de doença residual e eventual indicação para quimioterapia:²⁶

- Sem suspeita de doença residual e sem indicação para QT – Re-estadiamento
- Sem suspeita de doença residual e indicação para QT – Quimioterapia
- Suspeita de doença residual ressecável – Cirurgia + Quimioterapia
- Suspeita de doença residual irresssecável – Quimioterapia +/- Cirurgia

10

PROTOCOLO DO TRATAMENTO ADJUVANTE

(Após estadiamento cirúrgico completo)

Ia ou Ib (G1 ou G2)	Vigilância
Células claras/carcinossarcoma Ia ou Ib (G3) Ic, II, III ou IV	Paclitaxel + Carboplatina ou Ensaio clínico

FLUXOGRAMAS TERAPÊUTICOS



*Ver condições para cirurgia conservadora **Ver tratamento médico



11 PROTOCOLO DE VIGILÂNCIA²⁷

1º e 2º ano

- Exame clínico e CA 125, ou outro marcador tumoral anormal na data do diagnóstico, cada 3 meses
- Exames complementares de acordo com a situação clínica (aparecimento de sinais e/ou sintomas)

3º ano

- Exame clínico e CA 125, ou outro marcador tumoral anormal na data do diagnóstico, cada 4 meses
- Exames complementares de acordo com a situação clínica

4º ao 5º ano

- Exame clínico e CA 125, ou outro marcador tumoral anormal na data do diagnóstico, cada 6 meses
- Exames complementares de acordo com a situação clínica

A TC abdominopélvica não deve ser pedida por rotina. Deve ser requisitada quando houver evidência clínica ou aumento do CA 125 que sugiram doença em progressão. O PET-CT poderá ser considerado em situações selecionadas, nomeadamente na deteção de outras localizações tumorais, doença ganglionar, peritoneal ou hepática subcapsular e permite, ainda, uma melhor seleção das pacientes potencialmente elegíveis para cirurgia secundária.

A doente é incentivada a recorrer ao Serviço sempre que surjam sinais e/ou sintomas sugestivos de recidiva.

12 TRATAMENTO DA RECIDIVA

Atualmente, não é possível padronizar a terapêutica das recidivas tumorais, sendo a terapêutica instituída com base nos seguintes parâmetros:

- Padrão de apresentação da recidiva
- Avaliação da sensibilidade aos platinos
- Performance status e comorbilidades

- ▣ Perfil de toxicidade do regime de quimioterapia previamente utilizado
- ▣ Tempo decorrido desde o tratamento primário
- ▣ Doença residual na abordagem inicial

A quimioterapia é a terapêutica habitualmente recomendada, devendo ser equacionada também a cirurgia em doentes seleccionadas.

12.1

CIRURGIA DA RECIDIVA²⁸

A cirurgia da recidiva está reservada a pacientes com um longo intervalo livre de doença, pelo menos 12 meses. Só deverá ser realizada quando houver a presunção de que há condições para uma citorredução ótima e respeitadas algumas condições:

- ▣ Bom estado geral
- ▣ Ausência de ascite ou ascite estimada <500ml
- ▣ O exame clínico e a imagiologia pré-operatória sugerem doença localizada e ressecável
- ▣ Citorredução ótima na abordagem inicial

13

CIRURGIA PALIATIVA

A cirurgia paliativa na doença recidivante justifica-se exclusivamente como terapêutica sintomática ou visando o tratamento de complicações (habitualmente obstrução intestinal), contribuindo para uma melhor qualidade de vida e podendo mesmo prolongar a sobrevivência.

14

TRATAMENTO SISTÉMICO PALIATIVO

O protocolo da quimioterapia a seleccionar deve ser baseado na sensibilidade aos platinos.

Define-se como **doença refratária** aquela em que há progressão durante a terapêutica primária.

As doentes com resposta ao tratamento primário, mas com recorrência precoce – inferior a 6 meses após conclusão deste – são identificadas como tendo **doença resistente** aos derivados da platina.

Se a recorrência surgir num período igual ou superior a 6 meses, a doença é designada como **sensível** aos derivados da platina.

Na **doença sensível** aos derivados da platina, devem ser usadas associações com estes derivados;²⁹

Paclitaxel 175mg/m ² , ev, D1 Carboplatina AUC 6, ev, D1	21/21 dias
Paclitaxel 175mg/m ² , ev, D1 Cisplatina* 75mg/m ² , ev, D1	21/21 dias
Docetaxel** 60mg/m ² , ev, D1 Carboplatina AUC 6, ev, D1	21/21 dias
Doxorrubicina lipossómica peguilada (DLP) 30mg/m ² , ev, D1 Carboplatina AUC 5, ev, D1	28/28 dias
Gemcitabina 1000mg/m ² , ev, D1 e D8 Carboplatina AUC 4, ev, D1	21/21 dias
Carboplatina*** AUC 5, ev, D1	21/21 dias

*Em doentes com reacção de hipersensibilidade prévia à carboplatina

**Se existir contraindicação ao uso de paclitaxel

***Em doentes com baixo *performance status* ou comorbilidades que imponham risco elevado para a utilização de regimes de poliquimioterapia

Nota: A associação da trabectedina à DLP 30 é um regime aprovado para o tratamento da doença sensível, mas encontra-se em avaliação fármaco-económica pelo INFARMED.

Na **doença platinossensível**, a *European Medicines Agency* (EMA) aprovou recentemente a utilização do bevacizumab na dose de 15mg/m² de 3 em 3 semanas em associação com a carboplatina e gemcitabina, após a apresentação dos resultados do ensaio clínico fase III OCEANS,³¹ que demonstrou

impacto estatisticamente significativo na sobrevivência livre de progressão ($p < 0,0001$ e HR de 0,48) neste subgrupo de doentes.

Gemcitabina 1000mg/m ² , ev, D1 e D8 Carboplatina AUC 4, ev, D1	21/21 dias, até progressão
<i>Em associação com:</i> Bevacizumab 15mg/Kg, ev, D1	

Na **doença refratária ou resistente** poderão ser utilizados citostáticos em 2ª linha, em monoterapia e de modo sequencial:

Doxorrubicina lipossômica peguilada 40mg/m ² , ev, D1	28/28 dias
Paclitaxel 60-80mg/m ² , ev, D1, D8 e D15	28/28 dias
Topotecano 3 a 4mg/m ² , ev, D1, D8 e D15	28/28 dias
Gemcitabina 1000mg/m ² , ev, D1, D8 e D15	28/28 dias
Vinorelbina, 25mg/m ² ev, D1	7/7 dias
Etoposido 50mg/m ² , po, D1 a D21	28/28 dias
Ciclofosfamida 50mg/m ² , po, D1 a D14	21/21 dias

Face aos resultados do estudo clínico de fase III, denominado AURELIA³² em doentes platinorresistentes, foi submetido para aprovação à EMA o uso de bevacizumab em associação a monoquimioterapia (DLP, topotecano ou paclitaxel semanal) na doença refratária ao platino, tendo em conta os resultados positivos na taxa de resposta e sobrevivência livre de progressão (HR 0,48, $p < 0,001$), nomeadamente no subgrupo de doentes com ascite refratária.

Doxorrubicina lipossômica peguilada 40mg/m², ev, D1, 28/28 dias
ou
Paclitaxel 60-80mg/m², ev, D1, D8 e D15, D22, 28/28 dias
ou
Topotecano 4mg/m², ev, D1, D8 e D15, 28/28 dias
Em associação com:
Bevacizumab 15mg/Kg, ev, D1, 21 /21 dias

Não há indicação para quimioterapia em doentes assintomáticas, com elevação do CA 125, mas sem sinais clínicos ou imagiológicos de recidiva. O estudo de fase III, desenvolvido pela EORTC, veio confirmar definitivamente que tanto nas doentes sensíveis como nas resistentes ao platino, o tratamento está apenas recomendado se clinicamente indicado e não com base em critérios laboratoriais.

15 TRATAMENTO DO TUMOR "BORDERLINE" DO OVÁRIO

15.1 ESTADIAMENTO PADRÃO

- Massas tumorais aparentemente confinadas ao/s ovário/s são removidas intactas e enviadas para estudo extemporâneo
- Histerectomia total e anexectomia bilateral
- Citologia das cúpulas diafragmáticas por raspagem ou, em alternativa, biópsia
- Biópsias de todas as lesões suspeitas ou em zonas de aderências
- Biópsias múltiplas, em zonas aparentemente sãs, a nível do fundo-de-saco de Douglas, peritoneu vesical, goteiras parietocólicas, mesentério e mesocólon
- Omentectomia infracólica
- Appendicectomia obrigatória nos tumores mucinosos

- ▣ Descrição minuciosa dos achados operatórios e da doença residual (localização e tamanho)

15.2

CIRURGIA CONSERVADORA

A cirurgia conservadora, nomeadamente a anexectomia unilateral com estadiamento completo, poderá ser considerada em doentes que desejam preservar a fertilidade.

A decisão de completar a cirurgia não é consensual.

No caso de tumores bilaterais ou antecedentes de anexectomia contralateral, pode ser considerada a cistectomia se tecnicamente possível; caso esta não seja possível, pode ser considerada a preservação uterina.

15.3

ABORDAGEM LAPAROSCÓPICA

A abordagem laparoscópica pode ser considerada, sobretudo em doentes que pretendem preservar fertilidade. O estadiamento por via laparoscópica deve obedecer às mesmas regras que por laparotomia.

15.4

RE-ESTADIAMENTO APÓS CIRURGIA NÃO COMPLETA

A decisão de re-estadiar deve ser individualizada, tendo em consideração a capacidade de estadiamento da cirurgia prévia, o subtipo de tumor, e as preocupações da doente e cirurgião. Deve ser efetuado na variante micropapilar.

Os estudos mostram que o re-estadiamento terá pouco impacto na sobrevida.

15.5

QUIMIOTERAPIA

Está indicada sempre que existam implantes invasores de acordo com os protocolos utilizados no tratamento do carcinoma invasor.

15.6

RECIDIVA

A recidiva é geralmente sob a forma de tumor “borderline” do ovário, estando indicada a cirurgia. Não há impacto na sobrevivência se for efetuada nova cirurgia conservadora com remoção total das lesões.

BIBLIOGRAFIA

1. European Cancer Observatory National Estimates. IARC 2008. Disponível online em: <http://eco.iarc.fr/>
2. Lee KR, Tavassoli FA, Prat J, *et al.* Tumours of the ovary and peritoneum - Surface epithelial-stromal tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2003.
3. Clement PB, Young R. Surface Epithelial-Stromal Tumors: General Features, Serous Tumors, and Mucinous Tumors. In: Atlas of Gynecologic Surgical Pathology, 2e (Atlases in Diagnostic Surgical Pathology). Philadelphia, USA: Saunders Elsevier; 2008.
4. Drapkin RI, Hecht JL. Pathogenesis of Ovarian Cancer. In: Crum CP, Lee KR, Nucci MR, eds. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. Philadelphia, USA: Saunders; 2011.
5. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. Eur Radiol. 2010 Dec;20(12):2773-80.
6. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, *et al.* Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2006;95 Suppl 1:S161-92.
7. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, *et al.* Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society 2011;21:951-63.
8. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, *et al.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy. In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. Journal of the National Cancer Institute 2003;95:105-12.
9. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, *et al.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. Journal of the National Cancer Institute 2003;95:125-32.
10. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, *et al.* Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. Journal of the National Cancer Institute 2003;95:113-25.

11. Trimbas B, Timmers P, Pecorelli S, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;102:982-7.
12. Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, et al. Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology* 2009;113:11-7.
13. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21:3194-200.
14. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96:1682-91.
15. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:505-15.
16. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* 1996;334:1-6.
17. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 2006;102:432-9.
18. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-8.
19. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* 2011;365:2473-83.
20. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* 2011;365:2484-96.
21. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* 2010;363:943-53.
22. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* 2006;354:34-43.
23. Markman M, Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer: a review, with a focus on practical aspects of treatment. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24:988-94.
24. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 2006;100:27-32.
25. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* 2007;17:561-70.
26. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Version 3.2012. Disponible em: www.nccn.com
27. Martin G. Controversies in surveillance options for patients after initial treatment for ovarian cancer. In: Perry MC, ed. 42th Annual Meeting: ASCO; 2006.
28. Harter P, du Bois A. The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence. *Current Opinion in Oncology* 2005;17:505-14.
29. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Ravall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28:3323-9.
30. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28:3107-14.
31. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30:2039-45.
32. Pujade-Lauraine E. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30:suppl; abstr LBA5002.

Outros

Berek JS, Hacker NF. Epithelial ovarian cancer. In: *Practical gynecologic oncology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

DiSaia PJ, Creasman WT. Epithelial ovarian cancer. In: *Clinical Gynecologic Oncology: Expert Consult*: Mosby; 2012.

Eifel PJ, Gershenson DM, Kavanagh JJ, Silva EG. Surgery for ovarian cancer and chemotherapy for epithelial ovarian cancer. In: *Gynecologic Cancer*: Springer; 2006.

Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Quinn M, Thomas G. Primary surgery e chemotherapy for epithelial ovarian cancer. In: *Gynecologic cancer: controversies in management*: Churchill Livingstone; 2004.



4

TUMORES NÃO EPITELIAIS DO OVÁRIO

1 INTRODUÇÃO

Os tumores não epiteliais do ovário incluem os tumores de células germinativas e os tumores dos cordões sexuais e estroma. Constituem um grupo heterogêneo de lesões com vasto espectro de morfologias. Dentro de cada grupo, o comportamento clínico é também variável, abrangendo neoplasias benignas, neoplasias com potencial maligno e tumores malignos.

No seu conjunto, os tumores não epiteliais malignos correspondem a aproximadamente 5% das neoplasias do ovário.

PATOLOGIA

Os grandes grupos de tumores não epiteliais, segundo a classificação histológica adaptada da Organização Mundial de Saúde (OMS) são os seguintes:¹

- Tumores dos cordões sexuais e estroma
 - » Tumores de células da granulosa e estroma
 - » Tumores de células de Sertoli e estroma
 - » Tumores dos cordões sexuais e estroma mistos e não classificáveis
 - » Tumores de células esteroides
- Tumores de células germinativas
- Tumores de células germinativas e cordões sexuais e estroma

Em relação aos tumores raros não epiteliais, deve ter-se sempre presente que estes apresentam-se habitualmente em mulheres jovens, com interesse em preservar, na medida do possível a fertilidade.

Pensamos que, idealmente, estas doentes com neoplasias malignas raras deveriam ser referenciadas para uma única instituição em cada região geográfica do país.

2.1

PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Informação clínica relevante que deve ser referida na requisição de exame anatomopatológico de tumores raros (não epiteliais) do ovário.

Informação geral para peças cirúrgicas	Informação para peças com tumores não epiteliais do ovário
- Identificação órgão/local de todos os produtos enviados	- História obstétrica
- Técnica de colheita/procedimento	- Manifestações endócrinas - Hemorragia vaginal
- História clínica relevante	- Síndromes associadas a neoplasias raras do ovário (Peutz-Jeghers, Gorlin, Maffucci) - Gónadas disgenéticas - Alterações citogenéticas constitucionais
- Resultados de biópsias ou cirurgias anteriores relevantes	- Marcadores tumorais (β -hCG, α FP, LDH, estradiol, inibina) - Hipercalemia
- Tratamentos prévios (RT, QT ou fármacos que possam modificar a histologia do tumor)	- No caso de rotura da cápsula, especificar se ocorreu após a remoção intra-abdominal da peça
- Antecedentes (pessoais/familiares) de neoplasias	- Antecedentes de laqueação tubar
- Imunossupressão	

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em tumores não epiteliais do ovário.

Identificação dos produtos recebidos ovário (direito/esquerdo), trompa (direita/esquerda), útero, epiplon, biópsias peritoneais, implantes, gânglios linfáticos por localização

Localização do tumor ovário (direito/esquerdo), bilateral

Maior dimensão do tumor (cm)

Integridade da peça cápsula íntegra ou com rotura. Peça fragmentada

Envolvimento da superfície ovárica presente/não observada/não avaliável
Tipo histológico classificação da OMS (se misto especificar componentes)
Grau histológico (teratomas imaturos): grau 1, 2, 3; baixo/alto grau
Invasão linfovascular presente/não identificada
Extensão do tumor a outros órgãos e tecidos trompas, útero
Presença de implantes pélvicos/extrapélvicos
Gânglios linfáticos número de gânglios isolados e número de gânglios com metástases
Resultados de estudo imuno-histoquímico/molecular (quando aplicável)
Estadiamento pTNM/FIGO
Citologia referência ao exame citológico do lavado peritoneal/líquido ascítico (quando aplicável)

3 TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS GERMINATIVAS DO OVÁRIO

Os tumores malignos germinativos do ovário, representam aproximadamente 2,6% dos tumores malignos do ovário. São tumores que apresentam um pico de incidência cerca dos vinte anos (adolescentes/jovens adultas) e representam cerca de 70% das neoplasias do ovário, neste grupo etário.^{2,3,4}

Os principais tipos histológicos são os seguintes:¹

- ▣ Digerminomas
- ▣ Tumores do saco vitelino
- ▣ Carcinomas embrionários

- ▣ Teratomas imaturos e teratomas com componente somático maligno
- ▣ Tumores germinativos mistos

É de referir que nos teratomas imaturos deve ser feita a avaliação do grau de diferenciação visto que tal tem implicações no tratamento.

3.1 CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Os tumores germinativos do ovário apresentam-se frequentemente com dor e/ou massa abdominal. São habitualmente unilaterais, com exceção dos disgerminomas que em 15% dos casos são bilaterais.

Os marcadores tumorais alfa-fetoproteína, β -HCG e LDH são úteis no diagnóstico (numa mulher jovem com massa pélvica deve considerar-se esta hipótese diagnóstica e dosear estes marcadores), na monitorização da terapêutica e no seguimento. Os disgerminomas não produzem habitualmente alfa-fetoproteína.⁵

Os meios complementares de diagnóstico, tais como a ecografia pélvica, a TC AP, a RM pélvica e o Rx do tórax, são importantes meios auxiliares do diagnóstico.

O diagnóstico é feito por histologia, na altura da excisão cirúrgica.

O estadiamento é cirúrgico, segundo o sistema de estadiamento da FIGO, comum aos tumores epiteliais.⁶

A maioria dos tumores (70%) apresenta-se em estágio FIGO I.

3.2 CIRURGIA

A cirurgia, para além de ser fundamental para o tratamento destes tumores, permite ainda o diagnóstico definitivo e o estadiamento.

A abordagem cirúrgica é extrapolada dos tumores epiteliais mas tem em linha de conta que se trata de um tumor de apresentação em mulheres jovens, com interesse em preservar, se possível, a fertilidade. Por outro lado, em 70% dos casos a doença está confinada ao ovário e é habitualmente unilateral.

Abordagem cirúrgica inicial

- Laparotomia ou Laparoscopia - inspeção, colheita de líquido ascítico ou lavado peritoneal para exame citológico tumor-rectomia/anexectomia com exame extemporâneo intraoperatória → Se maligno cirurgia de estadiamento.
- A ressecção cirúrgica do tumor deve considerar a preservação da fertilidade (se indicada) e o estágio da doença.
- A salpingo-ooforectomia unilateral é o procedimento cirúrgico de ressecção tumoral mínimo e está indicada em mulheres jovens, com intenção de preservar a fertilidade, se o útero e o ovário contralateral não apresentarem alterações.
- Se a doença parecer limitada à pélvis devem efetuar-se biópsias ganglionares pélvicas e para-aórticas e peritoneais, incluindo as goteiras paracólicas, as paredes laterais, o fundo de saco posterior e o espaço vesicouterino. Deve realizar-se omentectomia infracólica.

A linfadenectomia completa não é necessária mas deve ser feita amostragem de gânglios pélvicos e para-aórticos, podendo ser considerada a abordagem unilateral nos tumores em estádios iniciais.⁷

A cirurgia laparoscópica pode ser realizada em casos selecionados e em centros com experiência.

Se na exploração cirúrgica for diagnosticada doença avançada deve ser realizada cirurgia de citorredução máxima. Os benefícios e riscos de manobras cirúrgicas agressivas devem ser sempre ponderados, tendo em conta a quimiossensibilidade destes tumores^{8,9}

3.3

TRATAMENTO SISTÊMICO

Trata-se de uma doença muito quimiossensível, tendo o uso da quimioterapia adjuvante contribuído para aumentar a taxa de cura desta doença (de 5 a 20% em 1970 para 75 a 100% aos 5 anos atualmente).

Têm indicação para quimioterapia adjuvante todos os doentes, exceto doentes com Disgerminoma estágio I e Teratoma Imaturo G1, estágio IA (nestes está recomendada vigilância).

A quimioterapia deve consistir em 3 ciclos de BEP (bleomicina, etoposido e cisplatina).^{10,11,12}

Alguns centros advogam a vigilância apenas, para todos os doentes estágio IA/IB. No entanto, esta estratégia é considerada experimental.

Nos estádios mais avançados (estádios II a IV) pode considerar-se a realização de 4 a 6 ciclos de quimioterapia de combinação baseada na Cisplatina. Tal como no estágio I o esquema mais utilizado é o BEP.^{10,12}

Bleomicina 30U, ev, D1, D8 e D15 Etoposido 100mg/m ² , ev, D1 a D5 Cisplatina 20mg/m ² , ev, D1 a D5	21/21 dias, 4 a 6 ciclos
--	-----------------------------

3.4

VIGILÂNCIA

A estratégia de seguimento dos tumores germinativos não é consensual. Não existem estudos publicados e as recomendações de seguimento emitidas por grupos de peritos, nomeadamente do NCCN e da *Society of Gynecologic Oncology* (SGO), baseiam-se, pelo menos parcialmente, nos tumores testiculares.^{13,14}

A probabilidade de recidiva é maior nos dois primeiros anos, razão pela qual se preconiza uma vigilância clínica, analítica (marcadores) e radiológica mais frequente neste período. No entanto, dado o risco de recidivas tardias, alguns peritos aconselham vigilância anual até um período de 10 anos.

Não havendo protocolos de vigilância definidos recomenda-se:

» **Até 2 anos após o diagnóstico:**

- ▣ Vigilância clínica e de marcadores com intervalos de 3 a 4 meses
- ▣ Os marcadores são relevantes, sobretudo, mas não exclusivamente, nos casos que apresentavam elevação na altura do diagnóstico

	beta-HCG	alfa-FP	LDH
Disgerminoma	+/-	-	+
Teratoma imaturo	-	-	-
Tumor do saco vitelino	-	+	-
Carcinoma embrionário	+	+	-
Coriocarcinoma	+	-	-

- ▣ Nos casos em que existia elevação dos marcadores tumorais na altura do diagnóstico, a avaliação radiológica de rotina, com RX do tórax e TC AP pode ser dispensada. Neste contexto, a avaliação radiológica está indicada se ocorrerem elevação dos marcadores tumorais, sintomas clínicos ou alterações no exame objetivo
- ▣ Nos casos em que não existia elevação inicial dos marcadores tumorais recomenda-se, avaliação radiológica a cada 6 meses nos primeiros 2 anos

» **Após 2 anos:**

- ▣ Posteriormente, a vigilância clínica deve ser efetuada com periodicidade anual
- ▣ A realização de marcadores tumorais e a avaliação radiológica de rotina não está indicada, devendo ser efetuada só em caso de suspeita clínica de recidiva tumoral

3.5

TRATAMENTO DA RECIDIVA

Cerca de 20% dos doentes apresentam recidivas, habitualmente nos primeiros 24 meses pós-terapêutica.

A definição da resistência/sensibilidade à platina tem em conta, tal como nos tumores epiteliais, o intervalo de tempo >ou <a 6 meses desde o final da quimioterapia.

Não há uma abordagem “standard” neste contexto.

Estes doentes devem ser referenciados para centro com experiência no tratamento desta patologia.

São considerados opções terapêuticas neste contexto os seguintes esquemas terapêuticos: VIP, VeIP, TIP, quimioterapia de alta dose com suporte hematopoiético ou inclusão em ensaio clínico.^{15,16}

VIP

Etoposido 75mg/m², ev, D1 a D5
Ifosfamida 1200mg/m², ev, D1 a D5
Cisplatina 20mg/m², ev, D1 a D5

21/21 dias

TIP

Paclitaxel 250mg/m², ev, D1
Ifosfamida 1200mg/m², ev, D1 a D5
Cisplatina 20mg, ev, D1 a D5

21/21 dias

VeIP

Vimblastina 0,15mg/m², ev, D1 e D2
Ifosfamida 1200mg/m², ev, D1 a D5
Cisplatina 20mg, ev, D1 a D5

21/21 dias
ou
28/28 dias

4 TUMORES DOS CORDÕES SEXUAIS E ESTROMA

Os tumores do estroma e dos cordões sexuais são constituídos por células da granulosa, células da teca, células de Sertoli, células de Leydig e fibroblastos do estroma ovárico, isoladamente ou em combinações entre si. Trata-se, portanto, de um grupo de tumores muito heterógeneo e cujo comportamento clínico é muito variável, mesmo dentro de cada grupo histológico.

Os tumores do estroma e dos cordões sexuais correspondem a cerca de 8% das neoplasias do ovário, quando considerados na globalidade, e são habitualmente diagnosticados em estádios iniciais.^{17,18}

Os principais tipos histológicos, malignos ou com potencial maligno, organizam-se da seguinte forma:

- Tumores de células da granulosa e estroma
 - » Grupo dos tumores de células da granulosa
 - > Tumor de células da granulosa juvenil
 - > Tumor de células da granulosa do adulto
 - » Grupo dos tecomas-fibromas
 - > Tecoma (luteinizado, mitoticamente ativo)
 - > Fibroma (celular, mitoticamente ativo)
 - > Fibrossarcoma
 - > Não classificável
- Tumores de células de Sertoli e estroma
 - » Tumores de células de Sertoli-Leydig
 - » Tumores de células de Sertoli
- Tumores dos cordões sexuais e estroma mistos e não classificáveis
 - » Tumor dos cordões sexuais com túbulos anelares
 - » Ginandroblastoma
 - » Não classificável

■ Tumores de células esteroides malignos

É de referir que em alguns destes grupos, e em particular nos tumores de células de Sertoli-Leydig é importante avaliar o grau de diferenciação, assim como a presença de elementos heterólogos, visto que tal tem implicação terapêutica.

4.1 TUMORES DE CÉLULAS DA GRANULOSA

São os mais frequentes dos tumores do estroma e dos cordões sexuais. Dividem-se em 2 tipos: tipo adulto (95%) e tipo juvenil (5%).

O tumor de células da granulosa, tipo adulto, tem um pico de incidência aos 50 anos, apresenta-se habitualmente como uma massa anexial volumosa unilateral e associa-se em 70% dos casos a uma síndrome de hiperestrogenismo (com aumento do estradiol sérico que pode ser usado como marcador tumoral), com hemorragia vaginal no contexto de hiperplasia endometrial ou mesmo adenocarcinoma do endométrio.¹⁹

Outros marcadores séricos, como a inibina (não é específica desta doença) e a substância inibitória mulleriana (ainda considerada investigacional), não devem ser doseados por rotina.²⁰

Noventa por cento dos casos apresentam-se em estágio precoce.

São habitualmente tumores indolentes com recidivas tardias o que pressupõe uma vigilância prolongada.^{21,22} Não existem protocolos de seguimento bem definidos.

Recomendamos vigilância clínica cada 3 a 4 meses durante os 2 primeiros anos, semestralmente até aos 5 anos e posteriormente anual. A monitorização dos níveis séricos do estradiol pode ter utilidade (em casos de neoplasias secretoras de estradiol).

Não existem dados que suportem a realização de exames radiológicos de rotina, como tal, aconselhamos a sua realização só em caso de suspeita de recidiva.

4.2

TUMORES DE CÉLULAS DE SERTOLI-LEYDIG

São tumores que surgem em mulheres jovens (20-30 anos).

Produzem com frequência androgêneos, razão pela qual podem acompanhar-se de sinais de virilização (50%). São em 98% dos casos unilaterais e apresentam-se habitualmente em estádios precoces.²³

A recidiva, quando ocorre, é habitualmente precoce.

Recomendamos vigilância clínica cada 3 a 4 meses durante os 2 primeiros anos, semestralmente até aos 5 anos. A monitorização dos níveis séricos da testosterona pode ter utilidade bem como da alfa-fetoproteína, se inicialmente elevada.

Não existem dados que suportem a realização de exames radiológicos de rotina, como tal, aconselhamos a sua realização só em caso de suspeita de recidiva.

4.3

ESTADIAMENTO

O estadiamento dos tumores do estroma e cordões sexuais malignos é cirúrgico segundo a classificação FIGO, tal como as outras neoplasias do ovário.

4.4

TERAPÊUTICA

A cirurgia deve consistir numa histerectomia total e anexectomia bilateral. Em casos selecionados, de tumores no estágio IA a IC e numa mulher que deseja preservar a fertilidade, pode considerar-se cirurgia conservadora.²⁴

Um estudo retrospectivo recente demonstra que a linfadenectomia não aumenta a sobrevivência total nem a sobrevivência livre de recidiva e, como tal, não deve ser efetuada por rotina. A linfadenectomia pode ser necessária em casos em que existam adenopatias palpáveis.

A quimioterapia adjuvante deve ser considerada nos estádios I de alto risco (estádios IC, tumores com rotura, tumores de células de Sertoli-Leydig pouco diferenciados ou com elementos heterólogos) e nos estádios II a IV.

Os esquemas de quimioterapia sugeridos incluem a associação BEP e a associação carboplatina e paclitaxel.^{25,26}

A radioterapia não tem indicação em contexto adjuvante, após ressecção RO e estadiamento completo.²⁷

O tratamento das recidivas deve ser efetuado em centro com experiência no tratamento destes tumores.

Nas recidivas locais de tumores de células da granulosa deve considerar-se a ressecção cirúrgica e/ou a radioterapia.²⁸

A quimioterapia está indicada na doença metastizada sistémica e deve ser considerada nas recidivas locais não passíveis de ressecção cirúrgica ou após uma ressecção cirúrgica subótima. As opções de esquemas de quimioterapia dependem do intervalo livre de platina, sendo de considerar BEP, Taxanos em monoterapia (paclitaxel ou docetaxel), carboplatina/paclitaxel e hormonoterapia (tamoxifeno ou inibidores da aromatase).^{29,30}

BIBLIOGRAFIA

1. Serov SF, Scully RE, Sobin JL. Histological Typing of ovarian tumours: International Histological classification of Tumours, World Health Organization Geneva 1973.
2. Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, *et al.* Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2000;95:128.
3. Zalel Y, Piura B, Elchalal U, *et al.* Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;55:1.
4. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, *et al.* Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol* 2006;107:1075.
5. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008;34:427.
6. Berek JS. Epithelial ovarian cancer. In: *Practical Gynecologic Oncology*, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.

7. Principles and Practices of Gynecologic Oncology: Maurie Markman MD, Marcus E Randall MD, Richard R Barakat MD, 2009.
8. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, *et al*. Outcome and prognostic factors in factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 2005;96:784.
9. Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, *et al*. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 years' experience of 129 patients. *Obstet Gynecol* 1995;86:367.
10. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, *et al*. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8:715.
11. Dimopoulos MA, Papadopoulou M, Andreopoulou E, *et al*. Favorable outcome of ovarian germ cell malignancies treated with cisplatin or carboplatin-based chemotherapy: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1998;70:70.
12. Culine S, Lhomme C, Kattan J, *et al*. Cisplatin-based chemotherapy in the management of germ cell tumors of the ovary: The Institut Gustave Roussy Experience. *Gynecol Oncol* 1997;64:160.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines.
14. Salani R, Backes FJ, Fung MF, *et al*. Post treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466.
15. Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, *et al*. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2000;95:128.
16. Lu KH, Gershenson DM. Update on the management of ovarian germ cell tumors. *J Reprod Med* 2005;50:417.
17. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* 2005;18 Suppl 2:S81.
18. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol* 2005;97:519.
19. Boyce EA, Costaggini I, Vitonis A, *et al*. The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2009;115:221.
20. Mom Ch, Engelen Mj, Willemsse PH, *et al*. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007;105:365.
21. Schumer St, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180.
22. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;56:338.
23. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985;9:543.
24. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;55:S62.
25. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;72:131.
26. Gershenson DM, Morris M, Burke TW, *et al*. Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with combination of bleomycin, etoposide and cisplatin. *Obstet Gynecol* 1996;87:527.
27. Malmström H, Håberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994;52:50.
28. Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ, *et al*. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999;73:35.
29. Brown J, Shvartsman Hs, Deavers Mt, *et al*. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3517.
30. Uygun K, Aydinler A, Saip P, *et al*. Clinical Parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 2003;88:400.

5

CANCRO EPITELIAL DA TROMPA DE FALÓPIO

1 INTRODUÇÃO

O cancro da trompa é raro, representando cerca de 0,3% do cancro ginecológico. No entanto, a sua frequência está provavelmente infra estimada porque os carcinomas que envolvem o ovário e a trompa são geralmente classificados como ováricos. Verifica-se grande variação na idade de diagnóstico (14-87 anos), sendo mais frequente na pós-menopausa. As mulheres com cancro da trompa podem apresentar sintomatologia sugestiva como hidrorreia associada ou não a metrorragia e dor pélvica tipo cólica, mas um diagnóstico de suspeição pré-operatório é realizado em menos de 5% dos casos. A citologia cervicovaginal pode ser positiva, mas não é específica. Os carcinomas constituem a maioria dos tumores da trompa, pelo que apenas estes serão abordados neste consenso.

2 PATOLOGIA

O carcinoma primário da trompa é tipicamente definido por critérios que incluem:¹

- Evidência de origem do tumor na mucosa sob a forma de carcinoma intraepitelial
- Ausência de carcinoma endometrial coexistente, do mesmo tipo histológico
- Envolvimento do parênquima ovárico em menor extensão do que na trompa

Quando os tumores são avançados, podem envolver extensamente o ovário e a trompa, não sendo possível determinar a sua origem, usando-se nestes casos a designação “tubo-ovárica”. Estudos recentes indicam que a maioria dos tumores ováricos e do peritoneu, particularmente os serosos, têm origem na trompa. Nos casos de doença difusa, com envolvimento superficial do ovário e presença de carcinoma seroso intraepitelial na trompa, o carcinoma deve ser considerado como primário da trompa.

A classificação histológica dos carcinomas da trompa, segundo a OMS,² é a seguinte:

- Adenocarcinoma seroso
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma endometriode
- Adenocarcinoma células claras
- Carcinoma de células de transição
- Carcinoma epidermoide
- Carcinoma indiferenciado

Os carcinomas da trompa podem apresentar-se de duas formas:

- Tumor com origem nas fímbrias, que se estende rapidamente à superfície do ovário e do peritoneu
- Tumor limitado à trompa, levando à sua expansão e progredindo com invasão da muscular

A primeira forma é a mais frequente e tem pior prognóstico. Por este motivo deve ser realizado um exame anatomopatológico pormenorizado das fímbrias, com inclusão total destas estruturas.

Alguns autores propõem que a profundidade de invasão, assim como a localização nas fímbrias, seja incluída no estadiamento FIGO. Quanto ao grau de diferenciação não está estabelecido um sistema de graduação específico dos carcinomas da trompa, recomendando-se a classificação em bem, moderadamente e pouco diferenciados, à semelhança dos carcinomas do ovário e do endométrio.

A lesão precursora do adenocarcinoma seroso é o carcinoma seroso intraepitelial (ou carcinoma seroso *in situ*). As lesões que precedem o carcinoma seroso intraepitelial, como a “assinatura p53” e as lesões serosas intraepiteliais, não são ainda consensualmente recomendadas para uso clínico-diagnóstico.³

2.1 TUMORES DA TROMPA ASSOCIADOS AOS GENES BRCA

As mulheres com mutações dos genes *BRCA* têm risco aumentado de desenvolver carcinomas da trompa, semelhante ou até maior do que carcinomas do ovário. A frequência de carcinomas tubares em peças de salpingectomia em mulheres com mutações do *BRCA1* ou *2* é variável (5-38%). Desenvolvem-se predominantemente nas fímbrias e associam-se às lesões precursoras anteriormente referidas.

2.2

PROTOCOLOS DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Informação clínica relevante que deve ser referida na requisição de exame anatomopatológico de carcinomas da trompa de Falópio.

Informação geral para peças cirúrgicas	Informação para peças com carcinomas da trompa
- Identificação órgão/local de todos os produtos enviados	- História obstétrica
- Técnica de colheita/procedimento - Cirurgia profilática	- Antecedentes pessoais ou familiares de carcinomas do ovário ou da mama - Mutações do <i>BRCA1/2</i>
- História clínica relevante - Marcadores tumorais	- Antecedentes de laqueação tubar
- Resultados de biópsias ou cirurgias anteriores relevantes	
- Tratamentos prévios (RT, QT ou fármacos que possam modificar a histologia do tumor)	
- Antecedentes (pessoais/familiares) de neoplasias	
- Imunossupressão	

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em carcinomas da trompa de Falópio.

Identificação dos produtos recebidos ovário (direito/esquerdo), trompa (direita/esquerda), útero, epíplon, peritoneu, gânglios linfáticos por localização

Localização do tumor trompa direita/esquerda, bilateral. Região da trompa (fímbrias, ampola, infundíbulo, istmo)

Maior dimensão do tumor (cm)

Integridade da superfície serosa íntegra, com aderências ou rotura

Tipo histológico classificação da OMS

Grau histológico bem, moderadamente ou pouco diferenciado

Invasão linfovascular presente/não identificada

Extensão do tumor invasão da parede tubária (extensão), invasão da serosa, extensão a outros órgãos (ovário, útero) e tecidos (peritoneu)

Alterações adicionais lesões precursoras

Resultados de estudo imuno-histoquímico/molecular (quando aplicável)

Estadiamento pTNM/FIGO

3 DIAGNÓSTICO

A metodologia diagnóstica é sobreponível à utilizada na avaliação do cancro epitelial do ovário.

4 ESTADIAMENTO

A classificação do carcinoma da trompa faz-se segundo os critérios da FIGO.⁴

ESTADIAMENTO FIGO 2006

Estádio I – Tumor limitado à(s) trompa(s) de Falópio

IA	Tumor limitado a uma das trompas, sem invasão da serosa e sem ascite
IB	Tumor limitado a ambas as trompas, sem invasão da serosa e sem ascite
IC	Tumor limitado a uma ou ambas as trompas com invasão da serosa, ou presença de células malignas no líquido ascítico ou lavado peritoneal

Estádio II – O tumor envolve uma ou ambas as trompas com extensão pélvica

IIA	Extensão e/ou metástases no útero ou no ovário
IIB	Extensão e/ou metástases noutras estruturas pélvicas
IIC	Extensão e/ou metástases no útero ou no ovário e/ou outras estruturas pélvicas, presença de células malignas no líquido ascítico ou lavado peritoneal

Estádio III – O tumor envolve uma ou ambas as trompas com implantes peritoneais fora da pelve

IIIA	Metástases peritoneais microscópicas fora da pelve
IIIB	Metástases peritoneais macroscópicas fora da pelve, menores ou iguais a 2cm de maior dimensão
IIIC	Metástases peritoneais macroscópicas fora da pelve, maiores que 2cm de maior dimensão, e/ou metástases nos gânglios regionais, incluindo os inguinais

Estádio IV – Metástases à distância

Inclui as metástases intra-hepáticas e as metástases extraperitoneais, tais como o derrame pleural positivo para células malignas, as metástases pulmonares e as ósseas.

5 TRATAMENTO

A abordagem terapêutica do carcinoma da trompa é semelhante à recomendada para o ovário, nomeadamente em relação a aspetos gerais do tratamento, protocolo de tratamento primário, utilização de radioterapia e hormonoterapia e terapêutica da recidiva. Mantém-se a regra da abordagem cirúrgica inicial, mais eficaz já que frequentemente são estádios mais precoces. A metodologia de abordagem cirúrgica é a mesma, mantendo-se o objetivo de máximo esforço cirúrgico e ausência de doença residual.

A segurança da cirurgia conservadora na terapêutica dos estádios precoces em doentes jovens com desejo de preservar fertilidade, não está avaliada.

O protocolo do tratamento adjuvante é semelhante ao preconizado para o cancro epitelial do ovário.

BIBLIOGRAFIA

1. Crum CP, Amarosa EJ. The Fallopian Tube and Broad Ligament. *In: Diagnostic gynecologic and obstetric pathology* [Crum CP, Lee KR, Nucci MR, eds.]. Philadelphia, USA: Saunders; 2011.
2. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2003.
3. Clarke BA, Crum CP, Nucci MR, Oliva E, Cooper K. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Fallopian Tube. College of American Pathologists; 2012.
4. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the fallopian tube: FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov;95(Suppl 1):S145-160.



6

CARCINOMA DA VAGINA

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma da vagina é uma entidade rara, representando 1 a 2% dos tumores malignos ginecológicos, sendo necessária para o seu diagnóstico a exclusão de neoplasias primitivas de outros órgãos, nomeadamente colo uterino, vulva, endométrio, colo-retal e bexiga.¹

É mais frequente no 1/3 superior da parede posterior da vagina.¹

O fator de prognóstico mais importante é o estágio clínico que reflete a profundidade de invasão.²

A metastização linfática faz-se para os gânglios pélvicos, inguinais ou ambos, dependendo da localização do tumor.^{1,2}

2 DIAGNÓSTICO¹

- ⌘ Exame clínico e ginecológico (com citologia cervical se exequível)
- ⌘ Diagnóstico histológico da lesão
- ⌘ Citologia aspirativa de gânglios inguinais palpáveis
- ⌘ Exames laboratoriais de rotina
- ⌘ Radiografia do tórax
- ⌘ Ressonância magnética (RM) pélvica - com indicação de estadiamento, incluindo sequência em T2 axial até aos hilos renais
- ⌘ Cistoscopia quando há suspeita de invasão vesical e RM pélvica inconclusiva
- ⌘ Rectossigmoidoscopia quando há suspeita de invasão do reto e RM pélvica inconclusiva

3 ESTADIAMENTO FIGO 1961²

Estádio 0 - Carcinoma *in situ*

Estádio I - Tumor confinado à vagina

Estádio II - Tumor invade tecidos paravaginais, mas não a parede pélvica

Estádio III - Tumor estende-se à parede pélvica

Estádio IV - Tumor invade a mucosa do reto ou da bexiga e/ou estende-se para além da pelve e/ou metástases à distância

IVA - Tumor invade a mucosa do reto ou da bexiga e/ou estende-se para além da pelve

IVB - Metástases à distância

4 HISTOLOGIA

O tipo histológico mais frequente é o carcinoma pavimento-celular (80 a 90% dos casos), seguido do adenocarcinoma.³

É da maior importância, para a interpretação das biópsias e peças cirúrgicas que sejam fornecidos à anatomia patológica todos os elementos relevantes da história clínica.

O relatório anatomopatológico tem de conter os elementos indispensáveis para estabelecer o diagnóstico e prognóstico da doença.

4.1 PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Informação clínica relevante que deve ser referida na requisição de exame anatomopatológico de tumores da vagina.

Informação geral para peças cirúrgicas	Informação para peças com tumores da vagina
- Identificação órgão/local de todos os produtos enviados	- Resultados de citologia cervicovaginal
- Técnica de colheita/procedimento	- Resultados dos testes de HPV
- História clínica relevante - Marcadores tumorais	- História obstétrica
- Resultados de biópsias ou cirurgias anteriores relevantes	- DIU, toma de hormonas exógenas (tipo e duração) ou outros tratamentos hormonais
- Tratamentos prévios (RT, QT ou fármacos que possam modificar a histologia do tumor)	- Classificação colposcópica (especificar nomenclatura)
- Antecedentes (pessoais/familiares) de neoplasias	- Resultados de biópsias/conização/histerectomia prévia
- Imunossupressão	- Orientação/referenciação da peça

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em carcinomas da vagina.

Identificação dos produtos recebidos segmento de vagina, vagina, útero, reto, bexiga, gânglios linfáticos por localização

Localização do tumor terço proximal/médio/distal, anterior/posterior/circunferencial

Maior dimensão do tumor (cm)

Tipo histológico classificação da OMS

Grau histológico bem, moderadamente ou pouco diferenciado

Extensão da invasão limitado à vagina. Extensão aos tecidos paravaginais/parede, pélvica/mucosa, vesical ou intestinal

Invasão linfovascular presente/não identificada

Margens cirúrgicas sem tumor/com tumor

Distância do tumor da margem mais próxima (mm)

Gânglios linfáticos número de gânglios isolados e número de gânglios com metástases discriminados por localização

Alterações adicionais VAIN1/2/3. Adenocarcinoma *in situ*. Adenose. Distâncias das lesões precursoras das margens

Resultados de estudo imuno-histoquímico/molecular (quando aplicável)

Estadiamento pTNM/FIGO

5 TRATAMENTO

A Radioterapia é o tratamento preferencial para a maioria dos carcinomas da vagina.⁴⁻⁸ Embora não haja evidência científica para a utilidade da quimiorradioterapia, esta possibilidade pode ser considerada por extrapolação do tratamento dos carcinomas do colo do útero.⁴⁻⁸

A cirurgia tem um papel limitado, mas é o tratamento de eleição nas lesões iniciais, bem como no carcinoma verrucoso.^{1,2}

Estádio I

Lesões com espessura tumoral ≤ 5 mm

- ⌘ Excisão local alargada, seguida de braquiterapia se margens cirúrgicas com tumor
- ⌘ Braquiterapia em doentes com risco cirúrgico ou doença multifocal

Lesões com espessura tumoral > 5 mm

- ⌘ Histerovaginectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral (lesões do 2/3 superiores da vagina)
- ⌘ Braquiterapia em doentes com risco cirúrgico ou doença multifocal
- ⌘ Vulvovaginectomia radical e linfadenectomia inguinofemoral bilateral (lesões do 1/3 inferiores da vagina)

Estádio II e III

- ⌘ Quimiorradioterapia $\pm$ Braquiterapia

Estádio IVA

- ⌘ Quimiorradioterapia
- ⌘ Cirurgia exenterativa

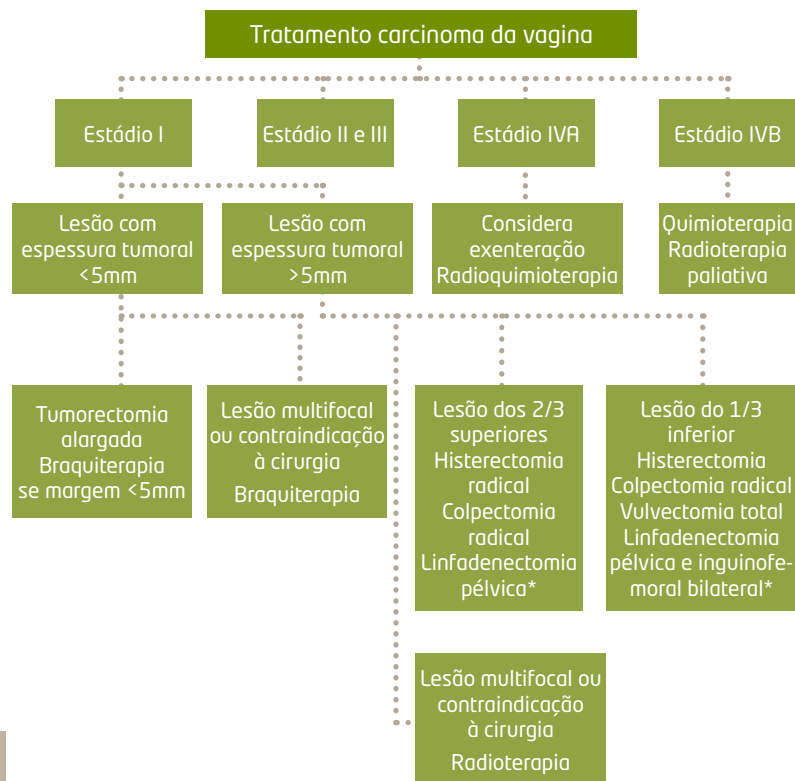
Estádio IVB

- ⌘ Quimioterapia
- ⌘ Radioterapia paliativa

Terapêutica adjuvante

- ⌘ Margens cirúrgicas < 5 mm: radioterapia
- ⌘ Margens cirúrgicas positivas e/ou gânglios linfáticos metastáticos: quimiorradioterapia

FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO



***Tratamento adjuvante:** margens positivas e/ou Π^+ → radioquimioterapia

6 SEGUIMENTO

Consulta de ginecologia oncológica:

- 1º ano: 4/4 meses e citologia anual
- 2º ano: 6/6 meses e citologia anual
- 3º ao 5º ano: anual com citologia
- >5º ano: alta

Os exames complementares de diagnóstico devem ser realizados em função da sintomatologia e do exame clínico da doente.

BIBLIOGRAFIA

1. Jonathan S. Berek and Neville F. Hacker. Practical Gynecologic Oncology. 5th edition, Leppincot Williams & Wilkins, 2009.
2. N.F. Hacker *et al.* Cancer of the vagina. Int J Gynecol and Obstet, 2012, S97-S99.
3. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2003.
4. Blanchard P, Monnier L, *et al.* Low-Dose-Rate Definitive Brachytherapy for High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia; Gustave Roussy Institute, Villejuif, France; The Oncologist 2011; 16:182-188; January 24, 2011.
5. Crevoisier R, Sanfilippo N. Exclusive Radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina; Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France, Radiotherapy and Oncology 85 362-370;2007.
6. Lian J, Dundas G. Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: An Institutional Experience; Cross Cancer Institute and University of Alberta, Edmonton Canada; Gynecologic Oncology 111, 298-306;2008.
7. Frank S, Jhingran A, *et al.* Definitive Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Vagina; The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol.62, nº1, pp 138-147;2005.
8. Eric C. Hansen and Marck Roach II. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology.

7

CÂNCRO DA VULVA

1 INTRODUÇÃO

O cancro da vulva é uma neoplasia rara, representando 4% de todos os câncros ginecológicos, pelo que deve ser referenciado para centros oncológicos com equipas multidisciplinares. No nosso país, para o ano de 2005, o Registo Oncológico Nacional documentou uma taxa de incidência padronizada para a população europeia de 0,95 novos casos de cancro da vulva por 100 mil mulheres e por ano. Nas últimas décadas, a mortalidade por cancro da vulva tem permanecido estável a nível internacional, com taxas próximas dos 0,5 óbitos por 100 mil mulheres por ano.¹

Esta neoplasia é mais frequente nas mulheres pós-menopáusicas, apresentando um pico de incidência por volta dos 65-70 anos. Atualmente, verifica-se um aumento do número de casos em mulheres jovens, rondando 7% os tumores invasivos diagnosticados em mulheres com menos de 40 anos.² É reforçada a noção de que qualquer lesão vulvar de diagnóstico incerto exige uma biópsia.

A extensão local da neoplasia interessa os órgãos adjacentes (vagina, uretra e ânus). A disseminação linfática para os gânglios inguinais é precoce, seguindo-se a colonização dos gânglios femorais e pélvicos.³ A disseminação hematogénia é rara e tardia. A dimensão do tumor e a profundidade da invasão do estroma são os principais fatores de risco para a metastização ganglionar. O estado ganglionar constitui o fator de prognóstico mais significativo.⁴ Existe, ainda, uma correlação linear direta entre o número de gânglios invadidos, tamanho dos focos invasivos, sua extensão ao tecido peri-ganglionar e o prognóstico da doença.^{5,6}

O carcinoma da vulva pode ser curável quando diagnosticado num estágio precoce (I e II da FIGO), com taxas de sobrevivência corrigida aos 5 anos superiores a 90% que, contudo, caem para 40% na doença localmente avançada.²

2 ETIOPATOGENIA

Estão identificadas duas vias etiopatogénicas distintas na carcinogénese do epitélio vulvar.^{7,8} Uma relaciona-se com as infeções por HPV (vírus do papiloma humano) oncogénicos que são responsáveis por aproximadamente 40% dos cancros da vulva. Os tumores são do tipo basaloide ou condilomatoso e coexistem com lesões de VIN do tipo usual. Tipicamente, as mulheres encontram-se na 5ª ou 6ª década da vida e apresentam fatores de risco como consumo de tabaco, imunodepressão e antecedentes de outras IST (infeções sexualmente transmissíveis).

Os cancros da vulva independentes do HPV são geralmente do tipo queratinizante, surgem em mulheres mais idosas, frequentemente com antecedentes de inflamação vulvar crónica, coexistem com dermatoses vulvares (líquen escleroso ou hiperplasia epidermoide) e a mutação do gene supressor tumoral P53 é frequente.

3 PATOLOGIA

Aproximadamente 90% dos tumores são carcinomas epidermóides, também designados espinho-celulares, pavimento-celulares ou malpighianos. Subdividem-se em vários subtipos histológicos distintos: queratinizante, não-queratinizante, basaloide, condilomatoso, verrucoso e outros mais raros.⁹ O seu aspeto macroscópico varia entre uma placa sobrelevada branca ou avermelhada, até uma lesão exofítica ou ulcerada.

Outros tipos histológicos menos comuns compreendem: melanoma, adenocarcinoma, carcinoma basocelular, sarcomas e outros muito raros.

3.1 PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Informação clínica relevante que deve ser referida na requisição de exame anatomopatológico de tumores da vulva.

Informação geral para peças cirúrgicas	Informação para peças com tumores da vulva
- Identificação órgão/local de todos os produtos enviados	- Resultados dos testes de HPV
- Técnica de colheita/procedimento	- Líquen (especificar)
- História clínica relevante - Marcadores tumorais	- Doença de Paget
- Resultados de biópsias ou cirurgias anteriores relevantes	- Descrição clínica das lesões vulvares/vulvosopia
- Tratamentos prévios (RT, QT ou fármacos que possam modificar a histologia do tumor)	- Lesões perineais e anais concomitantes
- Antecedentes (pessoais/familiares) de neoplasias	- OBRIGATÓRIO - Orientação/referenciação da peça especialmente das margens vaginal e uretral
- Imunossupressão	

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em carcinomas da vulva.

Identificação dos produtos recebidos	vulva, gânglios linfáticos por localização
Localização do tumor	
Dimensão do tumor	(cm)
Tipo histológico	classificação da OMS
Grau histológico	bem, moderadamente ou pouco diferenciado

Profundidade da invasão (mm)
Invasão linfovascular presente/não identificada
Margens cirúrgicas sem tumor/com tumor
Distância do tumor das margens (mm)
Gânglios linfáticos número de gânglios isolados e número de gânglios com metástases discriminados por localização. Tamanho das metástases (< ou ≥5mm). Invasão extracapsular. Gânglios ulcerados
Alterações adicionais VIN1/2/3. VIN diferenciado. Distâncias das lesões precursoras das margens mais próximas. Líquen e hiperplasia epidermoide
Resultados de exames imuno-histoquímicos/moleculares (quando aplicável)
Estadiamento: pTNM/FIGO

4 DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO TUMORAL

- ❑ História clínica completa. O prurido vulvar crónico ou uma tumoração vulvar constituem o motivo de consulta mais frequente
- ❑ Exame ginecológico (também para exclusão de neoplasia do colo do útero e vagina). Através da inspeção e palpação deverão ser anotados a localização, macroscopia, dimensões e locais de invasão do tumor. As regiões inguinais são cuidadosamente examinadas
- ❑ Diagnóstico histológico com biópsia incisional ou, preferencialmente, excisional e profunda em lesões pequenas <1cm, com registo rigoroso da topografia da lesão
- ❑ Ecografia inguinal complementada por citopunção de qualquer gânglio suspeito
- ❑ Exames laboratoriais de rotina e radiografia do tórax

Nos tumores clinicamente avançados:

- ❑ RM pélvica: útil na suspeita clínica de infiltração da bexiga, uretra, ânus, tecidos moles adjacentes e osso
- ❑ TAC abdominopélvica: se adenomegalias inguinais ou suspeita de envolvimento abdominal
- ❑ TAC torácica: na presença de doença abdominal ou suspeita de envolvimento pleuropulmonar
- ❑ Ponderar, em casos selecionados, a realização de PET/CT com FDG-F18, para avaliação da doença locoregional e à distância
- ❑ Cistoscopia (opcional): tumor junto à uretra*
- ❑ Retossigmoidoscopia (opcional): tumor junto ao ânus*

*A invasão da mucosa vesical ou retal deve ser confirmada por biópsia.

ESTADIAMENTO

O estadiamento do cancro da vulva é cirúrgico, conforme os critérios da FIGO 2009.¹⁰

O cancro da vulva dissemina-se por extensão local, embolização linfática e disseminação hematogénia.

A vulva possui uma rede linfática exuberante, pelo que a invasão linfática regional é comum mesmo para pequenos carcinomas. Primeiro são invadidos os gânglios inguinais superficiais (6 a 10 gânglios), depois os femorais (2 a 4 gânglios), seguindo-se a metastização dos gânglios pélvicos. Regra geral, não há invasão dos gânglios pélvicos sem invasão dos inguinofemorais.

A metastização hematogénia é rara e tardia e interessa preferencialmente os pulmões, fígado e osso.

CLASSIFICAÇÃO FIGO, 2009

Estádio	Características tumorais
I	Tumor confinado à vulva
IA	Lesões ≤ 2 cm confinadas à vulva ou ao períneo e com invasão do estroma ≤ 1 mm, com gânglios negativos
IB	Lesões confinadas à vulva ou ao períneo > 2 cm ou de qualquer tamanho com invasão do estroma > 1 mm, com gânglios negativos
II	Tumor de qualquer tamanho com extensão às estruturas perineais adjacentes (1/3 inferior da uretra, 1/3 inferior da vagina ou ânus), com gânglios negativos
III	Tumor de qualquer tamanho com ou sem extensão às estruturas perineais adjacentes (1/3 inferior da uretra, 1/3 inferior da vagina ou ânus), com gânglios inguinais positivos
IIIA	1-2 metástases ganglionares, todas < 5 mm 1-2 metástases ganglionares, uma ≥ 5 mm
IIIB	Três ou mais metástases ganglionares, todas < 5 mm Duas ou mais metástases ganglionares ≥ 5 mm
IIIC	Metástases ganglionares com extensão extracapsular
IV	Tumor invade estruturas regionais (2/3 superiores da uretra, 2/3 superiores da vagina) ou à distância
IVA	Tumor atinge qualquer uma das seguintes estruturas: Mucosa vaginal e/ou uretral superior, mucosa vesical, mucosa retal ou ossos pélvicos Gânglios inguinais fixos ou ulcerados
IVB	Qualquer metastatização à distância, incluindo gânglios linfáticos pélvicos

5 TRATAMENTO

O tratamento atual do cancro da vulva deve ser individualizado, tomando em consideração a idade e comorbilidades da doente bem como a localização e extensão das lesões, com o objetivo de preservar a integridade anatômica e funcional da vulva e reduzir a morbilidade da terapêutica, mas sem comprometer a sobrevivência.^{11,12}

O tratamento do carcinoma da vulva é preferencialmente cirúrgico, complementado ou não por radioterapia.

Está indicada cirurgia conservadora (excisão local alargada do tumor, que implica a extensão até à fáscia perineal, com margens cirúrgicas amplas livres de neoplasia) com incisões separadas (para a vulvotomia e para as linfadenectomias inguinais). A cirurgia reconstrutiva imediata oferece melhores resultados. A linfadenectomia inguinais unilateral é considerada adequada quando 6 ou mais gânglios linfáticos são excisados.

Nos estádios iniciais I e II da FIGO (T < 4 cm e N0), deve proceder-se à identificação e excisão do/s gânglio/s sentinela o que reduz, significativamente, a morbilidade cirúrgica.¹³ Para os tumores localmente avançados, a redução tumoral obtida pela radioquimioterapia ou radioterapia isolada (se quimioterapia contraindicada), em regime neoadjuvante, permite uma cirurgia menos mutiladora.¹⁴⁻¹⁶ Bons resultados foram também documentados com a quimioterapia neoadjuvante.^{17,18}

As modalidades terapêuticas a seguir apresentadas dizem respeito aos carcinomas epidermóides.

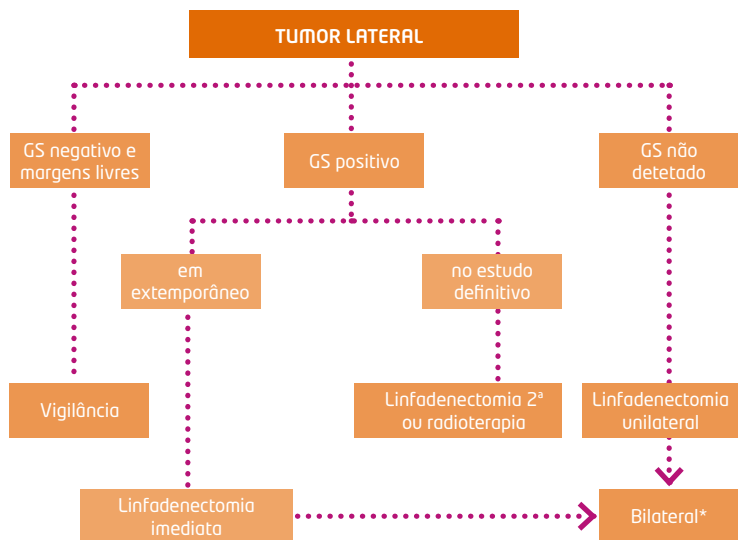
5.1 TRATAMENTO PRIMÁRIO

Estádio IA

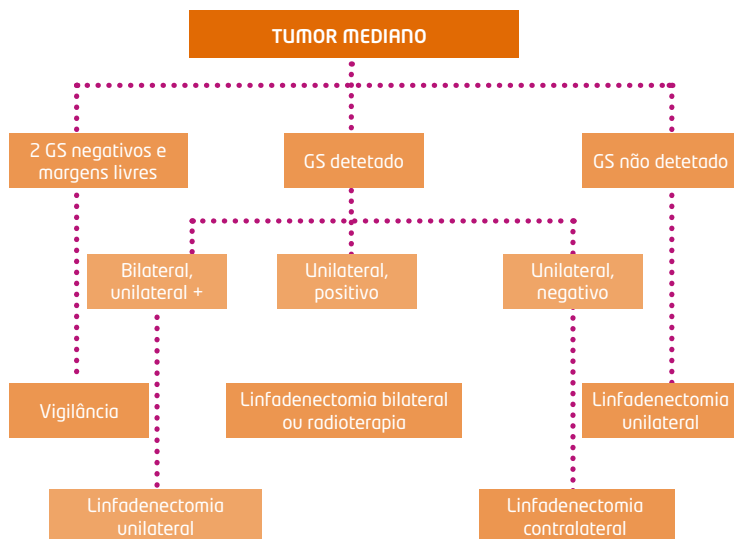
- Excisão local alargada com margens cirúrgicas livres de tumor de pelo menos 1cm. A linfadenectomia não é necessária

Estádio IB

- Excisão local alargada com extensão à fáscia perineal (excisão local radical) e com margens cirúrgicas livres de tumor de pelo menos 1cm
- Identificação e excisão do/s gânglio/s sentinela nos T < 4 cm N0



*Quando um gânglio metastático superior ou igual a 5mm ou mais do que um gânglio metastático



Nota: Os serviços que não disponham da técnica do gânglio sentinela devem enviar a doente a centros de referência

■ Tumores unilaterais >4cm (a mais de 1cm da linha média) procede-se à linfadenectomia inguiofemoral unilateral homolateral. Na presença de gânglios invadidos é necessária a linfadenectomia contralateral* ou, em alternativa, a radioterapia dirigida a essa região inguinal, para evitar 2ª cirurgia

■ Nos tumores multifocais ou nos desenvolvidos na linha média (clítoris, fúrcula) ou a 1cm desta linha, a linfadenectomia deverá ser bilateral

*Quando um gânglio metastático superior ou igual a 5mm ou mais do que um gânglio metastático

Estádio II

■ Se a avaliação pré-operatória pressupuser margens cirúrgicas livres de tumor ≥ 1 cm: excisão local radical com linfadenectomia inguiofemoral bilateral ou GS nos T < 4cm

■ Quando seja impossível obter margens cirúrgicas adequadas existem três estratégias terapêuticas a escolher em função da doente (terapêutica individualizada):

i. Radioquimioterapia concomitante (preferível)**

ii. Radioterapia isolada

iii. Quimioterapia neoadjuvante (não é consensual)

Estas três modalidades terapêuticas são, geralmente, seguidas por cirurgia (excisão radical das lesões residuais). Como alternativa, prosseguir a radioterapia se cirurgia inexistente.

É recomendada a não realização da linfadenectomia inguiofemoral se as regiões inguinais tiverem sido previamente irradiadas.

Estádio III

Quando o tumor é julgado ressecável, sem compromisso dos esfíncteres uretral ou anal:

■ Excisão local radical com margens cirúrgicas livres de tumor ≥ 1 cm

Na presença de adenomegalias inguinofemorais consideradas ressecáveis:

- ❑ Linfadenectomia inguinofemoral bilateral

Doença não adequadamente ressecável por invasão da uretra, vagina ou ânus (considerar excisão prévia apenas de gânglios linfáticos metastáticos volumosos, móveis e/ou não ulcerados):

- ❑ Radioquimioterapia^{14,15**} seguida por cirurgia ou, em alternativa, prosseguir a radioterapia se cirurgia não exequível
- ❑ Radioterapia exclusiva.¹⁶ Em ♀ com mau estado geral ou quando a radioquimioterapia e a cirurgia não são exequíveis ou são contraindicadas
- ❑ Quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia^{17,18} (não é consensual)

Estas modalidades terapêuticas pretendem evitar a exenteração pélvica ou a perda da função dos esfíncteres uretral ou anal.

Estádio IVA

- ❑ Radioquimioterapia** ou radioterapia isolada, com linfadenectomia inguinofemoral adjuvante, se tecnicamente exequível
- ❑ Considerar a exenteração pélvica com vulvectomy radical e linfadenectomia

Estádio IVB

Terapêutica individualizada:

- ❑ Radioterapia paliativa
- ❑ Quimioterapia paliativa

**Habitualmente, usa-se a cisplatina associada ao 5-fluoracilo ou eventualmente cisplatina em regime semanal.

Quimioterapia de radiosensibilização

Cisplatina 75mg/m ² , ev, D1	21/21 dias
5-FU 750mg/m ² , ev, D1 a D5	
Cisplatina 40mg/m ² , ev, D1	7/7 dias

5.2

TRATAMENTO ADJUVANTE

O tratamento adjuvante recomendado é a radioterapia. Tem como objetivo prevenir as recidivas locorregionais e melhorar a sobrevivência.

Radioterapia vulvar:¹⁹

- ❑ Margens cirúrgicas com tecido tumoral ou margens histológicas livres com $\leq 8\text{mm}$ ou invasão dos espaços linfoculares

Radioterapia inguinofemoral e pélvica:²⁰

- ❑ Um gânglio linfático com metástase $\geq 5\text{mm}$
- ❑ Dois ou mais gânglios com metástases $< 5\text{mm}$
- ❑ Qualquer número de gânglios com invasão extracapsular
- ❑ Lesão inguinal residual

6

VIGILÂNCIA

Tem por objetivo diagnosticar doença recidivante ou um novo tumor primário. Aproximadamente 80% das recorrências surgem nos 2 primeiros anos após o tratamento, particularmente em doentes com gânglios invadidos.

Baseia-se no exame clínico e os exames complementares de diagnóstico são requisitados de acordo com a sintomatologia:

- ❑ 1º e 2º ano: avaliação cada 3 meses
- ❑ 3º ao 5º ano: avaliação de 6 em 6 meses
- ❑ Após o 5º ano: avaliação anual

Nota: Não há evidência da utilidade clínica do marcador tumoral SCC

7 TRATAMENTO DAS RECIDIVAS

Terapêutica individualizada não só de acordo com a localização e extensão da recidiva mas também com o estado geral e comorbilidades da doente.

As recorrências locais – vulvoperineais – são curáveis habitualmente com excisão cirúrgica, sem indicação de realizar linfadenectomia, quando as regiões inguinais são negativas.

As recidivas nas regiões inguinais são quase sempre fatais, mesmo após cirurgia e/ou radioterapia.

A metastização sistémica responde mal à quimioterapia, que não tem um regime terapêutico padronizado. No entanto, os regimes a considerar baseiam-se na cisplatina, habitualmente em associação com o 5-fluoracilo. Nas doentes mais idosas a quimioterapia baseia-se em esquemas com menor toxicidade, sendo preconizado o metotrexato com a bleomicina, ou em monoterapia, se existem contra-indicações ao uso da bleomicina ou quando foi atingida a dose máxima deste citostático (300 U).

Quimioterapia paliativa	
Bleomicina 30 U, perfusão 24h, D1 Metotrexato 25mg/m ² , ev, D1	7/7 dias
Cisplatina 75mg/m ² , ev, D1 5-FU 1000mg/m ² , ev, D1 a D5	28/28 dias
Metotrexato 25mg/m ² , ev, dia 1	7/7 dias

8 NEOPLASIAS MENOS FREQUENTES

8.1 MELANOMA VULVAR

Representa a 2ª neoplasia vulvar mais comum. O seu estadiamento e terapêutica são semelhantes aos propostos para os melanomas cutâneos. Realiza-se, habitualmente, excisão local radical com a técnica do GS.

Todas as lesões pigmentadas suspeitas, da vulva, deverão ser excisadas (lesões pequenas) ou biopsadas (lesões de maiores dimensões).

8.2 CARCINOMA DA GLÂNDULA DE BARTHOLIN

Representa 1 a 5% dos câncros da vulva e é o mais comum adenocarcinoma vulvar. O seu tratamento é sobreponível ao do carcinoma epidermoide. A localização profunda do tumor justifica uma excisão local extensa que raramente obtém margens cirúrgicas livres >1cm.

8.3 DOENÇA DE PAGET NA VULVA

É uma neoplasia intraepitelial glandular (adenocarcinoma *in situ*). Está associada a um adenocarcinoma invasivo em 10 a 20% dos casos. Pode ser primária da vulva ou secundária – canal anal, uretra e bexiga – e associado a tumores síncronos – mama, reto, colo do útero e ovário. Macroscopicamente, a lesão tem um aspeto “eczematoide”. A terapêutica consiste na ressecção local com margens livres de neoplasia, sabendo-se que a doença se estende bem para além das lesões clínicas. As recidivas são, pois, frequentes. Na presença de um carcinoma vulvar invasivo associado, a terapêutica é idêntica à proposta para os tumores epidermóides. Identificado um tumor primitivo, que não vulvar, a terapêutica é a indicada para a respetiva localização tumoral.

8.4 CARCINOMA BASOCELULAR

É uma neoplasia localmente invasiva que raramente metastiza e cujo tratamento consiste na excisão local com margens cirúrgicas livres de tumor.

8.5 CARCINOMA VERRUCOSO

É um subtipo pouco frequente do carcinoma epidermoide, muito bem diferenciado, com aspeto de couve-flor, localmente invasivo, que raramente metastiza para os gânglios regionais.

O tratamento consiste na excisão local alargada com margens cirúrgicas livres de tumor ≥ 1 cm. A linfadenectomia não está indicada e a radioterapia está contraindicada por possível transformação maligna. Deverá ser efetuada reexcisão sempre que não forem obtidas margens cirúrgicas adequadas, visto ser frequente a recidiva local.

Sempre que exista um componente de carcinoma epidermoide não verrucoso associado (tumor híbrido) dever-se-á tratar como um carcinoma epidermoide.

8.6

SARCOMAS VULVARES

São tumores muito raros no adulto, sendo os tipos histológicos mais frequentes o leiomiossarcoma, fibrossarcoma e o rabdomiossarcoma. O seu tratamento deve ser individualizado e consiste, habitualmente, na excisão local alargada. O prognóstico é mau e depende do tipo histológico, extensão local da invasão e atividade mitótica. A maioria metastiza por via hematogénia e a invasão linfática é pouco frequente.

8.7

TUMORES METASTÁTICOS

Os tumores primitivos têm origem especialmente no colo do útero, endométrio, ovário, cólon, mama e uretra. A terapêutica é paliativa e o prognóstico reservado. As lesões únicas podem ser sujeitas a simples excisão.

BIBLIOGRAFIA

1. Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS *e col.* *In situ* and invasive vulvar cancer incidence trends (1973-1987). *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1482.
2. Beller U, Quinn MA, Benedet JL *e col.* Carcinoma of the vulva. FIGO Annual Report, volume 26. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95(1):S7-S27.
3. de Hullu JA, van der Avoort IA, Oonk MH, van der Zee AG. Management of vulvar cancers. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:825-831.
4. Homesley H, Bundy BN, Sedlis A *e col.* Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a GOG study). *Gynecol Oncol* 1993;49:279-283.

5. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A *e col.* Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a GOG study). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(4):997-1004.
6. Origoni M, Sideri M, Garsia S *e col.* Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO. *Gynecol Oncol* 1992;45(3):313-316.
7. Tumours of the breast and female genital organs. Edited by Fattaneh A Tavassoli and Peter Devilee. OMS Classification of Tumours. IARC Press, 2003.
8. Crum CP. Carcinoma of the vulva: Epidemiology and pathogenesis (review). *Obstet Gynecol* 1992;79:448-454.
9. Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA *e col.* Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1996;87:59-64.
10. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:103-104.
11. Hoffman MS, Roberts WS, Finan MA *e col.* A comparative study of radical vulvectomy and modified radical vulvectomy for the treatment of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;45:192-197.
12. Thomas GM, Dembo AJ, Bryson SC *e col.* Changing concepts in the management of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1991;42:9-21.
13. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA *e col.* Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):884-889.
14. Montana GS, Thomas GM, Moore DH *e col.* Preoperative chemoradiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a GOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1007-1013.
15. Gerzten K, Selvaraj RN, Kelley J *e col.* Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005;99(3):640-644.
16. Hacker NF, Berek JS, Juillard CJ *e col.* Preoperative radiation therapy for locally advanced vulvar cancer. *Cancer* 1984;54:2056-2061.
17. Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006;100:53-57.
18. Domingues AP, Mota F, Durão M *e col.* Neoadjuvant chemotherapy in advanced vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(2):294-298.
19. Faul CM, Mirmow D, Huang Q *e col.* Adjuvant radiation for vulva carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:381-389.
20. Homesley H, Bundy BN, Sedlis A *e col.* Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;68:733-740.

8

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

1

INTRODUÇÃO

A doença do trofoblasto gestacional engloba um grupo heterogêneo de lesões com apresentação clínica, características morfológicas e patogênese diferentes. A classificação das lesões do trofoblasto gestacional, adaptada da OMS,¹ é a seguinte:

- » Mola hidatiforme
 - Mola hidatiforme parcial
 - Mola hidatiforme completa
 - Mola hidatiforme invasora/metastática
- » Neoplasias do trofoblasto
 - Coriocarcinoma
 - Tumor trofoblástico do leito placentário
 - Tumor trofoblástico epitelióide
- » Lesões do trofoblasto não neoplásicas, não molares
 - Exagero da zona de implantação
 - Nódulo de leito placentário

O conceito de neoplasia trofoblástica gestacional¹⁻⁴ (NTG), foi introduzido pela FIGO em 2002, e visa uniformizar a orientação clínica, englobando as entidades clínicas em que se verifica comportamento maligno, com capacidade de invasão local e metastização: mola hidatiforme invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do leito placentário e tumor trofoblástico epitelióide.^{5,6}

2 PATOLOGIA

2.1

MOLA HIDATIFORME INVASORA

Lesão do trofoblasto de comportamento agressivo histologicamente caracterizada pela presença de invasão do miométrio e/ou vascular por células do trofoblasto, englobando sempre vilosidades molares, ou a presença de metástases, contendo vilosidades molares. É a entidade mais frequente dentro da doença trofoblástica persistente. Ocorre em 10-15% das doentes depois do tratamento de uma mola hidatiforme completa, e em 3-4% após uma mola parcial.

A doença metastática, observada após mola hidatiforme completa em 10% dos casos, pode ocorrer de forma isolada sem que exista invasão do miométrio. As localizações mais frequentes incluem os pulmões, vagina e ligamento largo. Há geralmente boa resposta à terapêutica.

2.2

CORIOCARCINOMA

Tumor maligno do trofoblasto, muito agressivo, caracterizado histologicamente pela presença de células malignas do sinciotrofoblasto e citotrofoblasto, sem presença de vilosidades. Geralmente há invasão do miométrio e dos vasos sanguíneos, com extensas áreas de necrose e hemorragia. Cerca de 50% dos coriocarcinomas são precedidos por mola hidatiforme completa, 25% por história de abortamento, 22,5% por gravidez normal e 2,5% por gravidez ectópica. Raramente, o coriocarcinoma, é diagnosticado numa placenta após o parto, sendo então designado por "coriocarcinoma *in situ*". Há geralmente boa resposta à terapêutica, com uma sobrevivência global de 90%.

2.3

TUMOR TROFOBLÁSTICO DO LEITO PLACENTÁRIO

Tumor raro constituído por uma população monótona de células do trofoblasto intermédio, com grande capacidade de invasão do miométrio e das estruturas linfovasculares. Ocorre geralmente em doentes de idade reprodutiva e menos frequentemente após a menopausa. Estes tumores secretam hormona lactogénea placentar (hPL) e hCG, mas na maioria dos casos ($\pm 75\%$) a elevação dos níveis de hCG é apenas ligeira. Geralmente é precedido de uma história de abortamento "não-molar" ou gravidez normal. Cerca de 30% dos casos têm evolução clínica desfavorável, e metade destes são fatais, com metastização (locorregional e à distância) e recidiva, muitas vezes resistentes ao tratamento convencional.

2.4

TUMOR TROFOBLÁSTICO EPITELIOIDE

Tumor raro derivado das células do trofoblasto intermédio de tipo coriónico, apresentando-se como uma massa uterina de crescimento expansivo. Ocorre mais frequentemente na peri e pós-menopausa, havendo geralmente uma história remota de gravidez (em média 6 anos antes). Localiza-se frequentemente no segmento inferior da cavidade uterina ou no colo do útero, pelo que pode ser confundido com o carcinoma epidermoide do colo. Cerca de 25% dos casos têm evolução clínica desfavorável e 10% são fatais.

2.5

PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Informação clínica relevante que deve ser referida na requisição de exame anatomopatológico de neoplasias do trofoblasto gestacional.

Informação geral para peças cirúrgicas	Informação para peças com neoplasias do trofoblasto gestacional
- Identificação órgão/local de todos os produtos enviados	- História obstétrica. Gravidez prévia (molar, aborto, termo)
- Técnica de colheita/procedimento	- Data da última menstruação/idade gestacional (IG)
- História clínica relevante - Marcadores tumorais	- Dados ecográficos uterinos - 1ª ecografia (data, IG avaliada e presença de anomalias). Outras alterações radiológicas
- Resultados de biópsias ou cirurgias anteriores relevantes	- Níveis de hCG/hPL
- Tratamentos prévios (RT, QT ou fármacos que possam modificar a histologia do tumor)	- Resultados do estudo genético
- Antecedentes (pessoais/familiares) de neoplasias	- Presença de metástases
- Imunossupressão	

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em neoplasias do trofoblasto gestacional.

Identificação dos produtos recebidos fragmentos ovulares, tecidos fetais/embrionários, útero, placenta, metástases

Descrição macroscópica /localização do tumor

Maior dimensão do tumor (cm)

Tipo histológico classificação da OMS

Extensão do tumor limitado ao útero. Extensão/envolvimento das estruturas adjacentes (ovário, trompa, vagina ligamento largo, paramétrios)

Invasão linfovascular presente/não identificada

Margens cirúrgicas sem tumor/com tumor, distância do tumor da margem mais próxima (quando aplicável)

Metástases número e localização

Alterações adicionais zona de implantação e tecidos fetais/embrionários

Resultados de estudo imuno-histoquímico/molecular (quando aplicável)

Estadiamento pTNM/FIGO

3 DIAGNÓSTICO

A NTG tem um espectro de apresentação variável, dependendo da gestação precedente, tipo de manifestação local e extensão da doença. Pode ser diagnosticada com base na sintomatologia ginecológica (hemorragia irregular, persistência de quistos tecaluteínicos ou subinvolução uterina pós-parto) ou raramente sintomas associados a um quadro metastático.

Quando a gestação precedente é uma gestação molar, o diagnóstico é geralmente efetuado por níveis de hCG persistentemente elevados.

O *Cancer Committee* da FIGO estabeleceu critérios de diagnóstico nesta situação:⁷

- 4 valores ou mais de hCG em planalto por mais de três semanas
- Um aumento de hCG de 10% ou mais em três ou mais valores por um período superior a duas semanas
- Diagnóstico histológico de coriocarcinoma
- Persistência de hCG elevada 6 meses após o esvaziamento por mola
- Evidência de metastização

4 ESTADIAMENTO E FATORES DE PROGNÓSTICO

Para estabelecer uma estratégia de tratamento da NTG é indispensável efetuar o estadiamento da doença, sendo necessário a realização de:

- Anamnese e exame físico
- Avaliação analítica hematológica, hepática e renal
- hCG
- Ecografia abdominopélvica
- Radiologia de tórax (RX ou TC)
- TC ou RM cerebral (se metastização pulmonar)
- TC abdominopélvica (a ponderar)
- Doseamento de hCG no LCR, se suspeita de metastização cerebral
- Função tireoideia, se sinais ou sintomas sugestivos de hipertireoidismo

No NTG adota-se como metodologia de estadiamento anatómico a classificação FIGO (2006).⁸

ESTADIAMENTO FIGO

Estádio	
I	Doença confinada ao útero
II	Extensão da doença para além do útero, mas limitada às estruturas genitais (anexos, vagina e ligamento largo)
III	Metastização pulmonar, com ou sem envolvimento do trato genital
IV	Doença envolvendo outros sítios metastáticos

*De acordo com o score de estratificação do risco, os estádios FIGO subdividem-se em A (baixo risco) e B (alto risco)

Para além do estadiamento anatómico é mais importante considerar outras variáveis para estratificação de risco. Assim, para cada doente, após cálculo do score de risco, define-se como alto-risco de quimiorresistência um score ≥ 7 . Nestes casos, os tumores tendem a ser mais resistentes a esquemas de monoquimioterapia e, por isso, devem ser utilizados, de início, esquemas de poliquimioterapia. Habitualmente, as doentes no estágio I possuem um baixo-risco e no estágio IV um alto-risco. Assim, a distinção entre baixo e alto risco assume uma maior importância nas doentes nos estádios II e III.

Score Prognóstico para a NTG (OMS/FIGO^{8,9})

Parâmetro	Score*			
	0	1	2	4
Idade (anos)	<40	≥ 40	-	-
Gravidez precedente	Mola	Aborto	Termo	-
Intervalo** (meses)	<4	4-6	7-12	>12
Valor basal de hCG (mUI/mL)	$<10^3$	$10^3 - <10^4$	$10^4 - <10^5$	$\geq 10^5$
Dimensão do tumor (cm)	-	3 - <5	≥ 5	-
Metástases Localização Número	Pulmão -	Baço, Rim 1-4	Gastrointestinal 5-8	Cérebro Fígado <8
QT prévia	-	-	1 fármaco	≥ 2 fármacos

*O score total é calculado somando os scores individuais para cada fator de prognóstico

**Intervalo: tempo entre o final da gravidez e o início da quimioterapia

5 TRATAMENTO^{2-3,10-14}

Estádio I

Estas doentes são tratadas com monoquimioterapia. A histerectomia poderá ter indicação em doentes com planeamen-

to familiar cumprido, permitindo uma redução do número de ciclos. A histerectomia poderá ser realizada após o primeiro ciclo da quimioterapia.

Protocolo terapêutico para NTG Estádio I	
Inicial	Metotrexato (MTX); se resistente, alterar para Actinomicina-D ou histerectomia + quimioterapia
Resistência	Poliquimioterapia (EMA-CO) ou histerectomia + quimioterapia

Estádios II e III

As doentes de baixo-risco são tratadas com monoquimioterapia (MTX), enquanto que as de alto-risco são tratadas inicialmente com poliquimioterapia (EMA-CO).

Protocolo terapêutico para NTG Estádios II e III	
Baixo-risco: Inicial	MTX; se resistente, alterar para Actinomicina-D
Resistência a ambos os agentes	Poliquimioterapia (EMA-CO)
Alto-risco: Inicial Resistência	Poliquimioterapia (EMA-CO) Poliquimioterapia de 2ª linha (EMA-EP)

Metástases vaginais

Evitar a realização de biópsias. Em hemorragias abundantes considerar: tamponamento vaginal, excisão local alargada ou embolização das artérias hipogástricas.

Metástases pulmonares

Considerar toracotomia para exérese de lesão pulmonar persistente após quimioterapia.

Histerectomia

Com interesse se existir invasão tumoral extensa a nível uterino para prevenir ou tratar hemorragia, perfuração ou sépsis.

Estádio IV

Todos os doentes no estágio IV devem ser tratados com poliquimioterapia e com o uso seletivo de radioterapia e cirurgia.

Protocolo terapêutico para NTG Estádio IV	
Inicial	Poliquimioterapia (EMA-CO)
Resistência	Poliquimioterapia de 2ª linha (EMA-EP)

Metástases hepáticas

Desaconselha-se a biópsia hepática. Considerar ressecção hepática para controlar hemorragia aguda ou no caso de doença hepática potencialmente ressecável, residual ou resistente à quimioterapia. Em casos selecionados de doentes resistentes à quimioterapia poder-se-á ponderar infusão arterial hepática de quimioterapia.

Metástases cerebrais

Na presença de metastização cerebral deverá ser instituída radioterapia.

A craniotomia deverá ser considerada no manuseamento de complicações, nomeadamente, na descompressão aguda ou no controlo de eventual hemorragia. Raramente, poderá ser considerada para ressecção local de metástases cerebrais excisionáveis, resistentes à quimioterapia.

Tumor trofoblástico do leito placentar e tumor trofoblástico epiteloide

Estes tumores são relativamente resistentes à quimioterapia, pelo que o tratamento primário consta de histerectomia com biópsias ganglionares seguida de quimioterapia adjuvante, segundo o regime EMA-CO. O tumor trofoblástico do leito placentar deve ser monitorizado com hCG e hPL.

5.1

PROTÓCOLOS TERAPÊUTICOS

5.1.1 Monoquimioterapia

A droga de eleição é o metotrexato, podendo ser usada em alternativa a Actinomicina-D.

MTX Metotrexato 30-50mg/m ² , ev ou im, D1	7/7 dias
MTX/AF Metotrexato 1mg/kg, im ou ev Ácido fólico 10mg, po	14/14 dias D1, D3, D5 e D7 D2, D4, D6 e D8
ActD Actinomicina-D 1,25mg/m ² , ev, D1	14/14 dias

Os níveis séricos de hCG são doseados semanalmente após cada ciclo de QT e servem como base de decisão para tratamentos adicionais. A QT deverá ser administrada por mais 2 ciclos após se atingirem níveis normais de hCG.

É necessário administrar um segundo curso de QT nas seguintes situações:

- Se os níveis séricos de hCG mantiverem um planalto por mais de 3 semanas consecutivas ou começarem a subir
- Se os níveis séricos de hCG não diminuírem 1 log nos 18 dias após terem terminado o 1º tratamento (resposta inadequada)

Se a resposta a dois tratamentos consecutivos com MTX for inadequada, considera-se que a doente é resistente ao MTX, devendo este ser alterado para Actinomicina-D. Se os níveis séricos de β-hCG não diminuírem 1 log após tratamento com Actinomicina-D, a doente também deve ser considerada resistente a este fármaco, pelo que, tem indicação para iniciar um esquema de poliquimioterapia.

5.1.2 Poliquimioterapia

O esquema terapêutico indicado é o **EMA-CO**.

EMA-CO Etoposido 100mg/m ² , ev, D1 e D2 Metotrexato 100mg, ev, seguida de 200mg/m ² , perfusão de 12h Actinomicina-D 0,5mg, ev, D1 e D2 Ciclofosfamida 600mg/m ² , ev, D8 Vincristina 1mg/m ² , ev, D8	14/14 dias
---	------------

A quimioterapia preconizada em 2ª linha é o regime **EMA-EP**.

EMA-EP Etoposido 100mg/m ² , ev, D1 e D2 Metotrexato 100mg, ev, seguida de 200mg/m ² , perfusão de 12h Actinomicina D 0,5mg/dia, ev, D1 e D2 Etoposido 100mg/m ² , ev, D8 Cisplatina 60mg/m ² , ev, D8	14/14 dias
--	------------

Em casos de resistência a este esquema estão preconizados os seguintes regimes.

BEP Bleomicina 30 U, ev, D1, D8 e D15 Etoposido 100mg/m ² , ev, D1 a D5 Cisplatina 20mg/m ² , ev, D1 a D5	21/21 dias
VIP Etoposido 75mg/m ² , ev, D1 a D5 Ifosfamida 1200mg/m ² , ev, D1 a D5 Cisplatina 20mg/m ² , ev, D1 a D5	21/21 dias
TP/TE* Paclitaxel 135mg/m ² , ev, D1 Cisplatina 60mg/m ² , ev, D1 <i>alternado com</i> Paclitaxel 135mg/m ² , ev, D15 Etoposido 150mg/m ² , ev, D15	28/28 dias

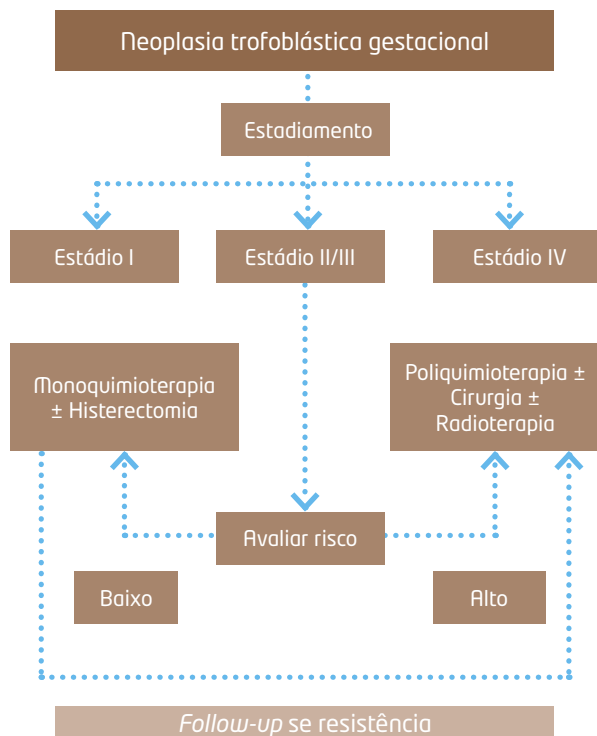
*Vigiar função renal

A poliquimioterapia deve ser administrada até se alcançarem 3 doseamentos semanais de hCG normais consecutivos, na medida em que a toxicidade o permitir.

5.2 CIRURGIA

Ao efetuar a histerectomia, a regra é a preservação ovárica, tendo em conta a idade da doente; mesmo nas situações de quistos tecaluteínicos volumosos, pode-se manter a mesma atitude, podendo ser associada drenagem aspirativa dos mesmos.

FLUXOGRAMA DE ATUAÇÃO



6 VIGILÂNCIA

O doseamento de hCG deverá ser efetuado semanalmente. Após três resultados negativos (considerada remissão completa), a determinação passará a ser mensal por um período de um ano (após negativação). Nos casos de doença em estágio IV a duração deste seguimento deverá ser aumentada para 24 meses.

As doentes não devem engravidar durante todo o período de vigilância, sendo o método anticoncepcional de eleição a contraceção hormonal.

7 FERTILIDADE

As doentes devem ser tranquilizadas no sentido que podem ter gestações futuras normais. No entanto, cerca de 1% das gestações subsequentes resultarão em gestação molar. Este risco aumenta para 20% após terem ocorrido duas gestações molares. Preconiza-se, assim, a realização de uma ecografia pélvica no primeiro trimestre nas gestações futuras para confirmação de gestação normal. Em gestações subsequentes, a placenta deve ser enviada para estudo anatomopatológico e a hCG deve ser avaliada às 6 semanas pós-parto, altura em que deve ser indetetável.

Doentes com NTG persistente tratadas com sucesso com quimioterapia podem esperar reprodução normal no futuro, não existindo aumento de malformações congénitas ou outras alterações do prognóstico obstétrico.

BIBLIOGRAFIA

1. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press: 2003.
2. HM Kantarjian, RA Wolff & CA Koller. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 2nd Edition. 2011.
3. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol. 2012 Jul 27.
4. Powles Y, Savage PM, Stebbing J *et al*. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. Br J Cancer 2007;96:732-7.
5. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. Int J Gynecol Cancer. 2001;11(1):73-7.
6. Hui P, ed. Gestational Trophoblastic Disease - Diagnostic and Molecular Genetic Pathology. New York, USA: Humana Press: 2012.
7. Kohorn EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. J Reprod Med 2002;47:445-50.
8. Ngan HYS, Odicino F, Maisonneuve P, *et al*. Gestational trophoblastic neoplasia. FIGO 6th Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95(suppl 1):S193-203.
9. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
10. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology. 5th Edition. 2009.
11. Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, *et al*. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. Obstet Gynecol 2008;112:251-8.
12. Lurain JR. Salvage therapies for the management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN). The International Journal of Gynecological Cancer – October 2012, vol 22, issue 8, supplement 3, E40.
13. Wang J *et al*. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). Ann Oncol. 2008 Sep;19(9):1578-83.
14. Osborne R *et al*. Successful salvage of relapsed high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients using a novel paclitaxel-containing doublet. J Reprod Med 2004;49:655-61.



9

SARCOMAS UTERINOS

Os sarcomas do útero são tumores pouco frequentes, representam cerca de 3% de todas as neoplasias uterinas.¹

Os mais frequentes são:

- » *Leiomiossarcoma*
- » *Sarcoma do estroma endometrial*
- » *Sarcoma do estroma indiferenciado*
- » *Adenosarcoma*

A radiação pélvica pode aumentar o risco de desenvolvimento de sarcoma uterino.

2 PATOLOGIA

Os sarcomas uterinos devem ser classificados segundo os critérios da OMS em vigor.²

Tumores mesenquimatosos malignos (tumores não epiteliais):

- Tumores do Estroma Endometrial (TEE)
 - » Sarcoma do Estroma Endometrial (SEE)
 - » Sarcoma Endometrial Indiferenciado (SEI)
- Tumores do Músculo Liso
 - » Leiomiossarcoma (LMS)
 - > Variante epiteloide
 - > Variante mixoide
- Outros Tumores Mesenquimatosos

Tumores mistos malignos (epiteliais e mesenquimatosos):

- Adenossarcoma

A classificação da OMS, recomenda que o termo Sarcoma do Estroma Endometrial de alto grau seja retirado e substituído por Sarcoma Endometrial Indiferenciado.

FATORES DE PROGNÓSTICO

Como fatores de prognóstico clinicopatológicos mais importantes consideram-se:³

Leiomiossarcoma (LMS)	Tumores do estroma endometrial		Adenossarcoma (ADN)
	Sarcoma Estroma Endometrial (SEE)	Sarcoma Estroma Indiferenciado (SEI)	
Extensão extrauterina	Estádio cirúrgico (OMS)	Estádio cirúrgico (OMS)	Extensão extrauterina (OMS)
Tamanho >5cm (AJCC) (OMS – se confinado ao útero) (NCCN)	Tamanho >5cm (faz parte estágio)	Tamanho >5cm (faz parte estágio)	Invasão da metade externa do miométrio (OMS)
Índice mitótico elevado >10 mitoses /10CGA (NCCN)	Invasão Vascular*	Invasão Vascular*	Componente sarcomatoso >25% (OMS)
	Recetores Hormonais*	Recetores Hormonais*	Diferenciação rabdomioblástica (OMS)*
Invasão Vascular (NCCN)			Invasão vascular (OMS)
Idade >50 (NCCN)			

*não comprovado

O padrão de disseminação difere com o tipo histológico:

ADS – Recidivas locorregionais na pélvis ou vagina (25-40%). Metástases à distância em 5%

LMS – Extensão locorregional ou disseminação por via hematogénia (pulmão)

SEE – A disseminação locorregional com invasão dos paramétrios é frequente

SEI – Disseminação à distância frequente

2.1

PROTOCOLOS DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Informação clínica relevante que deve ser referida na requisição de exame anatomopatológico de sarcomas do corpo do útero.

Informação geral para peças cirúrgicas	Informação para peças com tumores mesenquimatosos do corpo do útero
- Identificação órgão/local de todos os produtos enviados	- Data da última menstruação - Idade da menopausa
- Técnica de colheita/procedimento	- História obstétrica (gravidez atual ou recente)
- História clínica relevante - Marcadores tumorais	- DIU, uso de hormonas exógenas (tipo e duração) ou outros tratamentos hormonais (ex: tamoxifeno)
- Resultados de biópsias ou cirurgias anteriores relevantes	- Embolização arterial uterina
- Tratamentos prévios (RT, QT ou fármacos que possam modificar a histologia do tumor)	
- Antecedentes (pessoais/familiares) de neoplasias	
- Imunossupressão	

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico de sarcomas do corpo do útero.

Identificação dos produtos recebidos útero, ovário (direito/esquerdo), trompa (direita/esquerda), gânglios linfáticos por localização

Localização do tumor corpo/fundo/istmo, anterior/posterior

Maior dimensão do tumor (cm)

Tipo histológico classificação da OMS

Descrição histológica atipia celular, índice mitótico, necrose

Profundidade de invasão (adenossarcoma) limitado ao endométrio/invasão < 50%, miométrio/invasão ≥ 50% miométrio

Invasão linfovascular presente/não identificada

Extensão do tumor serosa uterina, anexos, tecidos pélvicos extrauterinos, tecidos abdominais, bexiga, reto

Gânglios linfáticos número de gânglios isolados e número de gânglios com metástases discriminados por localização

Resultados de estudo imuno-histoquímico/molecular (quando aplicável)

Estadiamento pTNM/FIGO

3

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

- ⌘ Exame clínico e ginecológico
- ⌘ Ecografia transvaginal
- ⌘ Biópsia endometrial (quando indicado)

O diagnóstico é histológico.

O valor da curetagem-biópsia é limitado, dando falsos negativos numa elevada percentagem de casos (>50%).

O diagnóstico definitivo é com frequência efetuado na peça operatória.

Avaliação pré-tratamento^{4,5}

- ⌘ TAC toraco-abdomino-pélvica (se suspeita ou diagnóstico de sarcoma)
- ⌘ RM pélvica (para caracterização de lesão uterina) seguida de TAC toracoabdominal

4 ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO

Os sarcomas uterinos são estadiados de acordo com a classificação TNM/FIGO (AJCC 2010).

O estadiamento é cirúrgico, com exceção dos casos inoperáveis.^{2,6}

Leiomiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial

Tumor primário (T)		
TNM	FIGO	
T1	I	Tumor limitado ao útero
T1a	IA	Tumor ≤5cm de maior dimensão
T1b	IB	Tumor >5cm
T2	II	Tumor estende-se para além do útero, na pélvis
T2a	IIA	Tumor envolve os anexos
T2b	IIB	Tumor envolve outros tecidos pélvicos
T3	III	Tumor infiltra tecidos abdominais*
T3a	IIIA	Apenas uma localização
T3b	IIIB	Mais do que uma localização
T4	IVA	Tumor invade a bexiga ou o reto

* Neste estágio o tumor deve infiltrar os tecidos abdominais e não somente fazer protusão na cavidade abdominal

Gânglios linfáticos regionais (N)		
N0		Sem metástases ganglionares regionais
N1	IIIC	Presença de metástases ganglionares
Metástases à distância		
M0		Sem metástases à distância
M1	IVB	Metástases à distância (exclui anexos, pélvis e abdominais)

Adenossarcoma⁷

Tumor primário (T)		
TNM	FIGO	
T1	I	Tumor limitado ao útero
T1a	IA	Tumor limitado ao endométrio/endocolo*
T1b	IB	Tumor invade menos de metade do miométrio*
T1c	IC	Tumor invade mais de metade do miométrio*
T2	II	Tumor estende-se para além do útero, na pélvis
T2a	IIA	Tumor envolve os anexos
T2b	IIB	Tumor envolve outros tecidos pélvicos
T3	III	Tumor envolve os tecidos abdominais**
T3a	IIIA	Apenas uma localização
T3b	IIIB	Mais do que uma localização
T4	IVA	Tumor invade a bexiga ou o reto

*Estes estádios são diferentes do leiomiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial

**Neste estágio o tumor deve invadir os tecidos abdominais e não somente fazer protusão na cavidade abdominal

Gânglios linfáticos regionais (N)		
N0		Sem metástases ganglionares
N1	IIIC	Presença de metástases ganglionares
Metástases à distância (M)		
M0		Sem metástases à distância
M1	IVB	Presença de metástases (excluindo anexos, pélvis e tecidos abdominais)

Quadro geral dos sarcomas uterinos com ênfase nos estádios FIGO

Estádio I	T1	p0	m0
Estádio IA*	T1a	p0	m0
Estádio IB*	T1b	p0	m0
Estádio IC**	T1c	p0	m0
Estádio II	T2	p0	m0
Estádio IIIA	T3a	p0	m0
Estádio IIIB	T3b	p0	m0
Estádio IIIC	T1, T2, T3	p1	m0
Estádio IVA	T4	p0, p1	m0
Estádio IVB	Qq T	p0, p1	m1

*O estágio IA e IB diferem dos aplicados ao leiomiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial

**Estádio IC não se aplica ao leiomiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial

5 ASPETOS GERAIS DO TRATAMENTO

A cirurgia só por si pode ser curativa se o tumor estiver limitado ao útero.^{8,9} A histerectomia total com anexectomia bilateral é o tratamento de escolha que pode ser suficiente para os LMS ou SEE mas não para os SEI. Nestes, deve ser sempre efetuada uma linfadenectomia pélvica e para-aórtica e omentectomia.¹⁰

Nos LMS não parece haver agravamento do prognóstico em doentes pré-menopáusicas, operadas de HT por suspeita de mioma com conservação dos ovários, podendo evitar-se nova laparotomia, apesar de haver referências a LMS com recetores hormonais positivos.^{5,11,12}

6 PROTOCOLO DO TRATAMENTO

6.1 TUMOR DIAGNOSTICADO ANTES DA CIRURGIA¹³

6.1.1 Tumor limitado ao útero

Com condições cirúrgicas:

- ▄ HT + AB + biópsias de lesões suspeitas
- ▄ Linfadenectomia seletiva (gânglios aumentados) nos LMS, SEE e ADS
- ▄ Linfadenectomia pélvica e lomboaórtica + omentectomia nos SEI

Sem condições cirúrgicas:

- ▄ RT e/ou quimioterapia e/ou hormonoterapia nos SEE

6.1.2 Doença extrauterina

Tratamento individualizado - baseado na extensão de doença e condições de operabilidade (máximo esforço cirúrgico).

6.2 TUMOR DIAGNOSTICADO PÓS-OPERATORIAMENTE

6.2.1 Após miomectomia

Citologia do lavado peritoneal, HT ± AB e biópsia seletiva de gânglios aumentados.

6.2.2 Após histerectomia

Completar com anexectomia e restante laparotomia de estadiamento (exceto no LMS).

6.3 TRATAMENTO ADJUVANTE

A radioterapia adjuvante permite um controlo local das recidivas, embora sem alterar a sobrevivência.¹⁴

A elevada taxa de recidivas e a tendência para metastização à distância tornam estes tumores candidatos a terapêutica sistêmica. Não está estabelecida a eficácia da quimioterapia adjuvante.¹⁵⁻¹⁹

Estádio I

Sarcoma do Estroma Endometrial	Vigilância e hormonoterapia (se RH+)
Adenossarcoma	Vigilância
Leiomiossarcoma	Vigilância
Sarcoma Endometrial Indiferenciado	Considerar RT

Estádio II

Sarcoma do Estroma Endometrial	HT
Adenossarcoma	Considerar fatores de prognóstico
Sarcoma Endometrial Indiferenciado	Considerar RT pélvica
Leiomiossarcoma	Considerar RT pélvica

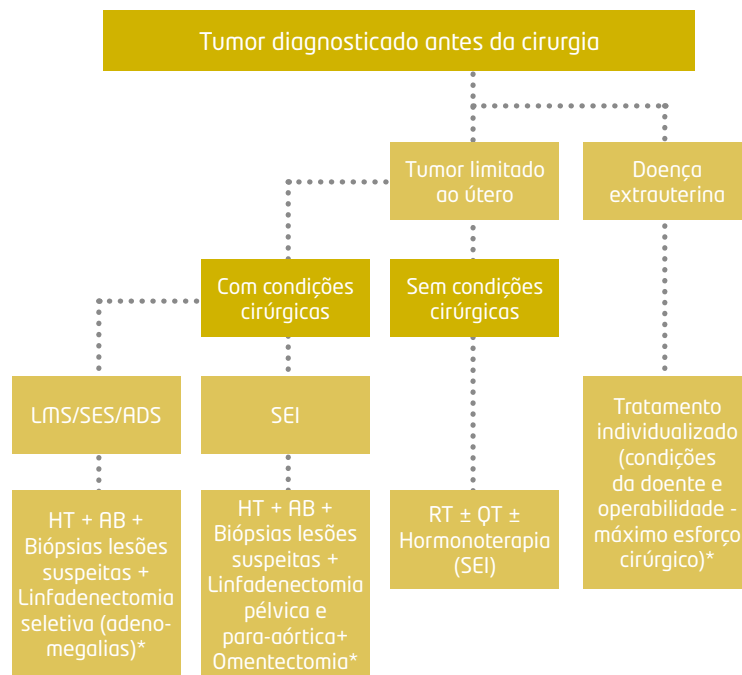
Estádio III

Sarcoma do Estroma Endometrial	Hormonoterapia (SEE com RE+) ± RT pélvica ^{9,18}
Sarcoma Endometrial Indiferenciado	RT
Leiomiossarcoma	RT

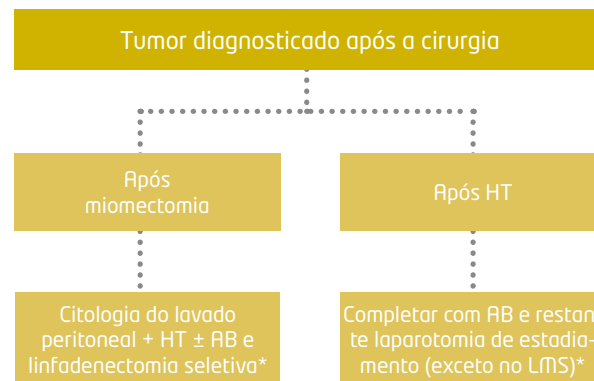
Estádio IV

Sarcoma do Estroma Endometrial	Hormonoterapia
Sarcoma Endometrial Indiferenciado	Quimioterapia + RT (só no IVa)
Leiomiossarcoma	Quimioterapia + RT (só no IVa)

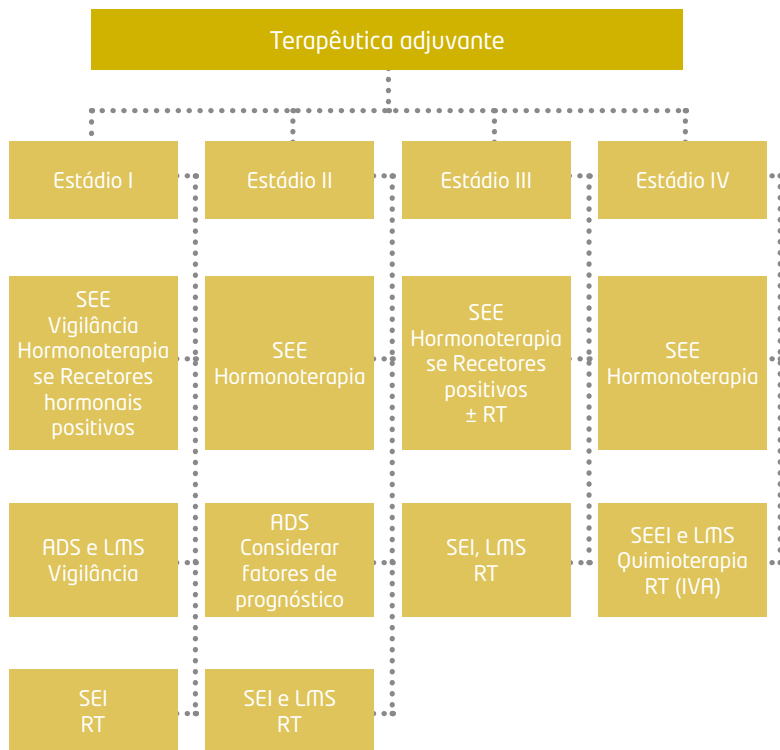
FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO



*Ver terapêutica adjuvante



*Ver terapêutica adjuvante



7 PROTOCOLO DE SEGUIMENTO

- ⌘ Exame físico cada 3 meses durante 2 anos; depois cada 6-12 meses
- ⌘ Rx Tórax cada 6 meses durante 2 anos; depois anual
- ⌘ Exames radiológicos de acordo com a clínica
- ⌘ Educar o doente para os sinais de alerta

Nota: Nos SEE e no ADS, o seguimento deve estender-se por mais de 10 anos, devido à tendência para a metastização tardia destes tumores.^{10,20}

8 TRATAMENTO DAS RECIDIVAS

Dada a raridade destes tumores, a informação sobre a conduta mais adequada nas recidivas ou doença avançada é escassa, pelo que os médicos devem estar motivados para incluir estas doentes em ensaios clínicos.²¹⁻²⁴

Estes ensaios clínicos deverão ser dirigidos aos diferentes tipos histológicos, dado o diverso comportamento biológico de cada tumor, com diferentes padrões de metastização e diferente sensibilidade aos tratamentos.^{1,4}

Avaliação terapêutica caso a caso

- ⌘ Cirurgia para metástases isoladas
- ⌘ Radioterapia
- ⌘ Terapêutica sistémica
- ⌘ Quimioterapia:

1ª linha

- » Doxorubicina
- » Doxorubicina + Ifosfamida

2ª linha e seguintes

- » Ifosfamida (se não usada em 1ª linha)
- » Gemcitabina Docetaxel (LMS)
- » Trabectedina (para o LMS)
- » Outras opções em monoterapia: Dacarbazina, Docetaxel, Gemcitabina, Paclitaxel
- ⌘ Hormonoterapia (apenas no SEE com RE+)
- » Acetato de Megestrol
- » Acetato de medroxiprogesterona
- » Análogos da GnRH
- » Inibidores da Aromatase

em ensaios
clínicos

BIBLIOGRAFIA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Uterine Neoplasms V.8.2012.
2. Corpus uteri. In Edge SB, Byrd DR, Compton CC, *et al.* AJCC – Cancer Staging Manual 7th ed. New York, Springer, 2010, pp 403-18.
3. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, *et al.* Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 71, 1702-9;1993.
4. Ali Ayhan, Nicholas Reed, Murat Gultekin and Polat Dursun. Textbook of Gynaecological Oncology, 2th edition, Gunes Publishing, ESGO 2012.
5. Jonathan S. Berek and Neville F. Hacker. Practical Gynecologic Oncology, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
6. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 105, 103-4;2009.
7. Tumors of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of tumors. (2003) 233-249.
8. Karla B, *et al.* Gynecologic Oncology Clinical practice and Surgical Atlas. McGraw-Hill. 2012.
9. Giuntoli RL, Metzinger DS, *et al.* Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460-69.
10. Wade K, Quinn MA, *et al.* Uterine sarcoma: steroid receptors and response to hormonal therapy. *Gynecol Oncol* 1990;39:264-67.
11. Uterine Sarcoma Treatment. National Cancer Institute. 1-800-4 Cancer. www.cancer.gov/cancer/topics/pdq/treatment/uterinesarcoma/HealthProfessional.8
12. Tamoxifen and endometrial cancer. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists; *Obstet Gynaecol* 2006;107:1475-78.
13. Morice P, Rodrigues A, *et al.* Chirurgie des sarcomes utérins: revue de la littérature et recommandations sur la prise en charge chirurgicale. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:147-50.
14. Dusenbery KE, Potish RA, *et al.* Limitations of adjuvant radiotherapy for uterine sarcomas spread beyond the uterus. *Gynecol Oncology* 2004;94:191-96.
15. Morgan JA, Le Cesne A, *et al.* Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma (L-sarcomas) after failure of prior anthracyclines (a) and ifosfamide (I). *J Clin Oncol*, Abstract 2007;25:106-10.
16. Hensley ML, Maki R, *et al.* Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2824-31.
17. Barakat R, *et al.* Gynecologic Oncology. Lippincott Williams & Wilkins 5th edition, Philadelphia 2009.
18. Kanjeekal S, Chambers A, *et al.* Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. *Gynec Oncol*, 2005;97:624-37.
19. Adjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and doxorubicin followed by radiotherapy in localized uterine sarcomas: results of a case-control study with radiotherapy alone. P Pautier, A Rey, *et al.* *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:1112-17.
20. Dinh TA, Olick EA, *et al.* The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital. *Gynec Oncol* 2004;92:648-52.
21. Best Clinical Practice Gynaecological Cancer Guidelines; NSW Department of Health 2009, Australia. gmct@nscchhs.health.nsw.gov.au.
22. Vaidya AP, Horowitz NS, *et al.* Uterine malignant mixed müllerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma. *Gynec Oncol* 2006;103:684-87.
23. Callister M, Ramondetta LM, *et al.* Malignant mixed tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *I J Rad Oncol Biol Phys* 2004;58:786-96.
24. Kokawa K, Nishiyama K, *et al.* Clinical outcomes of uterine sarcomas: results from 14 years' worth of experience in the Kinki district in Japan (1990-2003). *I J Gynecol Cancer* 2006;16:1358-63.

