

Radioimunoterapia: uma abordagem terapêutica promissora no tratamento do carcinoma do ovário

Carolina Rodrigues¹, Maria Cristina Oliveira²

1. Licenciatura em Medicina Nuclear, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa.
2. Centro de Ciências e Tecnologias Nucleares, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa. cristinaoliveira@ctn.ist.utl.pt

RESUMO: O cancro do ovário é a neoplasia ginecológica com maior índice de mortalidade entre a população do sexo feminino apesar dos consideráveis progressos verificados no seu tratamento. Caso o diagnóstico seja precoce, a taxa de sobrevida é bastante elevada, mas o cancro do ovário primário é assintomático e na maioria das vezes só é diagnosticado numa fase avançada da doença, resultando num prognóstico pouco favorável. A falta de especificidade das modalidades terapêuticas associada à heterogeneidade das células oncológicas tem limitado a terapia do cancro do ovário. Alguns dos avanços clínicos mais promissores no tratamento do cancro são as terapêuticas dirigidas a alvos específicos, especialmente proteínas sobre expressas em vários tipos de células epiteliais. Neste contexto, a radioimunoterapia com anticorpos monoclonais tem sido explorada nos carcinomas epiteliais que constituem cerca de 90% das neoplasias do ovário. Esta estratégia terapêutica, que tira partido da ação combinada da radiotoxicidade associada aos radionuclídeos para terapia e dos efeitos citotóxicos do anticorpo, pode constituir uma alternativa às terapias convencionais, potenciando a eficácia do tratamento. Neste artigo são abordados aspetos relacionados com o cancro do ovário, nomeadamente o seu diagnóstico e terapia. São ainda revistos, de forma breve, alguns estudos clínicos em que a eficácia de anticorpos monoclonais marcados com radionuclídeos para terapêutica foi avaliada no cancro do ovário.

Palavras-chave: carcinoma epitelial do ovário, anticorpos monoclonais, radioimunoterapia, antígenos, marcadores tumorais.

Radioimmunotherapy: a promising therapeutic approach to treat ovarian carcinoma

ABSTRACT: Ovarian carcinoma is the fifth leading cause of cancer death in women and is the leading cause among gynecologic malignancies. Factors such as the molecular heterogeneity of ovarian tumors and initial diagnosis at advanced stages hamper effective disease treatment. Given the ineffectiveness of current treatments, the development of newer therapeutic modalities for effective ovarian cancer treatment is still needed. Radioimmunotherapy that combines the use of monoclonal antibodies against tumor-associated antigens with the cytotoxic properties of therapeutic radionuclides could be one of these approaches. The potential of monoclonal antibodies to complement current treatment protocols may bring a significant improvement to the overall therapeutic outcomes of the disease. The aim of the present review is to give an overview of published clinical trials of radioimmunotherapy for the treatment of ovarian carcinoma.

Keywords: epithelial ovarian cancer, monoclonal antibodies, radioimmunotherapy, tumor-associated antigens.

Introdução

O cancro do ovário é a neoplasia ginecológica invasiva com maior índice de mortalidade, sendo considerada a 8ª causa de morte feminina no mundo (Globocan 2012)¹⁻² e atinge preferencialmente mulheres no período pré e pós menopausa. O cancro do ovário é uma doença silenciosa e, de uma forma geral, os sintomas surgem numa fase tardia, reduzindo muito as hipóteses de tratamento. A falta de especificidade das modalidades terapêuticas convencionais e a heterogeneidade característica das células malignas condicionam também a possibilidade do tratamento.

Os anticorpos monoclonais dirigidos a antígenos associados a tumores têm sido, dado a sua especificidade natural, objeto de interesse crescente em oncologia e alguns anticorpos específicos foram já desenvolvidos. Assim, a radioimunoterapia do cancro do ovário é investigada há mais de 25 anos. Um número considerável de ensaios clínicos, utilizando anticorpos marcados com radionuclídeos emissores β^- ou de partículas α , tem sido publicado indicando que existem subgrupos de doentes que poderão beneficiar com esta modalidade terapêutica. Alguns antígenos associados ao cancro do ovário que foram identificados como marcadores tumorais e que podem constituir potenciais alvos para radioimunoterapia, nomeadamente CA 125, MUC1, TAG 72, recetores do ácido fólico ou do HER2, têm merecido especial atenção e têm sido objeto de ensaios clínicos que descrevemos de forma breve nesta revisão.

A metodologia utilizada neste artigo de revisão consistiu numa pesquisa bibliográfica sobre radioimunoterapia do carcinoma do ovário, considerando artigos científicos publicados a partir de 1987, data do primeiro ensaio clínico em humano. A revisão foi realizada recorrendo a bases de dados científicas (ScienceDirect, PubMed, MEDLINE, Scopus, etc.) e utilizando, como palavras-chave, *radioimmunotherapy, ovarian cancer, radiolabelled monoclonal antibodies*.

Cancro do ovário

Incidência e epidemiologia

A incidência e a mortalidade no cancro do ovário têm aumentado nos últimos 40 anos, tendo sido diagnosticados 239.000 casos a nível mundial em 2012, a que corresponderam 152.000 mortes¹⁻². Em 2012, o número de novos casos na Europa foi estimado em 65.538, resultando em 42.716 óbitos, com as taxas de mortalidade mais elevadas nos países nórdicos³. Portugal tem uma das taxas de incidência mais baixas da Europa (8,2/100.000), tendo sido diagnosticados cerca de 616 novos casos com uma taxa de mortalidade de 4,4/100.000³.

O cancro do ovário pode ocorrer em qualquer faixa etária, com especial incidência a partir dos 50 anos (>80%)⁴⁻⁵. As causas exatas não são totalmente conhecidas, mas estudos epidemiológicos identificaram já alguns fatores de risco, como antecedentes familiares de cancro do ovário e/ou da mama, nuliparidade, idade, obesidade e terapêutica hormonal de substituição⁴⁻⁶.

Histopatologia e fatores de prognóstico

A definição de cancro do ovário torna-se difícil pela diversidade dos tumores que o constituem. A maioria dos tumores do ovário tem origem epitelial e constituem cerca de 85-95% das neoplasias malignas do ovário⁵⁻⁶. Os tumores epiteliais podem ser benignos, com baixo potencial de malignidade (*borderline*) ou malignos. Estes tumores primários são predominantemente do tipo seroso (50-60%), existindo ainda outras variantes histológicas, como mucinosos (10-15%), endometrióides (10-15%) e de células claras (2-5%). Outros subtipos histológicos com menor relevância foram também identificados, nomeadamente tumores de Brenner, mistos, indiferenciados e não classificados. Este carcinoma também pode ser classificado de acordo com o seu grau de diferenciação. Regra geral, tumores de grau I são bem diferenciados e mantêm o seu aspeto glandular. Os tumores indiferenciados de grau III já perderam as suas características glandulares, enquanto os tumores de grau II pouco diferenciados são mistos.

O carcinoma do ovário apresenta características biológicas muito diversas e prognóstico bastante variável. Assim, vários parâmetros clínicos, biológicos, patológicos e cirúrgicos podem ser utilizados como fatores de prognóstico. Um dos mais importantes indicadores de prognóstico é o estadió FIGO aquando do diagnóstico. A classificação adotada pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) é utilizada para a estratificação das doentes e descreve os estádios do cancro do ovário que se correlacionam com o seu prognóstico⁷. O marcador tumoral CA-125, expresso em cerca de 80% dos tumores epiteliais do ovário, é determinante no diagnóstico e na monitorização da resposta à terapia, sendo o mais utilizado na prática clínica⁸⁻⁹. Outros marcadores, como os genes supressores tumorais BCRA1, BCRA2 e p53 e transportadores ABC estão sob investigação com a finalidade de aferir e validar o seu potencial como fatores de prognóstico¹⁰⁻¹¹. Foram ainda identificados outros marcadores tumorais que têm desempenhado um papel importante como alvos terapêuticos na terapia dirigida, nomeadamente a mucina MUC-1 e o TAG-72¹²⁻¹⁴.

Diagnóstico

Um dos principais fatores apontados como causa do elevado índice de mortalidade é o diagnóstico tardio. Os tumores do ovário crescem "em silêncio" e, na maior parte dos casos, as manifestações de doença só surgem em fases relativamente avançadas, resultando num prognóstico pouco favorável. Apesar do mau prognóstico, a probabilidade de cura existe. Caso o diagnóstico seja precoce e a doença se encontre numa fase inicial com o tumor limitado aos ovários (estadió I), o que ocorre em cerca de 30% dos casos, a taxa de sobrevivência aos cinco anos é elevada (>90%). Quando detetado em estádios mais avançados (III-IV), o prognóstico é pouco favorável e a taxa de sobrevivência aos cinco anos diminui consideravelmente para valores <20%⁶.

A primeira abordagem diagnóstica em casos suspeitos é geralmente baseada no historial e no exame clínico da doen-

te. A ecografia abdominal ou pélvica é geralmente a primeira abordagem imagiológica, podendo ser complementada com tomografia computadorizada (TC) ou com ressonância magnética nuclear (MRI) que, não constituindo um exame clínico de rotina, pode eventualmente ser usada na avaliação pré-cirúrgica. O doseamento do CA125 pode ser utilizado como meio complementar de diagnóstico. No entanto, o seu valor sérico só se apresenta elevado em cerca de 50% das doentes no estadiamento I^{9,14}, o que pode comprometer a sua utilidade clínica no diagnóstico precoce. A avaliação de outros marcadores, se clinicamente indicados, como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e o CA19.9, poderão ajudar a identificar a origem dos tumores. Normalmente o diagnóstico inicial inclui uma laparotomia exploratória que permite o estadiamento cirúrgico¹⁵⁻¹⁶. Na doença avançada, a TC ou a laparoscopia são habitualmente utilizadas para avaliar a progressão da doença e definir o plano de tratamento. Uma TC ou uma radiografia torácica são, em geral, recomendadas para identificar possíveis metástases pulmonares. Apesar de não recomendada no diagnóstico inicial, a tomografia por emissão de positrões (PET, do acrónimo inglês *positron emission tomography*) com ¹⁸F-fluorodesoxiglicose (¹⁸F-FDG), sozinha ou combinada com TC (PET/TC), tem tido aplicação clínica na seleção da terapia adequada e no seguimento da doente¹⁷⁻²¹. Um estudo de meta-análise, conduzido em 2009 em doentes com doença recorrente, evidenciou a elevada sensibilidade e especificidade da PET/TC face à TC e à MRI⁹.

Tratamento médico

O tratamento do cancro do ovário continua a ser tema de interesse científico, dada a elevada taxa de letalidade a que ainda está associado. A terapêutica depende do estadiamento do tumor e inclui diferentes opções que podem ser utilizadas em monoterapia ou terapia combinada. A cirurgia é geralmente a primeira etapa, quer seja realizada para diagnóstico, terapia ou para remoção tumoral máxima. O tratamento cirúrgico depende do estadiamento do tumor e da idade da paciente. Em estadiamentos iniciais, em que o tumor está apenas confinado aos ovários e quando a fertilidade da mulher não está em causa, uma salpingo-ooforectomia bilateral e uma histerectomia total são geralmente curativas, uma vez que o tumor se encontra frequentemente no estadiamento I/II com bom prognóstico^{4,22}. De um modo geral, na doença avançada, em que o tumor já está disseminado com formação de metástases (III/IV), a cirurgia citorrredutora constitui a primeira opção terapêutica, implicando a remoção de mais de 90% da massa tumoral^{4,22}. Na maioria dos casos, após cirurgia é necessária quimioterapia (QT) adjuvante, que pode ser administrada por via sistémica e/ou intraperitoneal (IP). Doentes no estadiamento I/II sem doença residual, após cirurgia não necessitam de terapêutica adjuvante mas, na presença de doença residual, deve ser abordada uma segunda terapêutica que pode incluir QT e radioterapia⁶. A QT consiste geralmente na combinação de dois ou mais fármacos, administrados por via sistémica, uma vez que o efeito sinérgico desta

associação pode aumentar a eficácia do tratamento inicial. Como resultado de vários ensaios clínicos, a combinação da cisplatina ou carboplatina com um taxano, tal como o paclitaxel (Taxol®) ou o docetaxel (Taxotere®), foi adotada nas últimas décadas como terapia padrão de primeira linha para a QT adjuvante. A ciclofosfamida (Cytosan®), a doxorubicina (Doxil®), o docetaxel e a gencitabina (Gemzar®) também têm sido usados em regime de monoterapia em doentes sensíveis à platina^{6,22}. A radioterapia raramente é indicada no tratamento adjuvante do cancro do ovário, muito embora a sua eficácia paliativa tenha sido reconhecida num grupo de pacientes com doença recorrente²³.

O cancro do ovário, durante a sua evolução, fica geralmente confinado ao abdómen, constituindo a terapêutica IP a modalidade mais eficaz. A administração dos fármacos por via IP permite uma maior concentração dos fármacos nas células tumorais, resultando numa elevada relação dose/efeito e evitando a resistência associada às baixas doses da QT sistémica²⁴. Por outro lado, a administração de doses elevadas de QT por esta via tornou-se um método de intensificação de dose, uma vez que reduz a habitual toxicidade associada à QT sistémica. Vários ensaios clínicos indicam a existência de subgrupos de pacientes que beneficiam consideravelmente com esta modalidade terapêutica²⁵⁻²⁶.

Terapêutica alvo

Entre os avanços clínicos mais promissores registados na última década no tratamento do cancro destacam-se as terapêuticas dirigidas que atuam em alvos moleculares específicos. Estas abordagens podem interferir em vários processos celulares, bloqueando enzimas e fatores de crescimento envolvidos na proliferação das células tumorais ou inibindo a angiogénese²⁷. Existem estudos clínicos que demonstraram vantagem na associação de antiangiogénicos à QT. Um estudo clínico de fase III (ICON6) com cediranib, um potente inibidor do recetor do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR), em combinação com carboplatina/paclitaxel ou gencitabina, mostrou benefício terapêutico na doença recorrente sensível à platina²⁸. O pazopanib (Votrient®), um inibidor da angiogénese que atua no VEGFR e no recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), também apresentou vantagem terapêutica num ensaio clínico de fase III (Ago ovar16)²⁹. Outros ensaios clínicos de fase III, nomeadamente o ICON7e o GOG218, mostraram benefício na taxa de sobrevivência global na associação do bevacizumab (Avastin®), um anticorpo monoclonal inibidor do VEGF, à QT padrão³⁰⁻³¹, inclusivamente em doentes resistentes à platina, como demonstrado no estudo AURELIA³². Contudo, a avaliação clínica beneficiará com ensaios clínicos mais alargados e com uma seleção criteriosa dos doentes para definir melhor a eficácia das terapêuticas com anticorpos.

Radioimunoterapia

Progressos recentes nas áreas da genómica, imunologia e biologia molecular conduziram a uma nova geração de

fármacos baseados na capacidade dos anticorpos monoclonais em reconhecer antígenos específicos de tumores e induzir uma resposta imune contra as células oncológicas. Além disso, estes anticorpos podem ser modificados de forma a veicularem radionuclídeos ou toxinas para as células tumorais onde exercem um efeito citotóxico, ampliando deste modo o seu espectro terapêutico. Alguns antígenos associados ao carcinoma do ovário, nomeadamente CA125, MUC1 e TAG72, recetores do ácido fólico ou do HER2, foram já identificados como marcadores tumorais, constituindo potenciais alvos para radioimunoterapia. Neste contexto, os anticorpos monoclonais surgiram como uma abordagem

terapêutica promissora. Anticorpos marcados com radionuclídeos para terapêutica têm sido desenvolvidos nas últimas décadas e a sua viabilidade e eficácia avaliadas em diversos ensaios clínicos.

A seleção do radionuclídeo adequado para determinada aplicação terapêutica baseia-se numa série de fatores que incluem as suas características físicas (cf. Tabela 1), o local de deposição da energia, a localização anatómica do tumor, custos e disponibilidade do radionuclídeo. Os radionuclídeos emissores β^- são os mais frequentemente utilizados em radioimunoterapia de tumores sólidos. Recentemente alguns emissores de partículas α têm sido também explorados.

Tabela 1. Características dos radionuclídeos mais utilizados em ensaios clínicos de RIT do carcinoma do ovário³³⁻³⁴

Radionuclídeo	T _{1/2}	Tipo de Emissão	E _{máx} (MeV)	Alcance médio (mm)	Vantagens	Inconvenientes
¹³¹ I	8,0 d	β/γ	β : 0,81	0,40	Possibilidade de marcação direta	Radiação γ : energia elevada
⁹⁰ Y	2,7 d	β	β : 2,3	2,76	Emissão β elevada Retenção tumoral prolongada	Fixação no osso. Não permite obtenção de imagem
¹⁷⁷ Lu	6,7 d	β/γ	β : 0,50	0,28	Ideal para pequenos tumores	Fixação no osso
²¹² Pb	10,6 h	β	β : 0,57	0,6	Disponível a partir de gerador ²²⁴ Ra	Não é emissor α , decai para ²¹² Bi
²¹¹ At	7,2 h	α	α : 5,87	0,04-0,1	Elevado período de semidesintegração	Disponibilidade limitada
²¹² Bi	1,0 h	α	α : 6,09	0,04-0,1	Disponível a partir de gerador	Curto período de semidesintegração
²¹³ Bi	45,6 min	α/β	α : 8,87	0,04-0,1	Disponível a partir de gerador	Curto período de semidesintegração

T_{1/2}: período de semidesintegração

No caso particular dos tumores do ovário, o iodo-131 e o ítrio-90 são os emissores β^- mais estudados, embora o lutécio-177 também tenha sido utilizado em alguns estudos clínicos. Alguns estudos pré-clínicos demonstraram que o iodo-131 e o lutécio-177 são mais eficazes no tratamento de pequenos nódulos tumorais enquanto emissores β^- com energia mais elevada, como o ítrio-90, são mais adequados para tumores de maior dimensão³³. Por outro lado, dado o conhecido potencial terapêutico dos emissores de partículas α em terapia dirigida e a elevada citotoxicidade associada a estas partículas, o tratamento de micrometastases com astatínio-211 ou bismuto-212 pode ter vantagens significativas ao permitir a irradiação de pequenos aglomerados tumorais de modo mais eficaz²⁵.

Na perspetiva de atualizar o estado da arte da RIT no carcinoma do ovário descrevem-se de seguida os estudos clínicos publicados nas três últimas décadas. Os ensaios clínicos mais relevantes são resumidos na Tabela 2.

MUC1 – A mucina MUC1 foi reconhecida como um alvo antigénico adequado para a imunoterapia do carcinoma do ovário, dada a sua elevada expressão em cerca de 90% dos tumores epiteliais do ovário³⁶. O primeiro relato da utilização de anti-MUC1 no tratamento do cancro do ovário foi feito em 1987 por um grupo do Hospital de Hammers-

mith, em Londres³⁷. Neste estudo, 24 doentes com doença persistente após terapêutica convencional foram tratadas com anticorpos marcados com ¹³¹I, nomeadamente HMFG1 e HMFG2. Estes anticorpos monoclonais, produzidos num grupo do *Imperial Cancer Research Fund*, têm origem murina e são dirigidos a diferentes epitópos da MUC1. Foram administradas doses escalonadas entre 20 e 205mCi, não se tendo observado resposta nas oito doentes com volume tumoral >2cm. Nas doentes com volume tumoral <2cm, sete não responderam e nove responderam ao tratamento (quatro das quais sem doença num período entre seis meses e três anos após terapêutica). Este estudo demonstrou que o volume tumoral e a dose administrada são fatores decisivos para o sucesso terapêutico, tendo as doentes tratadas com doses >140mCi respondido mais favoravelmente.

A eficácia terapêutica de HMFG1-⁹⁰Y no carcinoma epitelial do ovário foi intensamente investigada na década de 90, tendo sido demonstrada uma boa tolerância a este tratamento em ensaios clínicos de fase III³⁸⁻⁴⁰. O papel adjuvante de RIT com HMFG1-⁹⁰Y foi avaliado pelo grupo de Hammersmith num estudo abrangendo 52 doentes com carcinoma epitelial. Após cirurgia citorrredutora e QT, 21 doentes não evidenciavam doença residual, tendo sido submetidas a terapêutica adjuvante. Após um período de *follow-up* médio de 35 meses, 19 das doentes estavam vivas, demonstrando

este estudo que a RIT com HMFG1-⁹⁰Y pode estar associada a uma sobrevida mais prolongada³⁸. Num estudo posterior com 25 pacientes em remissão completa (RC) após QT, foram encontradas diferenças significativas na sobrevida a cinco anos no grupo que recebeu RIT adjuvante com HMFG1-⁹⁰Y relativamente ao grupo de controlo (70 vs 32%)⁴¹. Resultados semelhantes foram referidos por Epenetos num estudo com 21 doentes em RC, tendo a sobrevida global após 10 anos de *follow-up* sido superior no grupo submetido a RIT adjuvante com HMFG1-⁹⁰Y (78%)⁴².

Estes resultados encorajadores conduziram a dois ensaios de fase III, que curiosamente foram alvo de alguma controvérsia pelo facto de terem decorrido simultaneamente. O primeiro estudo, liderado por Nicholson em colaboração com o grupo de Hammersmith entre 1997 e 2000, foi apresentado numa conferência da *American Society of Clinical Oncology* e incluiu 107 pacientes em RC, que foram randomizados para receber uma dose única de HMFG1-⁹⁰Y (30 mCi) e/ou QT padrão. Contrariamente ao observado nos estudos de fase I, não foi demonstrado qualquer benefício clínico no grupo de tratamento relativamente ao grupo de controlo,

após um *follow-up* de 30 meses⁴³. Simultaneamente, a empresa biotecnológica *Antisoma*, detentora do HMFG1-⁹⁰Y (Theragyn), recrutou pacientes para um estudo prospetivo, randomizado multicêntrico de fase III, que designou por SMART (*Study of Monoclonal Antibody Radioimmunotherapy*). Apesar dos resultados pouco promissores, entretanto apresentados por Nicholson, e da polémica gerada em torno do assunto⁴⁴, o estudo prosseguiu e 447 pacientes em RC, oriundos de 74 centros em 17 países, foram seguidas ao longo de três anos e meio⁴⁵. As 224 pacientes tratadas com HMFG1-⁹⁰Y (18-30mCi) não demonstraram benefício clínico no intervalo livre de doença nem na sobrevivência global quando comparadas com as restantes 223 do grupo de controlo. Uma análise retrospectiva deste estudo identificou uma diferença significativa no perfil de recidiva. O intervalo livre de doença intraperitoneal foi significativamente mais duradouro nas doentes tratadas com HMFG1-⁹⁰Y, mas as lesões extraperitoneais surgiram mais cedo neste grupo do que no grupo de controlo (49 vs 14%). A maioria destas lesões ocorria nos nódulos linfáticos (78%), especialmente nos gânglios para-aórticos. Embora não proporcionando bene-

Tabela 2. Ensaios clínicos mais relevantes de RIT em doentes com carcinoma do ovário

Autor/Data	Anticorpo marcado	Antigénio	Nº de doentes	Resposta	Observações
Epetenos ³⁷ 1987	HMFG1- ⁹⁰ Y HMFG2- ⁹⁰ Y	MUC-1	24 DP 8 (>2cm) 16 (<2cm)	>2cm: sem resposta <2cm: 4/16 RC; 5/16 DE	Volume tumoral e dose são fatores decisivos
Hird ³⁸ 1993	¹³¹ I- HMFG-1	MUC-1	21 RCC	19 vivas (35 m)	Ensaio de Fase I/II
Nicholson ⁴¹ 1998	HMFG1- ⁹⁰ Y	MUC-1	25 RCC	80% sobrevivência (5 anos)	Aumento do intervalo livre de doença
Epetenos ⁴² 2000	HMFG1- ⁹⁰ Y	MUC-1	21 RCC	78% sobrevivência (10 anos)	Ensaio de Fase II
Nicholson ⁴³ 2000	HMFG1- ⁹⁰ Y	MUC-1	107 RCC	Sem benefício clínico	Ensaio de Fase III
Verheijen ⁴⁵ 2006	HMFG1- ⁹⁰ Y	MUC-1	224 RCC	Sem benefício clínico	Ensaio de Fase III SMART
Muto ⁴⁷ 1992	OC125 F(ab)2- ¹³¹ I	CA125	29 refratários	1 RC; 28 PD	Ensaio de Fase I
Mahe ⁴⁸ 1999	OC125 F(ab)2- ¹³¹ I	CA125	6 DR	2 DE; 4 PD	Ensaio de Fase II
Rosenblum ⁴⁹ 1999	B-72.3- ⁹⁰ Y	TAG-72	58 refratários/recorrentes	2RC; 2PD; 30DE	Ensaio de Fase I
Meredith ⁵⁰ 1996	CC49- ¹⁷⁷ Lu	TAG-72	12 refratários 8 DM 4 DO	DM: 1RP; 1 DE (11 s); 6 PD (6 s) DO: 3 RC (18 m); 1 PD (10m)	Ensaio de Fase I
Alvarez ⁵¹ 1997	CC49- ¹⁷⁷ Lu	TAG-72	27 refratários 13 (>1cm) 9 (<1cm) 5 DO	>1cm: 1RP/13 <1cm: 2 DE/9 (4-5m); 7 PD/9 (21 m) DO: 1PD/5 (10m); 4RC/5 (6-35 m)	Ensaio de Fase I/II
Meredith ⁵² 2001	CC49- ¹⁷⁷ Lu	TAG-72	44 recorrentes/persistentes 17 DM 27 DO	4RP/9 DM: 4RP/27 DO (18-37 m):	Ensaio de Fase I Combinado com paclitaxel e interferon
Alvarez ⁵⁵ 2002	CC49- ⁹⁰ Y	TAG-72	20 recorrentes/persistentes 9 DM 11 DO	2RP/9 DM: 4 sem evidência de doença/11 DO (<18m)	Ensaio de Fase I Combinado com paclitaxel e interferon
Crippa ⁵⁸ 1995	MOV18- ¹³¹ I	gp38	16 DR	5RC; 6 DE; 5 PD (90 d)	

DP: doença persistente; RC: resposta completa; DE: doença estável; RCC: remissão clínica completa; PD: progressão da doença; DR: doença residual; DM: doença macroscópica; DO: doença oculta; RP: resposta parcial; m: meses; s: semanas; d: dias

fício clínico devido à ocorrência de lesões extraperitoneais, a administração de HMFG1-⁹⁰Y poderia ajudar a controlar a doença intraperitoneal em doentes em RC⁴⁶. Uma conclusão que decorreu do estudo SMART foi que a dose administrada seria demasiado elevada e que o ⁹⁰Y poderia não ser o radionuclídeo mais adequado para a terapia de pacientes com doença residual mínima. Em 2008, uma variante humanizada do HMFG1 (AS1402) começou a ser avaliada pela *Antisoma* num ensaio clínico de fase III com o objetivo de determinar a eficácia da sua associação à terapia hormonal em pacientes com cancro de mama avançado. Ainda que, em 2009, o estudo tenha sido descontinuado, a *Biothera* adquiriu recentemente o AS1402, desconhecendo-se no entanto com que objetivo.

CA125 – O marcador tumoral CA125 é uma glicoproteína expressa na superfície das células epiteliais do ovário em cerca de 90% das doentes com doença avançada. O OC125 foi o primeiro anti-CA125 de origem murina a ser produzido e a eficácia terapêutica da administração IP do fragmento OC125 F(ab')₂-¹³¹I foi avaliada em dois ensaios clínicos distintos. Embora um ensaio clínico de fase I em pacientes com doença refratária demonstrasse a segurança e a viabilidade do tratamento nesta população⁴⁷, um estudo posterior de fase II não evidenciou benefício terapêutico em doentes com doença residual mínima (estadio III) submetidas anteriormente a cirurgia citoredutora e/ou QT⁴⁸. O desenvolvimento de anticorpos humanos antirratinho (HAMA), associado a efeitos adversos de toxicidade hematológica, foram os principais fatores limitantes para a aplicação clínica do OC125 F(ab')₂-¹³¹I.

TAG-72 – O antigénio TAG-72 é outra glicoproteína sobre-expressa no carcinoma epitelial do ovário. O primeiro anti-TAG-72 a ser investigado no tratamento deste cancro foi o B72.3. No entanto, num estudo clínico de fase I, envolvendo 58 doentes refratários, apenas quatro responderam à terapia com B72.3-⁹⁰Y⁴⁹. O CC49 é um anti-TAG-72 de segunda geração que reconhece diferentes epitopos do TAG-72 com uma afinidade cerca de dez vezes superior à do B72.3. A eficácia do CC49 marcado com ¹⁷⁷Lu ou ⁹⁰Y foi investigada na Universidade do Alabama. Nesse sentido, 12 doentes com carcinoma do ovário refratárias ou recorrentes foram tratadas com CC49-¹⁷⁷Lu num ensaio de fase I⁵⁰. Apenas uma das oito doentes com doença mensurável respondeu à terapia, mas três das quatro com doença oculta não evidenciaram progressão da doença após 18 meses de tratamento. Num ensaio clínico posterior (fase III), conduzido em 27 pacientes recorrentes, apenas uma das 13 pacientes com doença mensurável mostrou resposta objetiva, mas 80% das pacientes com doença oculta permaneceram livres de doença durante três anos⁵¹. A boa tolerância ao tratamento e o prolongamento do intervalo livre de doença nas pacientes com doença microscópica, observados em ambos os ensaios, indicaram que o CC49-¹⁷⁷Lu poderia ser uma opção terapêutica promissora. Uma alternativa terapêutica combi-

nando CC49-¹⁷⁷Lu, paclitaxel e interferon (IFN α) foi avaliada, pelos mesmos investigadores, num ensaio de fase I⁵². Esta abordagem baseou-se na reconhecida atividade antitumoral do paclitaxel, na sua capacidade para sensibilizar as células do carcinoma do ovário aos efeitos citotóxicos da radiação e no facto de o interferon amplificar a expressão do antigénio TAG-72, aumentando assim a concentração do CC49 nas células tumorais⁵³⁻⁵⁴. A combinação CC49-¹⁷⁷Lu/paclitaxel/interferon foi administrada a 34 pacientes com doença persistente ou recorrente e limitada à cavidade abdominal. Esta associação terapêutica conduziu a resultados promissores, dado que quatro das sete doentes com lesões mensuráveis responderam parcialmente à terapia. Das 27 doentes com doença microscópica, oito apresentaram intervalos livres de doença compreendidos entre 16 a 37 meses após o tratamento.

O mesmo grupo investigou também a viabilidade da associação do CC49-⁹⁰Y a paclitaxel e interferon num estudo clínico de fase I, utilizando critérios idênticos na seleção dos pacientes⁵⁵. Das 20 doentes persistentes ou recorrentes sujeitas a esta terapia combinada, duas das nove doentes com lesões mensuráveis responderam parcialmente. Nas 11 doentes com doença oculta foram observados intervalos livres de doença mais duradouros e quatro destas permaneceram livres de doença durante mais de 18 meses. A associação de CC49-⁹⁰Y a QT mostrou ser uma opção viável e bem tolerada no tratamento da doença recorrente ou persistente, mas são ainda necessários novos estudos prospetivos e randomizados mais alargados para determinar a eficiência desta modalidade terapêutica.

Recetores de folato – Embora não tenham sido estudados tão exaustivamente, outros anticorpos monoclonais dirigidos a diferentes alvos associados aos tumores do ovário foram também explorados. Um exemplo é o MOv18, dirigido aos recetores de folato expressos em cerca de 90% dos tumores do ovário⁵⁶⁻⁵⁷. Num estudo envolvendo 16 mulheres com doença residual mínima e tratadas com MOv18-¹³¹I verificou-se remissão completa em cinco pacientes, seis apresentaram doença estável, enquanto nas restantes cinco a doença progrediu. Embora sendo um estudo não randomizado e com um pequeno número de doentes, os resultados sugeriram a viabilidade do MOv18-¹³¹I no tratamento da doença residual mínima⁵⁸. A eficácia do MOv18 marcado com ²¹¹At no cancro do ovário foi posteriormente avaliada em estudos pré-clínicos que demonstraram o seu potencial terapêutico⁵⁹⁻⁶¹.

Proteína NaPi2b – Por imunohistoquímica verificou-se que cerca de 90% dos carcinomas epiteliais do ovário apresentam imunorreatividade positiva para o anticorpo MX35⁶² que reconhece especificamente a proteína NaPi2b⁶³. A especificidade do MX35-¹²⁵I/¹³¹I e do seu fragmento MX35 F(ab')₂-¹²⁵I/¹³¹I para estes tumores foi demonstrada *in vivo* no Memorial Sloan-Kettering Cancer⁶⁴⁻⁶⁵. A eficácia terapêutica sugerida por MX35 F(ab')₂-²¹¹At em estudos pré-clíni-

cos, realizados por Elqvist *et al*⁶⁶⁻⁶⁷, conduziu a um ensaio de fase I para avaliar a sua farmacocinética e dosimetria em pacientes com doença recorrente e em remissão completa após QT sistêmica⁶⁸. Este estudo indicou que, com MX35 F(ab')₂-²¹¹At administrado via IP, é possível atingir doses terapêuticas em micrometástases sem a toxicidade associada, demonstrando a sua viabilidade e segurança.

HER2 – O HER2, recetor epidérmico humano tipo 2, foi também intensamente estudado como alvo terapêutico no cancro do ovário⁶⁹. Em estudos pré-clínicos, o trastuzumab, dirigido ao domínio extracelular deste recetor, demonstrou o seu potencial terapêutico no carcinoma do ovário quando marcado com emissores α , como o ²¹³Bi e ²¹²Pb, tanto em monoterapia como combinado com QT⁷⁰⁻⁷¹. Um ensaio de fase I foi conduzido em doentes com carcinoma do ovário HER2+ para determinar a farmacocinética do trastuzumab-²¹²Pb. A retenção prolongada de trastuzumab-²¹²Pb na cavidade intraperitoneal, associada à ausência de irradiação nos órgãos circundantes, consistentes com os estudos pré-clínicos, confirmou o seu potencial clínico e viabilidade em tumores que expressem este recetor⁷².

Considerações finais

As terapias com anticorpos abrem novas perspectivas clínicas para terapêuticas oncológicas mais eficazes. Os avanços recentes em genómica, imunologia e biologia molecular sugerem que num futuro próximo estes tratamentos, individualizados e sem tantos efeitos colaterais como os tratamentos convencionais, sejam considerados tratamentos de primeira linha. Os anticorpos monoclonais não provaram ainda de modo convincente a sua eficácia clínica no tratamento do carcinoma do ovário, sendo necessários mais ensaios clínicos randomizados e controlados para validar os resultados promissores dos ensaios já realizados. No entanto, as conclusões que surgiram destes estudos iniciais poderão ajudar a definir melhor as estratégias de investigação a seguir.

A RIT parece ser uma opção promissora no carcinoma do ovário, especialmente no tratamento de doentes em RC, mas com risco acrescido de doença IP residual mínima e deverá continuar a ser explorada como alternativa terapêutica, recorrendo a anticorpos mais específicos e marcados com radionuclídeos adequados. A via de administração deve ser preferencialmente IP, devido à sua comprovada eficácia no controlo da doença localizada. A RIT com CC49 ou HMFG1, marcados com emissores β , em combinação com outras modalidades terapêuticas convencionais, como a QT, é uma estratégia que merece investigação adicional em grupos de doentes selecionados. Por outro lado, os emissores α poderão desempenhar um papel bastante promissor no tratamento de micrometástases, dada a elevada LET e o curto alcance destas partículas.

A identificação de novos marcadores tumorais, o desenvolvimento de anticorpos monoclonais cada vez mais espe-

cíficos, assim como a disponibilidade de radionuclídeos não convencionais para terapia são fatores que contribuirão decididamente para a evolução da RIT como uma opção terapêutica que poderá representar no futuro a cura para muitas destas doentes.

Referências bibliográficas

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [cited 2015 Sep 2]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
4. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. ISBN 9780071748896
5. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet*. 2009;374(9698):1371-82.
6. Oliveira CF, editor. *Manual de ginecologia (vol. II)*. Lisboa: Permyer Portugal; 2009. ISBN9789727332540
7. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
8. Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15Suppl 3:274-81.
9. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2009;71(1):164-74.
10. Canevari S, Gariboldi M, Reid JF, Bongarzone I, Pierotti MA. Molecular predictors of response and outcome in ovarian cancer. *Crit Rev OncolHematol*. 2006;60(1):19-37.
11. Giuntoli RL 2nd, Rodriguez GC, Whitaker RS, Dodge R, Voynow JA. Mucin gene expression in ovarian cancers. *Cancer Res*. 1998;58(23):5546-50.
12. Thor A, Gorstein F, Ohuchi N, Szpak CA, Johnston WW, Schlom J. Tumor-associated glycoprotein (TAG-72) in ovarian carcinomas defined by monoclonal antibody B72.3. *J Natl Cancer Inst*. 1986;76(6):995-1006.
13. Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, Yu Y, Lu KH, Diamandis EP, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *GynecolOncol*. 2005;99(2):267-77.

14. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol.* 2001;19(20):4054-7.
15. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Cancro ginecológico: consensos nacionais 2013 [Internet]. Coimbra: 2012 Nov 24 [cited 2015 Aug 21]. Available from: http://www.spginecologia.pt/uploads/livro-cancro-Ginecol-gico-com-logo_set13.pdf
16. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24Suppl 6:vi24-32.
17. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(2):311-21.
18. Rieber A, Nüssle K, Stöhr I, Grab D, Fenchel S, Kreienberg R, et al. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(1):123-9.
19. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182(1):227-33.
20. Sebastian S, Lee SI, Horowitz NS, Scott JA, Fischman AJ, Simeone JF, et al. PET-CT vs. CT alone in ovarian cancer recurrence. *Abdom Imaging.* 2008;33(1):112-8.
21. Hauth EA, Antoch G, Stattaus J, Kuehl H, Veit P, Bockisch A, et al. Evaluation of integrated whole-body PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol.* 2005;56(2):263-8.
22. Berek JS, Hacker NF. Practical gynecologic oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. ISBN 9780683307191
23. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial comparing single-agent carboplatin with carboplatin followed by radiotherapy for advanced ovarian cancer: a North Thames Ovary Group study. *J Clin Oncol.* 1993;11(3):440-8.
24. Harries M, Gore M. Part I: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer—treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol.* 2002;3(9):529-36.
25. Howell SB, Zimm S, Markman M, Abramson IS, Cleary S, Lucas WE, et al. Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small-volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1987;5(10):1607-12.
26. Rothenberg ML, Liu PY, Braly PS, Wilczynski SP, Hannigan EV, Wadler S, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1313-9.
27. Yap TA, Carden CP, Kaye SB. Beyond chemotherapy: targeted therapies in ovarian cancer. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(3):167-81.
28. Ledermann JA, Perren T, Raja FA, Embleton AC, Rustin GJ, Jayson G, et al. Randomised double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum sensitive ovarian cancer: results of the ICON6 trial. In 10th NCRI Cancer Conference, Liverpool (UK), 2-5 November 2014.
29. duBois A, Floquet A, Kim JW, Rau J, Del Campo JM, Friedlander M, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (AEOC): results of an international Intergroup trial (AGO-OVAR16). *J Clin Oncol.* 2013;31(Suppl):abstr LBA5503.
30. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484-96.
31. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-83.
32. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1302-8.
33. Koppe MJ, Postema EJ, Aarts F, Oyen WJ, Bleichrodt RP, Boerman OC. Antibody-guided radiation therapy of cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2005;24(4):539-67.
34. Mansi L, Kitson SL, Cuccurullo V, Ciarmiello A. Basic premises to molecular imaging and radionuclide therapy – Part 1. *J Diagn Imaging Ther.* 2014;1(1):137-56.
35. Macey DJ, Meredith RF. A strategy to reduce red marrow dose for intraperitoneal radioimmunotherapy. *Clin Cancer Res.* 1999;5(10 Suppl):3044s-7s.
36. Taylor-Papadimitriou J, Peterson JA, Arklie J, Burchell J, Ceriani RL, Bodmer WF. Monoclonal antibodies to epithelium-specific components of the human milk fat globule membrane: production and reaction with cells in culture. *Int J Cancer.* 1981;28(1):17-21.
37. Epenetos AA, Munro AJ, Stewart S, Rampling R, Lambert HE, McKenzie CG, et al. Antibody-guided irradiation of advanced ovarian cancer with intraperitoneally administered radiolabeled monoclonal antibodies. *J Clin Oncol.* 1987;5(12):1890-9.
38. Hird V, Maraveyas A, Snook D, Dhokia B, Soutter WP, Meares C, et al. Adjuvant therapy of ovarian cancer with radioactive monoclonal antibody. *Br J Cancer.* 1993;68(2):403-6.
39. Stewart JS, Hird V, Snook D, Dhokia B, Sivolapenko G, Hooker G, et al. Intraperitoneal yttrium-90-labeled monoclonal antibody in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1990;8(12):1941-50.

40. Maraveyas A, Snook D, Hird V, Kosmas C, Meares CF, Lambert HE, et al. Pharmacokinetics and toxicity of an yttrium-90-CITC-DTPA-HMFG1 radioimmunoconjugate for intraperitoneal radioimmunotherapy of ovarian cancer. *Cancer*. 1994;73(3 Suppl):1067-75.
41. Nicholson S, Gooden CS, Hird V, Maraveyas A, Mason P, Lambert HE, et al. Radioimmunotherapy after chemotherapy compared to chemotherapy alone in the treatment of advanced ovarian cancer: a matched analysis. *Oncol Rep*. 1998;5(1):223-6.
42. Epenetos AA, Hird V, Lambert H, Mason P, Coulter C. Long-term survival of patients with advanced ovarian cancer treated with intraperitoneal radioimmunotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2000;10(1 Suppl):44-6.
43. Nicholson S, Bell S, McCormack M, Bomphray CC, Ganesan T, Gore ME, et al. A randomised phase III trial of adjuvant intraperitoneal radioimmunotherapy in ovarian cancer. In 2000 ASCO Ann Meeting Proc. 2000:abstr 1514.
44. Clark A. PhD study costs Antisoma £44m. *The Guardian*. 2000 May 23. Available from: <http://www.theguardian.com/business/2000/may/23/7>
45. Verheijen RH, Massuger LF, Benigno BB, Epenetos AA, Lopes A, Soper JT, et al. Phase III trial of intraperitoneal therapy with yttrium-90-labeled HMFG1 murine monoclonal antibody in patients with epithelial ovarian cancer after a surgically defined complete remission. *J Clin Oncol*. 2006;24(4):571-8.
46. Oei AL, Verheijen RH, Seiden MV, Benigno BB, Lopes A, Soper JT, et al. Decreased intraperitoneal disease recurrence in epithelial ovarian cancer patients receiving intraperitoneal consolidation treatment with yttrium-90-labeled murine HMFG1 without improvement in overall survival. *Int J Cancer*. 2007;120(12):2710-4.
47. Muto MG, Finkler NJ, Kassis AI, Howes AE, Anderson LL, Lau CC, et al. Intraperitoneal radioimmunotherapy of refractory ovarian carcinoma utilizing iodine-131-labeled monoclonal antibody OC125. *Gynecol Oncol*. 1992;45(3):265-72.
48. Mahé MA, Fumoleau P, Fabbro M, Guastalla JP, Faurous P, Chauvot P, et al. A phase II study of intraperitoneal radioimmunotherapy with iodine-131-labeled monoclonal antibody OC-125 in patients with residual ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1999;5(10 Suppl):3249s-53s.
49. Rosenblum MG, Verschraegen CF, Murray JL, Kudelka AP, Gano J, Cheung L, et al. Phase I study of 90Y-labeled B72.3 intraperitoneal administration in patients with ovarian cancer: effect of dose and EDTA coadministration on pharmacokinetics and toxicity. *Clin Cancer Res*. 1999;5(5):953-61.
50. Meredith RF, Partridge EE, Alvarez RD, Khazaeli MB, Plott G, Russell CD, et al. Intraperitoneal radioimmunotherapy of ovarian cancer with lutetium-177-CC49. *J Nucl Med*. 1996;37(9):1491-6.
51. Alvarez RD, Partridge EE, Khazaeli MB, Plott G, Austin M, Kilgore L, et al. Intraperitoneal radioimmunotherapy of ovarian cancer with 177Lu-CC49: a phase III study. *Gynecol Oncol*. 1997;65(1):94-101.
52. Meredith RF, Alvarez RD, Partridge EE, Khazaeli MB, Lin CY, Austin JM, et al. Intraperitoneal radioimmunotherapy of ovarian cancer: a phase I study. *Cancer Biother Radiopharm*. 2001;16(4):305-15.
53. Steren A, Sevin BU, Perras J, Angioli R, Nguyen H, Guerra L, et al. Taxol sensitizes human ovarian cancer cells to radiation. *Gynecol Oncol*. 1993;48(2):252-8.
54. Roselli M, Guadagni F, Buonomo O, Belardi A, Vittorini V, Mariani-Costantini R, et al. Systemic administration of recombinant interferon alfa in carcinoma patients upregulates the expression of the carcinoma-associated antigens tumor-associated glycoprotein-72 and carcinoembryonic antigen. *J Clin Oncol*. 1996;14(7):2031-42.
55. Alvarez RD, Huh WK, Khazaeli MB, Meredith RF, Partridge EE, Kilgore LC, et al. Phase I study of combined modality (90)Yttrium-CC49 intraperitoneal radioimmunotherapy for ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8(9):2806-11.
56. Campbell IG, Jones TA, Foulkes WD, Trowsdale J. Folate-binding protein is a marker for ovarian cancer. *Cancer Res*. 1991;51(19):5329-38.
57. Molthoff CF, Buist MR, Kenemans P, Pinedo HM, Boven E. Experimental and clinical analysis of the characteristics of a chimeric monoclonal antibody, MOv18, reactive with an ovarian cancer-associated antigen. *J Nucl Med*. 1992;33(11):2000-5.
58. Crippa F, Bolis G, Seregini E, Gavoni N, Scarfone G, Ferraris C, et al. Single-dose intraperitoneal radioimmunotherapy with the murine monoclonal antibody I-131 MOv18: clinical results in patients with minimal residual disease of ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 1995;31A(5):686-90.
59. Andersson H, Lindegren S, Bäck T, Jacobsson L, Leser G, Horvath G. The curative and palliative potential of the monoclonal antibody MOv18 labelled with 211At in nude mice with intraperitoneally growing ovarian cancer xenografts: a long-term study. *Acta Oncol*. 2000;39(6):741-5.
60. Andersson H, Lindegren S, Bäck T, Jacobsson L, Leser G, Horvath G. Radioimmunotherapy of nude mice with intraperitoneally growing ovarian cancer xenograft utilizing 211At-labelled monoclonal antibody MOv18. *Anticancer Res*. 2000;20(1A):459-62.
61. Andersson H, Palm S, Lindegren S, Bäck T, Jacobsson L, Leser G, et al. Comparison of the therapeutic efficacy of 211At- and 131I-labelled monoclonal antibody MOv18 in nude mice with intraperitoneal growth of human ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2001;21(1A):409-12.
62. Mattes MJ, Look K, Furukawa K, Pierce VK, Old LJ, Lewis JL Jr, et al. Mouse monoclonal antibodies to human epithelial differentiation antigens expressed on the

- surface of ovarian carcinoma ascites cells. *Cancer Res.* 1987;47(24 Pt 1):6741-50.
63. Yin BW, Kiyamova R, Chua R, Caballero OL, Gout I, Gryshkova V, et al. Monoclonal antibody MX35 detects the membrane transporter NaPi2b (SLC34A2) in human carcinomas. *Cancer Immun.* 2008;8:3.
 64. Finstad CL, Lloyd KO, Federici MG, Divgi C, Venkatraman E, Barakat RR, et al. Distribution of radiolabeled monoclonal antibody MX35 F(ab')₂ in tissue samples by storage phosphor screen image analysis: evaluation of antibody localization to micrometastatic disease in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 1997;3(8):1433-42.
 65. Rubin SC, Kostakoglu L, Divgi C, Federici MG, Finstad CL, Lloyd KO, et al. Biodistribution and intraoperative evaluation of radiolabeled monoclonal antibody MX35 in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1993;51(1):61-6.
 66. Elgqvist J, Andersson H, Bäck T, Hultborn R, Jensen H, Karlsson B, et al. Therapeutic efficacy and tumor dose estimations in radioimmunotherapy of intraperitoneally growing OVCAR-3 cells in nude mice with ²¹¹At-labeled monoclonal antibody MX35. *J Nucl Med.* 2005;46(11):1907-15.
 67. Elgqvist J, Andersson H, Bäck T, Claesson I, Hultborn R, Jensen H, et al. α -radioimmunotherapy of intraperitoneally growing OVCAR-3 tumors of variable dimensions: outcome related to measured tumor size and mean absorbed dose. *J Nucl Med.* 2006;47(8):1342-50.
 68. Andersson H, Cederkrantz E, Bäck T, Divgi C, Elgqvist J, Himmelman J, et al. Intraperitoneal alpha-particle radioimmunotherapy of ovarian cancer patients: pharmacokinetics and dosimetry of (²¹¹At)-MX35 F(ab')₂: a phase I study. *J Nucl Med.* 2009;50(7):1153-60.
 69. Teplinsky E, Muggia F. Targeting HER2 in ovarian and uterine cancers: challenges and future directions. *Gynecol Oncol.* 2014;135(2):364-70.
 70. Milenic DE, Brady ED, Garmestani K, Albert PS, Abdulla A, Brechbiel MW. Improved efficacy of alpha-particle-targeted radiation therapy: dual targeting of human epidermal growth factor receptor-2 and tumor-associated glycoprotein 72. *Cancer.* 2010;116(4 Suppl):1059-66.
 71. Milenic DE, Baidoo KE, Shih JH, Wong KJ, Brechbiel MW. Evaluation of platinum chemotherapy in combination with HER2-targeted α -particle radiation. *Cancer Biother Radiopharm.* 2013;28(6):441-9.
 72. Meredith RF, Torgue J, Azure MT, Shen S, Saddekni S, Banaga E, et al. Pharmacokinetics and imaging of ²¹²Pb-TCMC-trastuzumab after intraperitoneal administration in ovarian cancer patients. *Cancer Biother Radiopharm.* 2014;29(1):12-7.

Artigo recebido em 12.01.2015 e aprovado em 16.09.2015