



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Natália Cabral de Noronha Homem de Freitas
Mucina *MUC16* (CA-125) como biomarcador de carcinoma do ovário

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Natália Cabral de Noronha Homem de Freitas

Mucina *MUC16* (CA-125) como biomarcador de carcinoma do ovário

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Anatomia Patológica

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutora Maria Leonor Martins Soares David

março, 2012

FMUP

Eu, Natália Cabral de Noronha Homem de Freitas, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801097, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 17/02/2012

Assinatura: Natália Noronha Freitas

Nome: Natália Pabreal de Noronha Homem de Freitas

Endereço electrónico: med06097@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 912797257

Número do Bilhete de Identidade: 13188166

Título da Dissertação/Monografia (cortar o que não interessa):

Mucina MUC16 (CA-125) como biomarcador de carcinoma do
ovário

Orientador:

Prof. Doutora Maria Leonor Martins Soares David

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projecto:

Anatomia Patológica

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 17/01/2012

Assinatura: Natália Noronha Freitas

Índice

Página do título.....	2
Resumo.....	3
<i>Abstract</i>	4
Introdução.....	5
Métodos.....	6
Mucinas	7
Progressão tumoral e papel da mucina <i>MUC16</i>	9
<i>CA-125</i> na detecção precoce do carcinoma do ovário	11
<i>CA-125</i> na monitorização da resposta ao tratamento e no <i>follow-up</i> do carcinoma do ovário	15
Conclusão.....	20
Referências	21
Anexo	30
Apêndices	35

Mucina *MUC16* (CA-125) como biomarcador de carcinoma do ovário

Natália Cabral de Noronha Homem de Freitas¹, Maria Leonor Martins Soares David²

¹Freitas N, Autora Principal, Estudante do 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina, Licenciada em Ciências Básicas da Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

²David L, MD, PhD, Orientadora da Tese de Mestrado, Professora Catedrática na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Investigadora Sénior no Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP)

Artigo de Revisão

Natália Cabral de Noronha Homem de Freitas

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Telemóvel: 912797257

Correio eletrónico: med06097@med.up.pt

Resumo: 198 palavras

Abstract: 178 palavras

Texto principal: 4527 palavras

Resumo

O cancro do ovário é a neoplasia ginecológica com maior mortalidade associada nos países desenvolvidos. Apesar dos notáveis progressos verificados no seu tratamento, a taxa de mortalidade permanece praticamente inalterada. Enquanto os estadios avançados estão associados a um mau prognóstico, o cancro detetado em fase inicial apresenta uma taxa de cura muito superior. Contudo, a localização anatómica dos ovários e a inespecificidade da sintomatologia do cancro tornam difícil a sua deteção atempada, sendo a sobrevida global das doentes inferior a 45%.

As mucinas são glicoproteínas expressas por vários tipos de células epiteliais. Tendo em conta que os cancros epiteliais constituem cerca de 90% das neoplasias do ovário, e que grande parte destes carcinomas expressa estas glicoproteínas em maior quantidade que o habitual, as mucinas são biomoléculas obrigatórias a investigar no âmbito do carcinoma do ovário. A mucina *MUC16/Cancer Antigen 125 (CA-125)* é, até aos dias de hoje, a mais estudada neste contexto, embora o seu papel ainda não esteja claramente definido. Posto isto, o objetivo deste trabalho foi o de rever a literatura de forma a elucidar os profissionais de saúde relativamente ao que já foi descoberto acerca do contributo do *CA-125* como marcador de carcinoma do ovário.

Palavras-chave: antigénio *CA-125*, mucinas, marcador tumoral biológico, neoplasias do ovário

Abstract

Ovarian cancer is the most lethal gynaecological cancer in developed countries. Despite the remarkable progress made in its treatment, the mortality rate of ovarian cancer remains essentially unaltered. While advanced stages are associated with a poor prognosis, when cancer is detected at an early phase, the cure rate increases substantially. However, the anatomic location of the ovaries and the nonspecific symptoms of ovarian cancer make its early detection difficult, and the overall survival of the patients is less than 45%.

Mucins are glycoproteins expressed by various types of epithelial cells. As epithelial cancers account for 90% of the tumours of the ovary, and most of these carcinomas express glycoproteins at a larger amount than usual, mucins are obligatory biomolecules to investigate in ovarian carcinoma cases. *MUC16/Cancer Antigen 125 (CA-125)* is, until today, the most studied mucin in this context, although its function is not yet clear. Therefore, the aim of this project was to review the literature in order to elucidate healthcare professionals about what is known on the subject of *CA-125* as a marker of ovarian carcinoma.

Key-words: *CA-125* antigen, mucins, biological tumor markers, ovarian neoplasms

Introdução

O carcinoma do ovário é o sexto tipo de cancro mais comum em mulheres (1-3), e a neoplasia ginecológica com maior mortalidade associada nos países desenvolvidos.(4-11) Apesar do aumento da sobrevida verificado com os avanços terapêuticos da última década, a taxa de mortalidade por cancro do ovário pouco se alterou (5, 7, 12, 13) e parece estar relacionada com o elevado grau de progressão da doença aquando da sua deteção.(14-16) O facto de o ovário ser um órgão retroperitoneal e de a sintomatologia dos carcinomas do ovário, quando presente, ser frequentemente escassa e inespecífica (8, 14-19), permitem que a doença progrida de forma silenciosa. Contudo, nos casos detetados em fase inicial, a sobrevida aumenta substancialmente.(4, 8, 15, 16) Diversas abordagens têm sido propostas no sentido de aumentar a taxa de diagnóstico precoce, mas até hoje não se conseguiu encontrar o método ideal. Os marcadores tumorais têm sido alvo de interesse enquanto parte integrante de programas de rastreio, na medida em que implicam testes não invasivos, facilmente repetidos ao longo do tempo e relativamente pouco dispendiosos quando comparados com a maioria dos métodos imagiológicos. Por estas mesmas razões a investigação tem sido alargada a diversas áreas relacionadas com o carcinoma do ovário, nomeadamente a monitorização da resposta ao tratamento e o *follow-up* das doentes. Entre os biomarcadores investigados, o *Cancer Antigen 125 (CA-125)* foi o mais minuciosamente estudado.

Métodos

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica sobre *CA-125/MUC16* na base de dados PubMed (*US National Library of Medicine, National Institutes of Health*), utilizando-se como palavras-chave os termos MeSH *CA-125 antigen; mucins; tumor markers, biological; ovarian neoplasms*. A pesquisa foi limitada ao período compreendido entre 27 de abril de 2011 e 13 de janeiro de 2012, tendo sido selecionados os artigos a consultar de acordo com os critérios de pertinência em relação ao tema e disponibilidade do artigo completo. De referir que foram consultados estudos não incluídos na pesquisa inicial, citados nos artigos da mesma.

Mucinas

As mucinas são glicoproteínas produzidas por vários tipos de células epiteliais especializadas em zonas de interface com o ar, água, alimentos e microrganismos, constantemente sujeitas a elevado stress físico e/ou químico – tratos respiratório, gastrointestinal e genitourinário, e outras superfícies epiteliais secretoras de diversos órgãos.(9, 16, 20, 21) Estas regiões são expostas à agressão por proteases, glicosidases, lípases e toxinas, sofrendo oscilações na composição molecular, em termos de pH, concentração iónica, hidratação e oxigenação.(22) As mucinas exercem um papel central na manutenção da homeostasia, através da regulação do microambiente local junto à superfície celular, mantendo a hidratação e lubrificação das células, e protegendo-as contra lesões e infeções.(14, 22, 23) Estas glicoproteínas estão, ainda, envolvidas na transdução de sinal, funcionando como sensores que comunicam às células epiteliais eventuais alterações físico-químicas junto à superfície celular, o que resulta em respostas celulares coordenadas, incluindo proliferação, diferenciação, apoptose e secreção de produtos especializados.(22, 23)

A circunstância de as células neoplásicas terem, em geral, um aumento da produção de mucinas leva a que estas tenham sido implicadas na patogénese de cancro, particularmente de adenocarcinomas.(14, 21-26) O microambiente nas regiões de crescimento tumoral está constantemente sujeito à agressão pela hipóxia, acidez, proteases e outros fatores biologicamente ativos. Pensa-se que os tumores utilizam as mucinas de maneira a ultrapassarem as condições adversas que coíbem a sua progressão, permitindo-lhes, em última análise, sobreviverem e proliferarem em circunstâncias de outra forma inóspitas (22) – por exemplo, protegendo as células tumorais da agressão pelas proteases.

As mucinas são agrupadas em duas classes: segregadas e associadas às membranas. A *MUC16* é uma mucina associada às membranas, também conhecida como *Cancer Antigen 125* ou, simplesmente, *CA-125*, identificada por Bast *et al* (27) nos anos 1980. O primeiro anticorpo utilizado na sua deteção, o *OC125* (que lhe deu o nome), foi desenvolvido contra uma linha celular de cancro do ovário (*OVCA433*) obtida a partir do líquido ascítico de uma paciente com cistadenocarcinoma papilar do ovário.(27) Desde então foram descritos vários outros anticorpos que reconhecem o *CA-125*, sendo que, após mapeamento dos epítomos e comparações imunohistoquímicas, estes podem ser, *grosso*

modo, divididos em dois grupos: *OC125-like* e *M11-like*.(28, 29) A constatação de que a ligação do anticorpo monoclonal *M11* não era inibida pelo anticorpo monoclonal *OC125* levou à conclusão de que os dois reconheciam epítomos distintos, em domínios antigénicos separados do *CA-125*.(7, 29-31) O ensaio *CA-125-II*, uma variante do ensaio *CA-125* original, utiliza o anticorpo monoclonal *M11* para capturar a mucina *MUC16/CA-125* e o anticorpo monoclonal *OC125* para a deteção da mesma, apresentando maior precisão nos resultados.(12, 31, 32)

Estruturalmente, o *CA-125/MUC16* é uma proteína transmembranar tipo I que consiste num enorme domínio N-terminal de mais de 12 000 resíduos de aminoácidos, com extensas regiões de *tandem repeat* altamente glicosiladas, com O- e N-glicanos, e num domínio C-terminal constituído por uma longa região extracelular também glicosilada, contendo um local de potencial clivagem proteolítica, por um domínio transmembranar e por uma cauda citoplasmática curta com potenciais locais de fosforilação, que lhe conferem a capacidade de transdução de sinal.(7, 21-24, 26, 29, 33-35) Contudo, apesar de a sua estrutura já ter sido descrita, a função celular precisa do *CA-125* permanece desconhecida.

A superfície epitelial do ovário é a única região deste órgão que expressa mucinas, ainda que, na maioria dos casos, o *CA-125* não seja detetável no epitélio dos ovários normais.(9, 24) No entanto, contrariamente à generalidade dos carcinomas, nos quais as células epiteliais se tornam menos diferenciadas com o decurso da progressão neoplásica, a diferenciação dos carcinomas do ovário é mais complexa do que a da superfície epitelial do ovário, sendo que estes carcinomas expressam maior quantidade de mucinas do que a superfície do ovário normal.(9, 14, 17, 21)

Progressão tumoral e papel da mucina *MUC16*

De uma forma simplificada, para que haja metastização é necessário que as células tumorais se dissociem do tumor primário, invadam os elementos estromais normais, e transponham os vasos sanguíneos ou linfáticos, estabelecendo uma colônia metastática.(10, 22, 24, 36) Para que tal ocorra é necessário um conjunto de alterações moleculares na superfície da célula que levem à interrupção dos contactos entre a célula neoplásica invasora e o restante tumor e estroma (antiadesão), estabelecendo-se novos contactos (adesão) à medida que a célula migra.(10, 14, 17, 21-24, 29, 35, 37)

Classicamente, o carcinoma do ovário progride com disseminação metastática peritoneal loco-regional.(24) Pensa-se que os longos domínios extracelulares das mucinas possam conferir simultaneamente propriedades adesivas e antiadesivas às células tumorais, contribuindo para a invasão e metastização dos adenocarcinomas.(14, 22, 23) É, portanto, provável que a sobre-expressão da mucina *MUC16* no carcinoma do ovário possa impedir a interação de moléculas de adesão com os seus ligandos (22), afetando simultaneamente a adesão entre as células tumorais e destas à matriz extracelular. Por outro lado, os domínios extracelulares do *CA-125*, dispostos num padrão em escova na superfície externa das células do carcinoma do ovário, parecem fornecer o ponto inicial de contacto entre estas células neoplásicas e as células mesoteliais que revestem o peritoneu.(8, 21, 25, 26, 29) O *CA-125* liga-se à mesotelina, uma proteína expressa não só pelas células mesoteliais normais, que revestem a cavidade peritoneal, mas também, de forma aberrante, pelas próprias células do carcinoma do ovário.(8, 25, 26) Esta ligação promove o estabelecimento de interações homotípicas (célula tumoral-célula tumoral) e heterotípicas (célula tumoral-célula mesotelial).(14, 25) As primeiras permitem a formação esferoide multicelular no líquido peritoneal, aumentando desta forma a carga tumoral nos locais de metastização.(14) As segundas, por sua vez, possibilitam a adesão das células neoplásicas à superfície peritoneal e de outros órgãos abdominais, promovendo assim a disseminação do tumor.(14) Além da ligação à mesotelina, a natureza altamente glicosilada das regiões de *tandem repeat* do *CA-125* permite ainda que este se ligue à galectina, uma lectina expressa pelas células imunitárias humanas.(26, 38) Esta ligação está envolvida na progressão tumoral através de dois

mecanismos – adesão das células neoplásicas aos tecidos do hospedeiro, tal como acontece com a mesotelina, e inibição da resposta imunitária anti-tumoral.(23, 26, 38, 39)

Curiosamente, a O-glicosilação das mucinas produzidas pelas células tumorais é significativamente diferente da das mucinas produzidas pelas células normais, das quais o tumor se originou.(40, 41) Têm-se tentado desenvolver anticorpos monoclonais especificamente direcionados para as glicofomas aberrantes produzidas pelos tumores epiteliais, mas, até hoje, não se conseguiu encontrar um anticorpo específico para o *CA-125* produzido (apenas ou preferencialmente) por células de carcinoma do ovário.

CA-125 na detecção precoce do carcinoma do ovário

A sobrevida das doentes com carcinoma do ovário está diretamente relacionada com o grau de progressão do mesmo na altura do diagnóstico.(14-16) Atualmente, o estadiamento da doença faz-se de acordo com a classificação proposta pela *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) (Tabela 1), correspondendo o estadio I à doença limitada a um ou a ambos os ovários, o estadio II à doença limitada a um ou a ambos os ovários mas com extensão pélvica, e os estadios III e IV à doença de um ou ambos os ovários, com metástases peritoneais fora da cavidade pélvica, confirmadas ao microscópio.

Enquanto no carcinoma do ovário em estadio I a sobrevida aos 5 anos ultrapassa os 90%, no estadio II desce para 75-80%, e nos casos em que já ocorreu metastização é de cerca de 25%.(5, 7, 42-44) Apesar do bom prognóstico quando em estadio precoce, a sobrevida global do carcinoma do ovário aos 5 anos é inferior a 45%.(5) Isto acontece porque em 75% das pacientes a deteção clínica só é feita quando a doença já se encontra disseminada.(2, 5-7, 14-18, 44, 45) Assim, é necessário alertar os profissionais de saúde dos cuidados primários e secundários para a doença, de forma a efetuarem uma investigação inicial apropriada, referenciando estas doentes atempadamente para que recebam tratamento otimizado, o mais cedo possível. Atualmente dá-se um elevado ênfase ao reconhecimento da sintomatologia do carcinoma do ovário, que pode incluir distensão abdominal, dispepsia e saciedade precoce, como resultado do aumento da pressão abdominal causado pela ascite ou envolvimento do grande epiplon (2, 4, 46, 47), ou mesmo dor pélvica, geralmente devido a torção do ovário.(47) No entanto, como anteriormente referido, estes sintomas são inespecíficos e muitas vezes só surgem quando o carcinoma se encontra em estadio avançado, apresentando um prognóstico reservado. O exame físico pode incluir pesquisa de ascite, derrame pleural ou uma massa umbilical que é, no entanto, rara e inespecífica, podendo estar associada a outras neoplasias abdominais. (2, 14, 47) A palpação de uma massa anexial durante o exame pélvico é, geralmente, a razão que condiciona o início da avaliação diagnóstica de carcinoma do ovário.(18) Contudo, embora no exame pélvico de rotina se possa identificar um tumor do ovário antes que ocorra disseminação abdominal, raramente são identificados tumores em estadio precoce devido à localização anatómica profunda dos ovários.

Estima-se que, através do exame físico, se deteta apenas um caso em cada 10 000 mulheres assintomáticas com carcinoma do ovário.(18)

A importância das estratégias de rastreio dos tumores do ovário assenta precisamente na possibilidade de deteção numa fase mais localizada e potencialmente curável, levando, idealmente, a uma redução da mortalidade pela doença.(2, 4-7, 12, 15, 16, 32, 44, 48-51) Nos últimos anos tem crescido o interesse pela deteção precoce, com a descoberta de marcadores séricos associados às neoplasias do ovário e com a melhoria da sensibilidade e especificidade diagnósticas da ecografia pélvica. Dada a origem epitelial da maioria das neoplasias do ovário, as mucinas, e o *CA-125* em particular, são biomoléculas obrigatórias a investigar como biomarcadores.

Apesar de ser uma glicoproteína transmembranar, a *MUC16* sofre clivagem proteolítica por proteases extracelulares (29), o que resulta na sua secreção para a circulação, permitindo a deteção dos seus níveis no soro das pacientes através de uma simples análise sanguínea. De facto, o *CA-125* encontra-se elevado em 80-90% das doentes com carcinoma do ovário em estadio avançado.(15, 47, 52, 53) No entanto, este doseamento, isoladamente, não é suficientemente sensível nem específico para ser utilizado como ferramenta de rastreio.(6, 7, 15, 16, 45, 46, 50, 54) Apenas 50% das mulheres em estadio I apresenta níveis aumentados do biomarcador (16, 18, 20, 43, 46), o que limita a sua sensibilidade para detetar o carcinoma enquanto ainda se encontra confinado aos ovários. Por outro lado, a especificidade do *CA-125* está também comprometida pelo facto de várias outras condições, benignas e malignas, além dos carcinomas do ovário, poderem condicionar um aumento do marcador.(6, 7, 16, 18, 20, 46, 48, 52, 54-57) Skates *et al* (13) verificaram que os níveis de *CA-125* tendem a aumentar nas pacientes com carcinoma do ovário e demonstraram que é possível obter um aumento da sensibilidade e especificidade na deteção desta doença através de medições seriadas de *CA-125* ao longo do tempo. Paralelamente, o uso combinado de anticorpos que reconheçam epítomos distintos do *CA-125*, como o *OC125* e o *M11*, como referido anteriormente, tem resultado num aumento da especificidade deste marcador.(32) Apesar das suas limitações, o *CA-125* é o marcador tumoral correntemente mais estudado e utilizado no carcinoma do ovário. Vários outros marcadores têm sido investigados, incluindo combinações de biomarcadores, novos ou conhecidos,

complementares ao *CA-125*, muitas vezes associados a técnicas imagiológicas, como a ecografia, para identificar o painel com melhor relação custo-benefício e com maior sensibilidade e especificidade.(16, 57, 58)

Antes de implementar um programa de rastreio, é necessário considerar os potenciais riscos que lhe estão associados. Um teste de rastreio positivo implica, na maioria dos casos, submeter a paciente a cirurgia laparoscópica ou a laparotomia. Contrariamente à maioria dos outros tipos de cancro, a cirurgia é quase sempre efetuada nas mulheres com suspeita de carcinoma do ovário, ainda que se encontrem em estadios avançados. Tal acontece porque o diagnóstico definitivo é histológico e, portanto, é necessária cirurgia para a obtenção de tecido, bem como para o estadiamento da doença e redução do volume tumoral (citorredução). Estes procedimentos invasivos condicionam elevada morbidade física e psicológica, além dos substanciais custos financeiros e do pequeno, mas não desprezível, risco de complicações.(54) Como tal, a menos que o programa de rastreio produza resultados muito sensíveis e específicos, um grande número de pacientes estaria em risco de ser submetido a cirurgia desnecessária. A questão dos resultados falsos positivos dos testes de rastreio torna-se crucial nas doenças de baixa prevalência como é o caso do carcinoma do ovário que, apesar de estar associado a uma elevada taxa de mortalidade, tem baixa incidência e prevalência na população em geral. Foram levados a cabo três estudos em larga escala, no Reino Unido (59), Japão (51) e Estados Unidos da América (42), dois dos quais ainda se encontram em curso, a fim de determinar se com o programa de rastreio (com *CA-125* sérico e ecografia transvaginal e/ou abdominal, sequencial ou simultaneamente), por oposição à ausência de rastreio, é possível efetuar o diagnóstico precocemente e, por conseguinte, diminuir a mortalidade pela doença. O estudo *The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial* (42) reportou ausência de alteração no estadios em que se encontrava o cancro aquando da deteção pelo rastreio, bem como ausência de diminuição da mortalidade por cancro ou da mortalidade global nas mulheres submetidas a rastreio anual (durante quatro anos com ecografia transvaginal e seis com níveis séricos de *CA-125*). Até que os restantes estudos sejam publicados, as mulheres com risco de carcinoma do ovário igual ao da população em geral não devem ser rastreadas fora destes ensaios clínicos. Embora

não haja dados que demonstrem que os programas de rastreio reduzam a mortalidade pela doença mesmo nos grupos de maior risco (nos quais há suspeita de síndrome hereditário de cancro do ovário), Jelovac *et al* (18) defendem que as mulheres de alto risco devem efetuar anualmente exame pélvico bimanual, doseamento de *CA-125* e ecografia transvaginal (Figura 1).

CA-125 na monitorização da resposta ao tratamento e no *follow-up* do carcinoma do ovário

Atualmente, a abordagem terapêutica *standard* inicial ao carcinoma do ovário é a ressecção cirúrgica total, seguida, na maioria dos casos, por quimioterapia sistémica.(47, 60, 61) Nas doentes em estadio avançado (III e IV), o objetivo da cirurgia é obter uma redução do volume tumoral (citorredução) máxima, já que a disseminação do carcinoma nestes casos torna complicada a ressecção total.(62) Vários estudos (63-66) demonstraram que o volume de doença residual após cirurgia se correlaciona inversamente com a frequência de resposta à quimioterapia e com a sobrevida. Considera-se ótima a citorredução que consegue atingir uma doença residual <1cm, no maior diâmetro do tumor, sendo a melhoria da sobrevida apenas verificada nos casos em que se consegue obter uma citorredução ótima.(60, 61, 63, 67, 68) Bristow *et al* publicaram um trabalho de revisão (63) no qual reportaram ser apenas possível obter uma citorredução ótima em cerca de 42% das pacientes com carcinoma do ovário em estadio avançado. Tal significa que a tradicional abordagem de laparotomia e tentativa de citorredução não traz benefício à maioria das mulheres com doença avançada em termos de sobrevida. Numa tentativa de selecionar os casos que podem beneficiar de cirurgia, vários investigadores (60, 68-70) estudaram a relação entre os níveis séricos de CA-125 pré-operatórios e a probabilidade de sucesso da cirurgia citorredutora, *i.e.*, a probabilidade de obter uma citorredução ótima. Estes autores concluíram que a concentração sanguínea de MUC16 não previa com segurança os casos em que era possível obter uma citorredução ótima.

Como referido acima, após o tratamento cirúrgico, a maioria das pacientes é submetida a quimioterapia. A determinação objetiva da resposta das doentes à quimioterapia é essencial na decisão médica de continuar um regime terapêutico, uma vez que os fármacos utilizados apresentam elevado custo e toxicidade. Contudo, nem sempre é fácil efetuar esta avaliação de forma objetiva porque a doença apresenta frequentemente lesões disseminadas e de pequeno volume, dificilmente detetáveis por métodos imagiológicos.(8, 71) A própria cirurgia de citorredução pode levar a falsos positivos nas áreas de tecido cicatricial ou, por outro lado, as alterações anatómicas pós-cirúrgicas podem ocultar tumores de pequeno volume.(62) A questão da subjetividade de interpretação do estudo radiológico e do significativo erro intra e interobservador também já foi reportada.(72) Além destas limitações, o

estudo radiológico é dispendioso, moroso e acarreta vários efeitos colaterais, incluindo exposição a radiação e potenciais reações adversas aos meios de contraste, que resultam em nefrotoxicidade.(46, 62) Assim, é necessário selecionar um método de monitorização alternativo pelo menos tão eficiente como os métodos imagiológicos. Canney *et al* (52) demonstraram que o aumento e diminuição dos níveis séricos de *CA-125* se correlacionavam com a progressão e regressão da doença. De facto, o *CA-125* continua a ser, até hoje, o único marcador tumoral utilizado na avaliação da resposta à quimioterapia nas doentes com carcinoma do ovário, sendo esta a sua principal aplicação clínica.(55, 73) Os níveis de *MUC16* devem ser doseados antes do tratamento e, caso estejam elevados, ou seja, se se tratar de um tumor produtor de *CA-125*, devem ser utilizados como termo de comparação relativamente aos doseamentos efetuados durante o tratamento. Um aumento expressivo nos níveis de *CA-125* pode ser utilizado como evidência de falência do regime terapêutico na ausência de alterações radiológicas e clínicas.(18) Da mesma forma, uma diminuição nos seus níveis pode ser utilizada como evidência de sucesso do tratamento.(18)

Apesar do considerável aumento da sobrevida das doentes com carcinoma do ovário verificado através da combinação de cirurgia citorrredutora com quimioterapia eficaz, 75% recidiva sobretudo nos primeiros dois anos após o diagnóstico, embora em diferentes proporções consoante o estadio da doença na altura em que é diagnosticada (20-30% quando em estadio inicial e 50-95% quando em estadio avançado).(47, 71) Esta elevada probabilidade de progressão e recidiva da doença leva a que a maioria das mulheres seja igualmente monitorizada após o tratamento. Contudo, nas consultas de *follow-up* põem-se os mesmos problemas que na avaliação clínica inicial das doentes com suspeita de carcinoma do ovário – a sintomatologia vaga e a dificuldade em detetar alterações precoces no exame físico devido à localização anatómica profunda dos ovários. Assim sendo, a *MUC16* surge também como uma forma de monitorização das doentes com carcinoma do ovário que se encontram em remissão clínica completa (46, 48, 62, 74, 75) (definida pela ausência de alterações no exame físico, doseamento sérico de *CA-125* e tomografia computadorizada). De facto, o doseamento regular dos níveis séricos de *CA-125* é um dos melhores exemplos em oncologia de um teste com capacidade para detetar recidiva do cancro meses antes da ocorrência de sintomas ou sinais clínicos ou imagiológicos

da mesma.(18, 32, 46) Assim, o seguimento destas doentes inclui história clínica completa, exame físico e ginecológico, doseamento sérico de *CA-125*, frequentemente ecografia, e outros exames imagiológicos caso surjam sintomas suspeitos, anomalias no exame físico/ecografia ou elevação dos níveis do biomarcador.(47, 71)

As medições seriadas de *CA-125* têm a potencial vantagem de tranquilizar as doentes e, de certa forma, os médicos, quando as concentrações se encontram dentro dos limites da normalidade.(46, 74) Porém, estes resultados podem ser ilusórios, uma vez que, consoante referido anteriormente, apenas 50% das neoplasias epiteliais do ovário em estadio precoce apresenta elevação da *MUC16*. Ainda assim, as medições seriadas de *CA-125* continuam a ser uma forma simples de avaliação após o tratamento inicial e tornam obsoleta a necessidade de investigação radiológica, com todas as desvantagens supracitadas.(46) Por outro lado, o doseamento do *CA-125* causa elevados níveis de ansiedade face às subseqüentes consultas de *follow-up* e ao resultado do doseamento seguinte.(44, 46) Concentrações elevadas do biomarcador podem levar a ansiedade desnecessária relativamente à possibilidade de recidiva e morte numa paciente de outra forma assintomática.(20, 76, 77) Apesar de a generalidade das formas recidivantes de carcinoma do ovário ter uma boa resposta à quimioterapia, raramente é possível obter a cura e não está documentado um aumento da sobrevida após a reintrodução precoce do tratamento. Rustin *et al* (74) publicaram um estudo no qual as doentes em remissão clínica completa após o tratamento de primeira linha efetuavam doseamentos regulares de *CA-125* como parte do *follow-up* de rotina. Os resultados eram avaliados por laboratórios de confiança e ocultados aos médicos e pacientes. Sempre que se detetava um aumento nos níveis de *CA-125*, as doentes eram randomizadas para um de dois grupos, numa proporção de 1:1. Ou eram notificadas relativamente ao aumento do *CA-125* e começavam imediatamente a quimioterapia, ou então continuavam a efetuar doseamentos (fictícios) de *CA-125* até desenvolverem sintomas/sinais de recidiva, altura em que seriam notificadas do aumento e iniciariam o tratamento. Neste estudo, não se provou que a iniciação precoce de quimioterapia baseada apenas na elevação dos níveis de *CA-125* melhorasse a sobrevida das doentes comparativamente com a instituição tardia da mesma, apenas mediante sintomas/sinais de recidiva. É de referir que, pelo contrário, a instituição precoce de

tratamento resultou numa deterioração da qualidade de vida das doentes. É, portanto, questionável o valor do doseamento do biomarcador no *follow-up* das doentes que entram em remissão completa após tratamento de primeira linha.

Todavia, o estudo supracitado foi criticado a vários níveis.(44, 77) Por um lado, não foi admitida a possibilidade de as doentes serem submetidas a nova cirurgia após recidiva da doença. Por outro lado, a escolha da forma de quimioterapia foi feita de acordo com a prática clínica de cada local. Complementarmente, o recrutamento das candidatas deu-se durante um período superior a dez anos, durante o qual ocorreram progressos tanto a nível cirúrgico como a nível de introdução de novos agentes de quimioterapia. Daqui se conclui que nem todas as doentes receberam tratamento ótimo de segunda linha, que é um pré-requisito para qualquer conclusão relativamente à sua eficácia. Face ao exposto, é essencial a realização de estudos randomizados que evidenciem benefício com a cirurgia, com ou sem quimioterapia associada, nos casos em que há recidiva da doença, antes que o *follow-up* com *CA-125* seja desencorajado. Ainda que a quimioterapia precoce não melhore a sobrevida das doentes, alguns autores (18, 47, 71) defendem que as consultas de *follow-up* devem continuar a incluir doseamento sérico de *CA-125*, uma vez que este pode ser útil na identificação das pacientes que devem ser submetidas a exames radiológicos, de forma a selecionar aquelas que podem beneficiar de cirurgia ou de tratamento precoce, antes mesmo do início dos sintomas. Após aconselhamento apropriado, as mulheres podem agora, com estes dados, fazer escolhas informadas acerca do seu seguimento, tendo a possibilidade de optar por medições regulares dos níveis do marcador, ausência de doseamento do mesmo a menos que clinicamente indicado, ou medição da sua concentração apenas se estiverem preocupadas ou caso tenham sintomas.(46)

Além da sua aplicação na monitorização da resposta ao tratamento e no *follow-up* de doentes com carcinoma do ovário, os marcadores tumorais, e o *CA-125* em particular, têm sido explorados como indicadores de prognóstico, tanto na altura do diagnóstico como durante o tratamento inicial. Vários estudos constataram a existência de uma associação entre os níveis séricos de *CA-125* pré-quimioterapia (78) e pós-quimioterapia (11, 79) e a sobrevida das mulheres com carcinoma do ovário. Contudo, esta associação foi colocada em questão por Steffensen *et al* (48) que concluíram que o *CA-*

125 apenas se relacionava com a sobrevida através de análise univariada (sem ajustamento para outras variáveis), sendo que através de análise multivariada não conseguiram demonstrar esta correlação. Por outro lado, os estudos que se focaram nas implicações prognósticas dos níveis pré-operatórios de *CA-125* chegaram também a resultados contraditórios, não tendo sido demonstrado o *CA-125* como fator independente de prognóstico. Embora vários investigadores tenham estudado a relação entre o doseamento de *CA-125* num único ponto no tempo e a sobrevida, poucos estudos longitudinais foram levados a cabo para este efeito. Nestes últimos (80-82) concluiu-se que, mais do que o valor absoluto de *CA-125*, a redução (rápida) nos níveis do biomarcador durante o tratamento constituía um fator independente de prognóstico nas mulheres com carcinoma do ovário (Figura 1).

Conclusão

O *CA-125* encontra-se em uso clínico no contexto do carcinoma do ovário, embora o seu contributo ainda seja questionável. Diversos estudos têm sido realizados relativamente à possível utilidade da *MUC16*, por si só ou em combinação com outros biomarcadores, na deteção precoce de carcinoma do ovário, mas até aos dias de hoje não se conseguiu encontrar um método de rastreio suficientemente sensível e específico para ser implementado na prática clínica de rotina (Figura 1).

É ponto assente que os níveis de *CA-125* se correlacionam com a progressão e regressão da doença, e é esta a base da determinação da sua concentração na monitorização da resposta à terapêutica (Figura 1).

O marcador é também utilizado no *follow-up* das doentes que se encontram em remissão, uma vez que, na maioria dos casos, prediz recidiva antes de quaisquer sintomas ou sinais clínicos ou imagiológicos (Figura 1). Contudo, esta vantagem temporal não acarreta necessariamente benefícios terapêuticos, já que não está provado que a reinstituição precoce da quimioterapia baseada exclusivamente no aumento dos níveis de *CA-125* melhore a sobrevida ou qualidade de vida das doentes quando comparada com a instituição da mesma apenas quando surgem sintomas e/ou sinais clínicos ou imagiológicos de recidiva. Ainda assim, alguns autores defendem que o *CA-125* deve continuar a ser doseado nas consultas de *follow-up* no sentido de selecionar as doentes que podem beneficiar de tratamento, evitando ou atrasando desta forma a deterioração da sua qualidade de vida.

Desde a sua descoberta o *CA-125* tem-se revelado um biomarcador promissor. No âmbito do carcinoma do ovário, vem contribuindo para marcantes avanços médicos e científicos. Contudo, e apesar de tão profundamente estudado, o seu verdadeiro potencial, enquanto arma diagnóstica e prognóstica, continua por atingir.

Referências

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61 (2): 69-90.
2. Redman C, Duffy S, Dobson C. Improving early detection of ovarian cancer. *Practitioner* 2011; 255 (1741): 27-30.
3. Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC. Quality of life for patients with epithelial ovarian cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4 (1): 18-29.
4. Redman C, Duffy S, Bromham N, Francis K. Recognition and initial management of ovarian cancer: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 342: d2073.
5. Barnholtz-Sloan JS, Schwartz A, Qureshi F, Jacques S, Malone J, Munkarah AR. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (4): 1120-7.
6. Nossov V, Amneus M, Su F, Lang J, Janco JM, Reddy ST, Farias-Eisner R.. The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (3): 215-23.
7. Scholler N, Urban N. CA125 in ovarian cancer. *Biomark Med* 2007; 1 (4): 513-23.
8. Bast RC Jr, Hennessy B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer* 2009; 9 (6): 415-28.
9. Auersperg N, Wong A, Choi KC, Kang SK, Leung PC. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev* 2001; 22 (2): 255-88.
10. Vergara D, Merlot B, Lucot JP, Collinet P, Vinatier D, Fournier I, Salzet M. Epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer. *Cancer Lett* 2010; 291 (1): 59-66.
11. van Dalen A, Favier J, Burges A, Hasholzner U, de Bruijn HW, Dobler-Girdziunaite D, Dombi VH, Fink D, Giai M, McGing P, Harlozinska A, Kainz C, Markowska J, Molina R, Sturgeon C, Bowman A, Einarsson R. Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2000; 79 (3): 444-50.

12. Skates SJ, Xu F, Yu YH, Sjövall K, Einhorn N, Chang Y, Bast RC Jr, Knapp RC. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer* 1995; 76 (Suppl 10): 2004-10.
13. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, Rosenthal AN, Oram DH, Knapp RC, Jacobs IJ. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003; 21 (Suppl 10): 206s-210s.
14. Singh AP, Senapati S, Ponnusamy MP, Jain M, Lele SM, Davis JS, Remmenga S, Batra SK. Clinical potential of mucins in diagnosis, prognosis, and therapy of ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9 (11): 1076-85.
15. Hossain F, Karim M, Rahman SM, Khan N, Siddiqui M, Hussain R. Preoperative detection of ovarian cancer by color Doppler ultrasonography and CA 125. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2010; 36 (2): 68-73.
16. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. *Maturitas* 2010; 67 (1): 46-53.
17. Høgdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Kjaerbye-Thygesen A, Gayther S, Jacobs IJ, Høgdall CK. CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish "MALOVA" Ovarian Cancer Study. *Gynecol Oncol* 2007; 104 (3): 508-15.
18. Jelovac D, Armstrong D. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011; 61 (3): 183-203.
19. Menon U, Skates S, Lewis S, Rosenthal AN, Rufford B, Sibley K, Macdonald N, Dawnay A, Jeyarajah A, Bast RC Jr, Oram D, Jacobs IJ. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (31): 7919-26.
20. Meyer T, Rustin G. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000; 82 (9): 1535-8.
21. Bast RC Jr, Spriggs D. More than a biomarker: CA125 may contribute to ovarian cancer pathogenesis. *Gynecol Oncol* 2011; 121 (3): 429-30.

22. Hollingsworth MA, Swanson B. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nat Rev Cancer* 2004; 4 (1): 45-60.
23. Bafna S, Kaur S, Batra SK. Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alterations in the growth and survival of cancer cells. *Oncogene* 2010; 29 (20): 2893-904.
24. Thériault C, Pinard M, Comamala M, Migneault M, Beaudin J, Matte I, Boivin M, Piché A, Rancourt C. MUC16 (CA125) regulates epithelial ovarian cancer cell growth, tumorigenesis and metastasis. *Gynecol Oncol* 2011; 121 (3): 434-43.
25. Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, Minami S, Umesaki N, Takeuchi M, Miyajima A. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem* 2004; 279 (10): 9190-8.
26. Gubbels JA, Belisle J, Onda M, Rancourt C, Migneault M, Ho M, Bera TK, Connor J, Sathyanarayana BK, Lee B, Pastan I, Patankar MS. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. *Mol Cancer* 2006; 5 (1): 50.
27. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC., Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68 (5): 1331-7.
28. Whitehouse C, Solomon E. Current status of the molecular characterization of the ovarian cancer antigen CA125 and implications for its use in clinical screening. *Gynecol Oncol* 2003; 88 (1 Pt 2): S152-7.
29. O'Brien TJ, Beard J, Underwood LJ, Dennis RA, Santin AD, York L. The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences. *Tumour Biol* 2001; 22 (6): 348-66.
30. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem* 2001; 276 (29): 27371-5.
31. Yin BW, Dnistrian A, Lloyd KO. Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene. *Int J Cancer* 2002; 98 (5): 737-40.

32. Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, Baggerly KA, Atkinson EN, Skates S, Zhang Z, Lokshin A, Menon U, Jacobs I, Lu K. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005; (15 Suppl 3): 274-81.
33. Kui Wong N, Easton R., Panico M, Sutton-Smith M, Morrison JC, Lattanzio FA, Morris HR, Clark GF, Dell A, Patankar MS. Characterization of the oligosaccharides associated with the human ovarian tumor marker CA125. *J Biol Chem* 2003; 278 (31): 28619-34.
34. Perez BH, Gipson I. Focus on Molecules: human mucin MUC16. *Exp Eye Res* 2008; 87 (5): 400-1.
35. Bouanene H, Miled A. Conflicting views on the molecular structure of the cancer antigen CA125/MUC16. *Dis Markers* 2010; 28 (6): 385-94.
36. Sawada K, Mitra A, Radjabi AR, Bhaskar V, Kistner EO, Tretiakova M, Jagadeeswaran S, Montag A, Becker A, Kenny HA, Peter ME, Ramakrishnan V, Yamada SD, Lengyel E. Loss of E-cadherin promotes ovarian cancer metastasis via alpha 5-integrin, which is a therapeutic target. *Cancer Res* 2008; 68 (7): 2329-39.
37. Cavallaro U, Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4 (2): 118-32.
38. Seelenmeyer C, Wegehangel S, Lechner J, Nickel W., The cancer antigen CA125 represents a novel counter receptor for galectin-1. *J Cell Sci* 2003; 116 (Pt 7): 1305-18.
39. van den Brûle F, Califice S, Garnier F, Fernandez PL, Berchuck A, Castronovo V. Galectin-1 accumulation in the ovary carcinoma peritumoral stroma is induced by ovary carcinoma cells and affects both cancer cell proliferation and adhesion to laminin-1 and fibronectin. *Lab Invest* 2003; 83 (3): 377-86.
40. Pinto R, Carvalho A, Conze T, Magalhães A, Picco G, Burchell JM, Taylor-Papadimitriou J, Reis CA, Almeida R, Mandel U, Clausen H, Söderberg O, David L. Identification of new cancer biomarkers based on aberrant mucin glycoforms by in situ Proximity Ligation. *J Cell Mol Med* 2011; 10 (111): 1582-4934.

41. Gendler SJ, Lancaster C, Taylor-Papadimitriou J, Duhig T, Peat N, Burchell J, Pemberton L, Lalani EN, Wilson D. Molecular cloning and expression of human tumor-associated polymorphic epithelial mucin. *J Biol Chem* 1990; 265 (25): 15286-93.
42. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, Greenlee RT, Yokochi LA, Kessel B, Crawford ED, Church TR, Andriole GL, Weissfeld JL, Fouad MN, Chia D, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hartge P, Pinsky PF, Zhu CS, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Xu JL, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305 (22): 2295-303.
43. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, Grudzinskas J G, Oram D. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993; 306 (6884): 1030–1034.
44. Chitale R. Monitoring ovarian cancer: CA125 trial stirs controversy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (18): 1233-5.
45. Buchen L. Cancer: Missing the mark. *Nature* 2011; 471 (7339): 428-32.
46. Goonewardene TI, Hall M, Rustin GJ. Management of asymptomatic patients on follow-up for ovarian cancer with rising CA-125 concentrations. *Lancet Oncol* 2007; 8 (9): 813-21.
47. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351 (24): 2519-29.
48. Steffensen KD, Waldstrøm M, Brandslund I, Jakobsen A. Prognostic impact of prechemotherapy serum levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (6): 1040-7.
49. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, Nolen B, Pulsipher T, Modugno F, Marks J, Godwin A, Gorelik E, Jacobs I, Menon U, Lu K, Badgwell D, Bast RC Jr, Lokshin AE. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (13): 2159-66.
50. Høgdall C, Fung E, Christensen IJ, Nedergaard L, Engelholm SA, Petri AL, Risum S, Lundvall L, Yip C, Pedersen AT, Hartwell D, Lomas L, Høgdall EV. A novel proteomic biomarker panel as a diagnostic tool for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 123 (2): 308-13.

51. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S, Tsuji Y, Ueda S, Kitanaka T. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 (3): 414-20.
52. Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, James RD. Ovarian cancer antigen CA125: a prospective clinical assessment of its role as a tumour marker. *Br J Cancer* 1984; 50 (6): 765-9.
53. Chauhan SC, Singh A, Ruiz F, Johansson SL, Jain M, Smith LM, Moniaux N, Batra SK. Aberrant expression of MUC4 in ovarian carcinoma: diagnostic significance alone and in combination with MUC1 and MUC16 (CA125). *Mod Pathol* 2006; 19 (10): 1386-94.
54. Moore RG, MacLaughlan S, Bast RC Jr. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 116 (2): 240-5.
55. Schmidt. CA-125: a biomarker put to the test. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (17): 1290-1.
56. Einhorn N, Sjövall K, Knapp RC, Hall P, Scully RE, Bast RC Jr, Zurawski VR Jr. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80 (1): 14-8.
57. Bast RC Jr. Status of tumor markers in ovarian cancer screening. *J Clin Oncol* 2003; 15 (21(10 Supl)): 200s-205s.
58. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai CO, Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008; 108 (2): 402-8.
59. Menon U, Maharaj AG-, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, Lewis S, Davies S, Philpott S, Lopes A, Godfrey K, Oram D, Herod J, Williamson K, Seif MW, Scott I, Mould T, Woolas R, Murdoch J, Dobbs S, Amso NN, Leeson S, Cruickshank D, McGuire A, Campbell S, Fallowfield L, Singh N, Dawnay A, Skates SJ, Parmar M, Jacobs I. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10 (4): 327-40.

60. Kang S, Kim TJ, Nam BH, Seo SS, Kim BG, Bae DS, Park SY. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2010; 101 (1): 13-7.
61. Mury D, Woelber L, Jung S, Eulenburg C, Choschzick M, Witzel I, Schwarz J, Jaenicke F, Mahner S. Prognostic and predictive relevance of CA-125 at primary surgery of ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137 (7): 1131-7.
62. Herzog TJ, Vermorken JB, Pujade-Lauraine E, Provencher DM, Jagiello-Gruszfeld A, Kong B, Boman K, Park YC, Parekh T, Lebedinsky C, Gómez J, Monk BJ., Correlation between CA-125 serum level and response by RECIST in a phase III recurrent ovarian cancer study. *Gynecol Oncol* 2011; 122 (2): 350-5.
63. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1248-59.
64. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006; 103 (2): 559-64.
65. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3621-7.
66. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007; 106 (1): 69-74.
67. Paramasivam S, Tripcony L, Crandon A, Quinn M, Hammond I, Marsden D, Proietto A, Davy M, Carter J, Nicklin J, Perrin L, Obermair A. Prognostic importance of preoperative CA-125 in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I epithelial ovarian cancer: an Australian multicenter study. *J Clin Oncol*, 2005. 23(25): p. 5938-42.

68. Barlow TS, Przybylski M, Schilder JM, Moore DH, Look KY. The utility of presurgical CA125 to predict optimal tumor cytoreduction of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (2): 496-500.
69. Chi DS, Venkatraman E, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 72 (2): 227-31.
70. Brockbank EC, Ind TE, Barton DP, Shepherd JH, Gore ME, A'Hern R, Bridges JE., Preoperative predictors of suboptimal primary surgical cytoreduction in women with clinical evidence of advanced primary epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14 (1): 42-50.
71. Pignata S, Cannella L, Leopardi D, Bruni GS, Facchini G, Pisano C. Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer: in favor of continuing to prescribe CA125 during follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 8): viii40-viii44.
72. Suzuki C, Torkzad M, Jacobsson H, Aström G, Sundin A, Hatschek T, Fujii H, Blomqvist L. Interobserver and intraobserver variability in the response evaluation of cancer therapy according to RECIST and WHO-criteria. *Acta Oncol* 2010; 49 (4): 509-14.
73. Rustin GJ, Bast RC Jr, Kelloff GJ, Barrett JC, Carter SK, Nisen PD, Sigman CC, Parkinson DR, Ruddon RW. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (11): 3919-26.
74. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, Kristensen G, Mediola C, Coens C, Qian W, Parmar MK, Swart AM.. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9747): 1155-63.
75. Miller RE, Rustin GJ. How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2010; 22 (5): 498-502.
76. Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* 2002; 3 (9): 537-45.

77. Verheijen RH, Cibula D, Zola P, Reed N. Cancer Antigen 125: Lost to Follow-Up?: A European Society of Gynaecological Oncology Consensus Statement. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22 (1): 170-174.
78. Gronlund B, Dehn H, Høgdall CK, Engelholm SA, Jørgensen M, Nørgaard-Pedersen B, Høgdall EV. Cancer-associated serum antigen level: a novel prognostic indicator for survival in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (5): 836-43.
79. Juretzka MM, Barakat RR, Chi DS, Iasonos A, Dupont J, Abu-Rustum NR, Poynor EA, Aghajanian C, Spriggs D, Hensley ML, Sabbatini P. CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. *Gynecol Oncol* 2007; 104 (1): 176-80.
80. Markman M, Federico M, Liu PY, Hannigan E, Alberts D., Significance of early changes in the serum CA-125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (1): 195-8.
81. Riedinger JM, Bonnetain F, Basuyau JP, Eche N, Larbre H, Dalifard I, Wafflart J, Ricolleau G, Pichon MF. Change in CA 125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumour outcome. *Ann Oncol* 2007; 18 (5): 881-5.
82. Gupta D, Lammersfeld C, Vashi PG, Braun DP. Longitudinal monitoring of CA125 levels provides additional information about survival in ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2010; 3 (22).

Anexo

Instruções aos Autores, segundo os *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (disponível em URL <http://icmje.org/>)

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.
Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.
Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.
Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.
Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com um ou dois algarismos significativos e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada dum carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word[®], formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

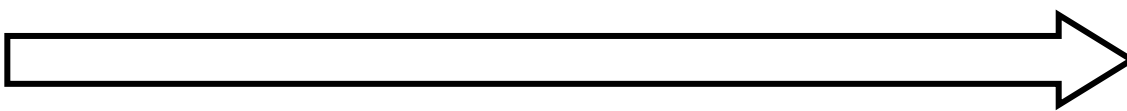
A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.

Apêndices

Tabela 1. *International Federation of Obstetricians and Gynaecologists (FIGO) Staging System for Ovarian Cancer* (disponível em URL: http://www.igo.org/files/igo-corp/docs/staging_booklet.pdf).

STAGE 1 – Tumour is confined to the ovary/ovaries	
1A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Only one ovary is affected by the tumour, the ovary capsule is intact ▪ No tumour is detected on the surface of the ovary ▪ Malignant cells are not detected in ascites or peritoneal washings
1B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Both ovaries are affected by the tumour, the ovary capsule is intact ▪ No tumour is detected on the surface of the ovaries ▪ Malignant cells are not detected in ascites or peritoneal washings
1C	<p>The tumour is limited to one or both ovaries, with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ The ovary capsule is ruptured ▪ The tumour is detected on the ovary surface ▪ Positive malignant cells are detected in the ascites or peritoneal washings
STAGE 2 – Tumour involves one or both ovaries and has extended into the pelvis	
2A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ The tumour has extended and/or implanted into the uterus and/or the fallopian tubes. ▪ Malignant cells are not detected in ascites or peritoneal washings
2B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ The tumour has extended to another organ in the pelvis ▪ Malignant cells are not detected in ascites or peritoneal washings
2C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumours are as defined in 2A/B, and malignant cells are detected in the ascites or peritoneal washings
STAGE 3 – The tumour involves one or both ovaries with microscopically confirmed peritoneal metastasis outside the pelvis and/or regional lymph node metastasis. Includes liver capsule metastasis.	
3A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Microscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis
3B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Microscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis 2 cm or less in greatest dimension
3C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Microscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension and/or regional lymph nodes metastasis
STAGE 4 – Distant metastasis beyond the peritoneal cavity. And liver parenchymal metastasis.	



Rastreo/ Diagnóstico precoce	Cirurgia	Quimioterapia	Recidiva	Prognóstico
O doseamento de <i>CA-125</i> é de utilidade discutível por ainda não ter sido descoberto um painel suficientemente sensível nem específico para ser implementado num programa de rastreio.	O doseamento pré-cirúrgico de <i>CA-125</i> não prevê com segurança os casos em que é possível obter uma citorredução ótima.	Um aumento expressivo nos níveis de <i>CA-125</i> durante a quimioterapia pode ser utilizado como evidência de falência do regime terapêutico. Uma diminuição nos seus níveis pode ser utilizada como evidência de sucesso do tratamento.	Um aumento nos níveis de <i>CA-125</i> deteta recidiva meses antes da ocorrência de sintomas ou sinais clínicos ou imagiológicos da doença, mas a utilização prática desta informação não tem trazido benefícios para as pacientes	A redução (rápida) nos níveis de <i>CA-125</i> durante o tratamento constitui um fator independente de prognóstico nas mulheres com carcinoma do ovário.

Figura 1. Utilidade do doseamento dos níveis de *CA-125* em diferentes fases da abordagem clínica em carcinoma do ovário.