



CANCRO GINECOLÓGICO

Consensos Nacionais 2016

CANCRO GINECOLÓGICO

Consensos Nacionais 2016

ÍNDICE

	01	CANCRO DO COLO DO ÚTERO
	19	CARCINOMA DO ENDOMÉTRIO
	43	CARCINOMAS DO OVÁRIO, DA TROMPA E DO PERITONEU
	81	TUMORES NÃO EPITELIAIS DO OVÁRIO
	101	CARCINOMA DA VAGINA
	111	CANCRO DA VULVA
	133	NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL
	153	SARCOMAS UTERINOS

1

CANCRO DO COLO DO ÚTERO

1

INTRODUÇÃO

O carcinoma do colo do útero representa 6% dos tumores malignos ginecológicos.^{1,2} O carcinoma pavimentocelular/es-pinocelular é o tipo histológico mais comum, mas o adenocarcinoma tem vindo a aumentar a sua frequência relativa. Em Portugal, no ano de 2010, segundo o Registo Oncológico Nacional, diagnosticaram-se 746 novos casos, a que corresponde uma taxa de incidência de 8,9/100.000. Segundo o Globocan 2012, a taxa de incidência é 8,95/100.000.² Nos anos 90, a epidemiologia e a biologia molecular estabeleceram uma relação causal entre infeção persistente pelo vírus do papiloma humano (HPV) de alto risco e o carcinoma do colo do útero.³ O prognóstico relaciona-se com o tipo histológico, invasão linfovascular, extensão tumoral (volume e estágio) e metastização ganglionar.

PARTICIPANTES

Abílio Lacerda, Alcides Pereira, Alexandra Rico Sofia, Almerinda Petiz, Ana Félix, Ana Francisco Jorge, Ana Maria Osório Palha, Ana Marta Costa, Ana Opinião, Ana Rodrigues, Anabela Albuquerque, António Guimarães, Carla Bartosch, Carlos de Oliveira, Carlos Guerra, Clara Coelho, Carlos Gonçalves, Carlos Lopes, Cristina Frutuoso, Daniel Fernandes, Daniel Pereira da Silva, Deolinda Pereira, Elisabete Castelo Branco, Fátima Vaz, Filomena Santos, Francisco Nogueira Martins, Gilberto Melo, Gonçalo Fernandez, Henrique Nabais, Henrique Rodrigues, Hugo Gaspar, Idílio Gomes, Inês Nobre Góis, Isabel Boto, Isabel Henriques, Joana Belo, Joana Bordalo e Sá, Joana Brandão, José Moutinho, José Silva Pereira, José Teixeira, Leonor Malheiro, Luís Sá, Luís Vieira Pinto, Luísa Carvalho, Lurdes Batarda, Lurdes Salgado, Madalena Nogueira, Manuel Magalhães, Manuel Pontes, Mara Rocha, Marcos Guimarães, Margarida Barros, Margarida Bernardino, Margarida Borrego, Maria Fortunato, Maria João Andrade, Maria José Noruegas, Maria José Pires, Mariana Vide, Marta Ferreira, Miguel Abreu, Mónica Nave, Mónica Pires, Nuno Nogueira Martins, Olga Caramelo, Paula Gomes, Paula Serrano, Paulo Aldinhas, Paulo Correia, Paulo Cortes, Paulo Figueiredo, Paulo Gil Agostinho, Pedro Belo Oliveira, Pedro Vieira de Castro, Raquel Mota, Rita Sousa, Rosa Lourenço, Silva Pereira, Sara Belião, Sofia Broco, Sofia Carrilho, Susana Sousa, Teresa Carvalho, Teresa Margarida Cunha, Teresa Rebelo, Teresa Simões Silva, Vanda Patrício, Virgílio Flor

PATOLOGIA

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

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

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

Identificação dos produtos recebidos cone cervical, útero, paramétrios, manga vaginal, ovário (direito/esquerdo), trompa (direita/esquerda), gânglios linfáticos por localização

Lesão/tumor macroscópico presente/não identificado; descrição

Localização do tumor envolvimento por quadrantes/"horas" (opcional)

Dimensões do tumor três dimensões (cm)

Tipo histológico classificação da OMS

Grau histológico bem, moderadamente ou pouco diferenciado (opcional no tipo carcinoma pavimento celular/espinocelular)

Extensão da invasão Espessura máxima de invasão em profundidade (milímetros); extensão em superfície/horizontal (milímetros) **; e a espessura da parede do colo uterino na área da máxima invasão (mm)

Invasão linfovascular presente/não identificada informação para biópsias e conizações com suspeita de invasão

Extensão do tumor aos paramétrios, vagina, anexos; Extensão a outras porções do útero (cavidade endometrial) e a outros órgãos (mucosa vesical/intestinal) e tecidos (epíplon, peritoneu)

Margens cirúrgicas sem tumor/com tumor. Distância do tumor a TODAS as margens (exocolo/endocolo/vagina/radial)

Metástases nos gânglios linfáticos número de gânglios isolados e número de gânglios com metástases discriminados por localização, e extensão aos tecidos periganglionares

Alterações adicionais Lesão escamosa intraepitelial de alto grau, adenocarcinomas in situ. Distâncias das lesões associadas das margens

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

Estadiamento pTNM/FIGO

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

DIAGNÓSTICO

Exame clínico e ginecológico

- » O diagnóstico é sempre histológico.

A conização é recomendada sempre que a biópsia não defina com precisão a existência ou não de invasão.

Exames laboratoriais de rotina (incluir serologia VIH)

Recomenda-se determinação da presença de HPV

Resonância magnética (RM) Pélvica

TAC abdominal e pélvica se contra-indicação para RM

Radiografia do tórax/TAC torax se metástases para-aórticas

Sugere-se PET TC nos carcinomas localmente avançados IB2 e > IIA2 a IVA

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

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

Indicações para RM

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

O que deve constar no relatório

(ver Relatório Estruturado)

- :: Tumor visível ou não
- :: Localização do tumor (endocervical, exofítico ou infiltrativo)
- :: Dimensões do tumor em três planos (maior ou menor que 4cm)
- :: Extensão do tumor primário ao istmo/vagina
- :: Extensão aos paramétrios e tecidos adjacentes
- :: Presença ou não de hidronefrose

- :: Invasão vesical ou rectal
- :: Metástases ganglionares ou à distância
 - » Gânglios pélvicos maiores que 8mm de menor eixo axial
 - » Gânglios para-aórticos maiores que 10mm de menor eixo axial
 - » Gânglios inguinais maiores que 15mm de menor eixo axial
- :: Se a doente tem indicação para traquelectomia:
 - » Extensão de endocolo livre em relação ao orifício interno do canal cervical (margem superior) ≥ 1 cm
 - » Dimensões do tumor em três planos (maior ou menor que 2cm)
 - » Dimensões do colo (com pelo menos 2,5cm de eixo sagital)

Indicações para PET-TC

- :: Carcinoma localmente avançado (estádios IB2 e \geq IIA2-IVA) e pode ser considerado quando existe recidiva pélvica e se coloca a hipótese de cirurgia radical⁹

(Relatório estruturado em anexo)

ESTADIAMENTO

O ESTADIAMENTO FAZ-SE SEGUNDO AS NORMAS DA FIGO 2009¹⁰

Estádio I - Carcinoma limitado ao colo

- :: **IA** - Carcinoma pré-clínico (só diagnóstico histológico)

IA1 - Invasão do estroma ≤ 3 mm em profundidade e ≤ 7 mm em extensão

IA2 - Invasão do estroma > 3 mm e ≤ 5 mm em profundidade e ≤ 7 mm em extensão

- :: **IB** - Lesões clínicas limitadas ao colo ou pré-clínicas com dimensões superiores ao estágio IA

IB1 - Carcinoma clinicamente visível com ≤ 4 cm

IB2 - Carcinoma clinicamente visível com > 4 cm

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

:: **IIA** - Tumor envolve até os 2/3 superiores da vagina, sem infiltração óbvia do paramétrio

IIA1 - Carcinoma clinicamente visível com ≤ 4 cm, sem envolvimento do paramétrio

IIA2 - Carcinoma clinicamente visível com > 4 cm, sem envolvimento do paramétrio

IIB - Carcinoma infiltra o paramétrio, sem atingir a parede pélvica

Estádio III - Carcinoma estende-se à parede pélvica e/ou invade o 1/3 inferior da vagina, e/ou hidronefrose ou rim não funcionante (a não ser que se conheça outra causa)

:: **IIIA** - Invasão do 1/3 inferior da vagina, sem atingir a parede pélvica

:: **IIIB** - Extensão à parede pélvica, e/ou hidronefrose, e/ou rim não funcionante

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

:: **IVA** - O tumor invade a mucosa da bexiga e/ou do reto

:: **IVB** - Metástases à distância

5

TRATAMENTO

ASPETOS GERAIS DO TRATAMENTO

:: A terapêutica do carcinoma do colo do útero é determinada pelo tipo histológico, invasão linfovascular, volume tumoral, estágio clínico e pela preferência da doente.^{3,10-14}

:: Nos estádios precoces – IA1, IA2 e IB1 ≤ 2 cm - pode ser efectuada cirurgia conservadora.^{3,12,15-18}

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

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

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

PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Tratamento	
IA1	Histerectomia extrafascial \pm anexectomia bilateral Conização com margens cirúrgicas negativas* (preservar fertilidade) Traquelectomia (se margens de conização com HSIL e reconização impossível) Linfadenectomia pélvica bilateral se invasão linfovascular
IA2	Histerectomia extrafascial com linfadenectomia pélvica bilateral \pm anexectomia bilateral Histerectomia radical Piver 2 (Tipo B) \pm anexectomia bilateral e linfadenectomia pélvica bilateral Traquelectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral
IB1 < 2cm	Histerectomia radical Piver 3 (Tipo C) \pm anexectomia bilateral e linfadenectomia pélvica bilateral Radioterapia externa \pm Braquiterapia intracavitária Traquelectomia radical com linfadenectomia bilateral (IB1 < 2cm)
IB1 > 2cm - IIA1	Histerectomia radical Piver 3 (Tipo C) c/s anexectomia bilateral e linfadenectomia pélvica bilateral Radioterapia externa \pm Braquiterapia intracavitária
IB2 a IVA	Quimioradioterapia concomitante
IVB	Tratamento sistémico \pm radioterapia

*Recomenda-se que a margem cirúrgica seja de pelo menos 3 mm.

Notas:

:: No estágio IA1 e IA2, sem invasão linfovascular, em doentes com contra-indicação cirúrgica, está indicada braquiterapia intracavitária

:: Nos estádios IA1 e IA2, com invasão linfovascular, em doentes com contra-indicação cirúrgica, está indicada radioterapia externa e braquiterapia intracavitária

TRATAMENTO ADJUVANTE APÓS CIRURGIA RADICAL

Tratamento	Indicações
Radioterapia	<ol style="list-style-type: none">1. Pelo menos 2 dos seguintes factores:<ul style="list-style-type: none">:: tumor superior a 4 cm:: invasão superior a 2/3 da espessura do estroma do colo do útero:: invasão linfovascular2. Margem cirúrgica vaginal e/ou radial inferior a 5 mm
Quimioradioterapia	<ol style="list-style-type: none">1. Gânglios linfáticos metastáticos2. Paramétrios invadidos3. Margens cirúrgicas positivas

ESQUEMA DE RADIOQUIMIOTERAPIA

- :: Cisplatina 40mg/m² semanal a iniciar com radioterapia (6 ciclos)
- :: Se contraindicação para cisplatina, considerar carboplatina semanal 6 ciclos

QUIMIOTERAPIA DOENÇA AVANÇADA/PALIATIVA

- :: 1ª linha
 - » Terapêutica combinada:
Paclitaxel + Cisplatina*
- :: Se contra-indicação para Cisplatina ou tratadas com Cisplatina previamente:
 - » Paclitaxel + Carboplatina
 - » Sem condições para derivados da platina
 - » Paclitaxel + Topotecano*

*Considerar a associação de Bevacizumab ao duplete Paclitaxel-Cisplatina ou Paclitaxel-Topotecano (doentes com contraindicação para cisplatina) em doentes com PS 0-1

QUIMIOTERAPIA DOENÇA EM PROGRESSÃO

Ensaio Clínico

Cisplatina + Topotecano

Cisplatina + Gemcitabina

Cisplatina + Vinorelbina

Outras opções se não houver condições para dupletos:

Platino, Paclitaxel, Docetaxel, Topotecano, Gemcitabina, Vinorelbina ou Irinotecano

CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO E GRAVIDEZ¹¹⁻¹⁴

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

Estádio IA1

- :: Margens livres sem invasão linfovascular: vigilância clínica
- :: Margens positivas ou invasão linfovascular:

- a) Se interrupção da gravidez*: tratar de acordo com o protocolo
- b) Se desejo de prosseguir gravidez: vigilância clínica/colposcópica.

Estádio ≥ IA2

- :: Se interrupção da gravidez*:
 - a) Tratamento de acordo com protocolo com feto in útero até às 20 semanas
 - b) Após as 20 semanas tratamento de acordo com o protocolo após interrupção da gravidez
- :: Se manutenção da gravidez:

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

*se mais de 10 semanas + 6 dias e após avaliação por comissão técnica

ACHADO OCASIONAL EM PEÇA DE HISTERECTOMIA¹¹⁻¹⁴

- :: Efectuar TAC abdominal e pélvica
 - Estádio IA1 sem invasão linfovascular: vigilância clínica
 - Estádio > IA1 com invasão linfovascular: radioterapia considerar cirurgia nos estádios até IB1
- Margens positivas e/ou TAC AP positiva: radioquimioterapia

RECIDIVA¹¹⁻¹⁴

O tratamento da recidiva depende do tratamento primário e do local onde tem lugar; o tratamento deverá ser individualizado

Recidiva loco-regional

Tratamento prévio	Localização da recidiva	Tratamento da recidiva
Quimioradioterapia	Doença central	Exenteração pélvica Cirurgia menos radical (casos seleccionados)
	Doença não central	Quimioterapia Cuidados paliativos
Sem radioterapia prévia	Doença central	Quimioradioterapia
	Doença não central	Quimioradioterapia

Recidiva extra-pélvica

Tratamento individualizado

SEGUIMENTO²⁶⁻³¹

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

*A primeira a realizar, nunca antes de 6 meses após terminar o tratamento
Os exames complementares de diagnóstico devem ser realizados em função da sintomatologia e do exame clínico da doente.

ANEXOS

RECOMENDAÇÕES PARA A RADIOLOGIA

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

DIAGNÓSTICO

- ⚡ Ressonância magnética (RM) abdominal e pélvica
 - com indicação de estadiamento, incluindo sequências:
 - » Na pélvis (das cristas ilíacas ao pavimento pélvico):
T1 axial (4mm/0.4mm), T2 axial (4mm/0.4mm), T2 sagital (4mm/0.4mm), T2 perpendicular ao canal cervical (4mm/0.4mm) e Difusão axial (4mm/0.4mm) (b-value: 0, 600 e 1000);
 - » No abdómen (dos hilos renais às cristas ilíacas):
T2 axial (6mm/1mm) e em Difusão axial (6mm/1mm) (b-value: 0, 500 e 1000)^{5,6}
 - » A RM é dispensável nos estádios IA
 - » Quando existir contra-indicação à realização de RM, a doente deve fazer Tomodensitometria Computorizada (TC) abdominal e pélvica com contraste endovenoso e opacificação do tubo digestivo com contraste oral e aquisição volumétrica axial 5mm/5mm com reconstrução no plano axial, coronal e sagital de 2mm
 - » Biópsia das adenomegalias para-aórticas suspeitas na RM/TC
 - » TC do tórax quando há metástases para-aórticas^{5,7,8}
- ⚡ PET-TC no carcinoma localmente avançado (estádios IB2 e ≥IIA 2-IVA) – pode ser considerado quando existe recidiva pélvica e se coloca a hipótese de cirurgia radical⁹
- ⚡ Cistoscopia (quando há suspeita de invasão vesical e RM pélvica inconclusiva com contraste em T1 com saturação da gordura no plano sagital ou em Difusão no plano axial¹⁰)
- ⚡ Rectossigmoidoscopia (quando há suspeita de invasão rectal e RM pélvica inconclusiva com contraste em T1 com saturação da gordura no plano sagital ou em Difusão no plano axial¹⁰)

RELATÓRIO ESTRUTURADO

RM Pélvica Estadiamento de Carcinoma do Colo do Útero	
Informação clínica	
Protocolo técnico	[equipamento]
Abdómen	(desde os hilos renais às cristas ilíacas): T2 axial; estudo de difusão axial e mapas de ADC;
Pélvis	T1 axial; T2 axial, sagital e perpendicular ao canal cervical; estudo de difusão axial e mapas de ADC; estudo dinâmico em T1* SPAIR sagital (5 aquisições) + [aquisição tardia (tumor não detectado no T2, suspeita de invasão vesical/rectal ou fistula) após administração de [] ml de [nome do contraste]. Foi administrado [40ml de Buscopan i.m./e.v. /1mg de Glucagon subcutâneo]
Qualidade da imagem	[má; satisfatória; boa]
Exames comparativos	[sim – data e local; não]
Relatório	
Útero posição	[anteversão/retroversão/retroflexão], lateralizado à [direita/esquerda]; tamanho [normal/><], medidas: [x] x [y] x [z]cm]
Miométrio	[sem alterações] zona juncional: adenomiose [não/sim], [ligeira/moderada/severa]
Miométrio exterior	leiomiomas [não/sim]
Endométrio	[normal/com alterações]; espessura máxima do endométrio []mm

Colo do útero	[sem alterações]; medidas do colo [x] x [y] x [z]cm; tumor [exofítico/infiltrativo]; medidas do tumor [x] x [y] x [z]cm; invasão do istmo [não/sim]; invasão do corpo do útero [não/sim]; invasão dos 2/3 superiores da vagina [não/sim]; invasão do 1/3 inferior da vagina [não/sim]; invasão dos paramétrios [não/sim]
Ureterohidronefrose	[não/sim]
Parede pélvica	invasão [não/sim]
Bexiga	invasão [não/sim]
Recto	invasão [não/sim]
Metástases à distância	[não/sim]
Adenomegalias	[não/sim]
Ovários	ovário direito: tamanho: [x] x [y] x [z]cm; localização: série [#] imagem [#]; alterações [não/sim]. Ovário esquerdo: tamanho: [x] x [y] x [z]cm; localização: série [#] imagem [#]; alterações [não/sim]
Osso	alterações [não/sim]
Outros órgãos	alterações [não/sim]
Líquido pélvico fisiológico [sim]	ascite [não/sim]
Conclusão/Impressão	[Do achado mais relevante para o menos relevante]
Interpretação	:: Consistente com >90% :: Suspeito/provável ≈75% :: Possível ≈50% :: Pouco provável ≈25% :: Improvável <10%

BIBLIOGRAFIA

1. Registo Oncológico Nacional 2010.
2. Globocan 2012. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC.
3. Ali Ayhan, Nicholas Reed, Murat Gultekin and Polat Dursun. Textbook of Gynaecological Oncology, 2th edition, Gunes Publishing, ESGO 2012.
4. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH (eds). WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs (4th edition). Lyon: IARC, 2014.
5. Sala E, Rockall A, Rangarajan D, et al. The role of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging in the female pelvis. Eur J Radiol 2010;76(3):367-385.
6. Corinne Balleyguier, Sala E, da Cunha T, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. Eur Radiology 2011;21:1102-1110.
7. Bell DJ, Pannu HK. Radiological Assessment of Gynecological Malignancies. Obstet Gynecol Clin N Am 2011;38(1):45-68.
8. Van Vierzen P, Clin Radiol, 1998.
9. Chung HH, Jo Hoenil, Kang WJ, et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. Gynecol Oncol 2007;104:529-534.
10. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104.
11. Jonathan S. Berek and Neville F. Hacker. Practical Gynecologic Oncology. 5th edition, Leppincot Williams & Wilkins, 2009.
12. Di Saia, et al. Clinical Gynecologic Oncology 8th edition. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2012.
13. Barakat R, et al. Gynecologic Oncology. Lippincot Williams & Wilkin 5th edition, Philadelphia 2009.
14. Karla B, et al. Gynecologic Oncology Clinical practice and Surgical Atlas. McGrawhill. 2012.
15. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. Gynecol Oncol 2004;93:469-473.
16. Bernardini M, Barrett J, Seaward G, et al. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1378-1382.
17. Plante M, Renaud Mc, Hoskins IA. Vaginal radical Trachelectomy: a valuable fertility-perserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. Gynecol Oncol 2005;98:3-10.
18. Shepherd, John H. Challenging dogma: radical conservation surgery for early stage cervical cancer in order to retain fertility. Ann R Coll Surg Engl 2009;91:181-187.

19. Chernofsky Mr, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;100:288-293.

20. Rose PG, Bundy BN, Stehman FB, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-1153.

21. Eifel, PJ. Chemoradiotherapy in the Treatment of Cervical Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2006;16:177-185.

22. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:169-176.

23. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613.

24. Seddis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183.

25. Monk BJ, Wang J, Samuel IM. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group Trial. *Gynecol Oncol* 2005;96:721-728.

26. Zanagnolo Vanna, Ming Lucas, Gadducci Angiolo, et al. Surveillance Procedures for Patients with Cervical Carcinoma: a review of the literature – *Int Journal of Gynec Cancer* 2009;19:194-201.

27. Bodurka –Bever Diane, Morris Mitchell, Eifel J. Patricia et al. Posttherapy Surveillance of Women with Cervical Cancer: An Outcomes Analysis - *Gynecol Oncol* 2000;78:177-193.

28. Uzan Gortzak L, Jimenez W, Mozes- Nofech S. et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: Is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 2010;116:28-32.

29. Elit Laurie, Fyles AW, Devries CM, et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. A systematic review - *Gynecol Oncol* 2009;114:521-535.

30. Morice P, Deyrolle C, Rey A. et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Annals of Oncology* 2004;15:21-223.

31. Zola P, Fuso L, Mazzola S, et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multi-center retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007;107:S150-S154.

32. Working Party of The Royal College of Pathologists and the NHS Cervical Screening Programme. Histopathology Reporting in Cervical Screening. NHS CSP Publication No 10. 1999. www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp10.pdf

2 CARCINOMA DO ENDOMÉTRIO

1

INTRODUÇÃO

O carcinoma do endométrio é a neoplasia maligna ginecológica mais frequente nos países desenvolvidos e representa cerca de 6% dos câncros no sexo feminino.¹ Representa um grupo de tumores derivados das células epiteliais glandulares, em muitos casos associados a diferenciação mucinosa ou escamosa. Um grupo menos comum é representado pelos carcinomas de células claras e carcinomas serosos. O risco cumulativo da mulher desenvolver carcinoma do endométrio ao longo da sua vida é de 1,79%.¹

Em Portugal a incidência padronizada (população europeia) é de 12,4/100.000 (RON 2010) e a taxa de mortalidade padronizada em 2012 foi de 1,8/100.000 (Doenças oncológicas em número, DGS 2014).

Mais de 90% dos casos ocorre em mulheres com > 50 anos. No entanto, 4% dos casos surgem antes dos 40 anos de idade.² A maioria dos casos de carcinoma do endométrio é diagnosticada precocemente (80% no estágio I), com taxas de sobrevivência aos 5 anos > 95%. Contudo, as taxas de sobrevivência aos 5 anos são bastante inferiores se existir envolvimento regional ou doença à distância (68% e 17%, respectivamente).³

O carcinosarcoma e o carcinosfibroma são considerados formas de carcinoma do endométrio.

Atualmente, não há evidência para o rastreio do carcinoma do endométrio na população em geral.

O rastreio está recomendado apenas nas mulheres assintomáticas portadoras de mutações associadas a síndrome de Lynch, através de exame ginecológico, ecografia transvaginal e histeroscopia com biópsia a partir dos 35 anos (anualmente até serem submetidas a histerectomia e anexectomia bilateral).

A vigilância de rotina com ecografia ginecológica nas mulheres assintomáticas com risco aumentado para carcinoma do endométrio (obesidade, diabetes mellitus, infertilidade, nuliparidade, síndrome ovários poliquísticos, menarca precoce, menopausa tardia ou terapêutica com tamoxifeno) não está recomendada.⁴

PATOLOGIA

O carcinoma do endométrio deve ser classificado segundo os critérios da OMS (4ª Ed. 2014).

Classificação OMS 4ªEd. 2014

Tumores epiteliais

- » Carcinoma endometriode
- » Carcinoma mucinoso
- » Carcinoma seroso
- » Carcinoma de células claras
- » Tumores neuroendócrinos
 - » Tumores neuroendócrinos de baixo grau
 - » Tumores carcinoides
 - » Tumores neuroendócrinos de alto grau
 - » Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
 - » Carcinoma neuroendócrino de grandes células
- » Adenocarcinoma misto
- » Carcinoma indiferenciado
- » Carcinoma disdiferenciado

O carcinosarcoma e o carcinofibroma, atualmente são considerados como neoplasias de origem epitelial, pelo que, segundo a AJCC (Cancer Staging Manual), 7ª Ed. de 2010, devem ser estadiados como os carcinomas.⁵

Do ponto de vista biológico o carcinoma do endométrio divide-se em dois tipos^{6,7}:

Tipo 1: endometrioides, estrogénio-dependentes e representam 80-90% dos casos.

Tipo 2: não endometrioides e representam 10% dos casos; os mais frequentes são os serosos e de células claras. Incluem-se também os carcinosarcomas.

Esta divisão é suportada pela análise genética dos tumores endometrioides bem diferenciados e dos carcinomas serosos.

Diferencias epidemiológicas, clínicas, morfológicas e moleculares⁸

	Tipo I	Tipo II
Frequência	80-90 %	10-20%
Patologia endometrial subjacente	Hiperplasia	Atrofia
Associação a estrogénios	Sim	Não
Associação a obesidade, dislipidemia e Diabetes mellitus	Sim	Não
Grau tumoral	Grau 1-2	Grau 3
Invasão do miométrio	<50%	≥50%
Potencial de metastização ganglionar	Baixo	Alto
Prognóstico	Favorável	Desfavorável
Sensibilidade a progestativos	Alta	Baixa
Sobrevivência aos 5 anos	86%	59%
Alterações genéticas	Mutações nos genes PTEN (52-78%), KRAS (15-43%), B-CATE-NINA Instabilidade de Micro-satélites (28-40%)	Mutações P53 (60-91%)

(adaptado de Oncoguia SEGO: Cancer de Endométrio 2016)

Os **tumores hereditários representam 5% dos carcinomas do endométrio**. Metade destes casos correspondem a doentes com síndrome de Lynch II ou Carcinoma colorretal hereditário não polipóide.^{9,10} A referenciação para aconselhamento genético deverá ser considerada nas mulheres com idade inferior a 50 anos e naquelas com história familiar de cancro do endométrio e/ou colorretal.¹¹

2.1 PROTOCOLOS DE ANATOMIA PATOLÓGICA

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

Informação geral para peças cirúrgicas	Informação para peças com tumores do endométrio
Identificação órgão/local de todos os produtos enviados	Data da última menstruação - Idade da menopausa
Técnica de colheita/procedimento	História obstétrica (gravidez atual ou recente)
História clínica relevante - Marcadores tumorais	DIU, uso de hormonas exógenas (tipo e duração) ou outros tratamentos hormonais (ex: tamoxifeno)
Resultados de biópsias ou cirurgias anteriores relevantes Resultados relevantes de citologia cérvico vaginal	Antecedentes pessoais ou familiares de carcinomas do ovário ou da mama – Mutações do BRCA1/2/PTEN/TP53/KRAS
Tratamentos prévios (RT, QT ou fármacos que podem modificar a histologia do tumor)	Síndrome de Lynch Síndrome de Cowden
Antecedentes (pessoais/ familiares) de neoplasias	
Imunossupressão	

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em tumores do endométrio.

Identificação dos produtos recebidos útero, ovário (direito/ esquerdo), trompa (direita/esquerda), gânglios linfáticos por localização, epiplon
Localização do tumor corpo/fundo/istmo, anterior/posterior, envolve toda a cavidade
Maior dimensão do tumor (cm)
Tipo histológico classificação da OMS
Grau histológico grau histológico FIGO (quando aplicável) - Bem, moderadamente ou pouco diferenciado
Profundidade de invasão limitada ao endométrio/invasão <50 miométrio/invasão ≥50% miométrio
Distância do tumor à serosa (mm)
Invasão cervical presente/não identificada, epitelial/estromal; margens cirúrgicas (sem/com tumor)
Invasão linfovascular presente (escassa/extensa) /não identificada Indicação da localização e da relação de gânglios com metástases/total de gânglios isolados
Extensão do tumor serosa uterina, ovário, trompa, paramétrios, vagina; extensão a outros órgãos (mucosa vesical/intestinal) e tecidos (epiplon, peritoneu)
Alterações adicionais hiperplasia com ou sem atipia / EIN, pólipos, atrofia, adenomiose
Resultados de estudo imuno-histoquímico/molecular (quando aplicável)*
Estadiamento pTNM/FIGO
Citologia referência a exame citológico do lavado peritoneal

*Na suspeita da síndrome de Lynch fazer a avaliação imunohistoquímica da expressão das proteínas codificadas pelos genes de reparação do ADN

DIAGNÓSTICO

Cerca de 90% dos carcinomas do endométrio manifestam-se através de hemorragia uterina anormal. Algias pélvicas são outra manifestação frequente nas mulheres idosas.¹²

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

A avaliação inicial é habitualmente realizada por ecografia transvaginal.¹² O diagnóstico é histológico, existindo múltiplos métodos para a obtenção de biópsia. A histeroscopia permite a realização de biópsia dirigida.

Em cerca de 25-30% dos casos, o diagnóstico histológico da peça cirúrgica tem um grau de diferenciação menos favorável que o da biópsia.^{9,13,14}

A avaliação prévia ao tratamento deve incluir: o exame físico geral e ginecológico (com particular atenção ao tamanho e mobilidade do útero, presença de massas extra-uterinas, ascite e potenciais locais de metastização como os gânglios supraclaviculares), a radiografia do tórax, a ecografia transvaginal, o hemograma e a bioquímica (função renal e hepática).^{12,15}

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

Indicações para a RM no carcinoma do endométrio

(adaptado das guidelines da ESUR¹⁶)

- :: Idade superior a 60 A
- :: Carcinoma seroso, carcinoma de células claras, carcinossarcoma ou carcinoma indiferenciado
- :: Grau de diferenciação 3
- :: Diagnóstico de invasão profunda ou do estroma cervical
- :: Suspeita de doença avançada

- :: Despiste de adenomegalias
- :: Orientação para radioterapia se contra-indicação para estadiamento cirúrgico
- :: Impossibilidade de biópsia endometrial

O que deve constar no relatório

- :: Tumor visível ou não
- :: Dimensões do tumor em três planos
- :: Invasão miometrial
 - » Superficial (inferior a 50% da espessura miometrial)
 - » Profunda (igual ou superior a 50% da espessura miometrial)
- :: Invasão do estroma do colo uterino
 - » Disrupção do anel de estroma do colo (hipointenso em T2) ou captação do estroma (estudo dinâmico)
- :: Extensão transmiometrial e disrupção da serosa uterina (hipointensa em T2)
- :: Extensão aos paramétrios e anexos
- :: Invasão do terço superior da vagina com perda focal do hipossinal da parede da vagina
- :: Metástases ganglionares
 - » Gânglios pélvicos ou de morfologia nodular maiores ou iguais a 8mm de menor eixo
 - » Gânglios para-aórticos maiores que 10mm de menor eixo axial ou agrupamento de gânglios mais pequenos (pelo menos 3 no mesmo plano)
 - » Gânglios inguinais maiores que 15mm de menor eixo axial
- :: Invasão vesical ou retal
- :: Presença de ascite
- :: Evidência de doença peritoneal
- :: Metástases (hepáticas, ósseas, pulmonares, etc)

4

ESTADIAMENTO

O estadiamento do carcinoma do endométrio é cirúrgico desde 1988.

Nas doentes com contraindicação para cirurgia, deve ser utilizado o estadiamento clínico da FIGO de 1971 (ver anexo), devendo ser devidamente assinalado este facto.^{5,12,13}

ESTADIAMENTO FIGO – 2009¹⁷

- :: **Estádio I*** Tumor confinado ao corpo uterino
 - » IA* Invasão inferior a 1/2 do miométrio
 - » IB* Invasão igual ou superior a 1/2 do miométrio
- :: **Estádio II** Tumor invade o estroma cervical, mas limitado ao útero**
- :: **Estádio III*** Invasão local e/regional
 - » IIIA* Tumor invade a serosa e/ou anexos
 - » IIIB* Tumor invade a vagina e/ou paramétrio
 - » IIIC* Metástases em gânglios pélvicos e/ou para-aórticos
 - » IIIC1* Metástases em gânglios pélvicos
 - » IIIC2* Metástases em gânglios lomboaórticos c/ ou s/ invasão dos gânglios pélvicos
- :: **Estádio IV*** Invasão tumoral da bexiga e/ou da mucosa intestinal e/ou metástases à distância
 - » IVA* Tumor invade a bexiga e/ou a mucosa intestinal
 - » IVB* Metástases à distância, incluindo metástases intra-abdominais e/ou em gânglios inguinais

*G1, G2 ou G3

**Envolvimento glandular endocervical deve ser considerado Estádio I

- » Citologia positiva deve ser referida separadamente sem alterar o estágio
- » Carcinossarcoma deve ser estadiado como carcinoma⁵

5

ASPETOS GERAIS DO TRATAMENTO^{11,12,18-21}

5.1

CIRURGIA

O estadiamento do cancro do endométrio deve ser cirúrgico, pois o estadiamento clínico é incorreto em mais de 20% dos casos.^{12,18} Constituem exceções à necessidade de realização do estadiamento cirúrgico: as doentes com alto risco de mortalidade ou morbilidade cirúrgica por comorbilidades associadas, doentes com infiltração dos paramétrios, metástases vaginais extensas, invasão da bexiga e/ou reto (confirmação histológica ou por RM).

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

Fatores que aumentam o risco de doença extrauterina e de recidivas: idade superior a 60 anos, tipo histológico seroso, de células claras, carcinossarcoma e carcinosfibroma, G3, invasão da metade externa do miométrio, extensão tumoral além do corpo uterino (estroma cervical, anexos), invasão do espaço linfovascular, metastização ganglionar e tumor superior a 2cm.^{5,12,18}

Aspetos técnicos da cirurgia:

- :: Citologia do lavado peritoneal (não é obrigatório, mas recomenda-se a sua realização apesar de não alterar o estadiamento),
 - :: Exploração de toda a cavidade abdominal com biópsia de lesões suspeitas,
 - :: Histerectomia total extrafascial com anexectomia bilateral.
- O exame anatomopatológico intraoperatório da peça tem por objetivo orientar a decisão de completar o estadiamento cirúrgico com a linfadenectomia ou, pelo contrário, dispensar a sua realização, do que resulta:
- :: Carcinoma endometrioide estadio IA (G1, G2)
 - não se recomenda linfadenectomia
 - :: Carcinoma endometrioide estadio IA G3, IB G1 /G2
 - recomenda-se linfadenectomia pélvica +/-lomboaórtica

- ∴ Carcinoma endometriode estadio IB G3, II ou III – linfadenectomia pélvica e lomboaórtica
- ∴ Carcinomas em estágio clínico II – histerectomia radical só deve ser considerada se necessária para obter margens livres

Nos carcinomas do endométrio de tipo II e nos restantes tipos G3 a linfadenectomia deve ser sempre realizada.

Na linfadenectomia pélvica devem ser removidos os gânglios das cadeias obturadora, interiliaca, íliaca externa, íliaca comum; pelo menos 6 gânglios de cada lado devem ser excisados; na linfadenectomia lomboaórtica a dissecação deve ser, sempre que possível, até aos vasos renais.^{11,15-16}

A incidência de metástases em gânglios pélvicos e lomboaórticos é proporcional à profundidade de invasão miometrial e ao grau de diferenciação, exceto nos carcinomas seroso papilar e de células claras (pode haver atingimento ganglionar e ausência de invasão do miométrio). As doentes com gânglios linfáticos metastizados têm alto risco de recidiva, o que justifica terapêuticas adjuvantes.¹⁶⁻¹⁹ Neste sentido, a linfadenectomia pélvica e lomboaórtica é essencial para o estadiamento completo do cancro do endométrio, tendo sido demonstrado o seu valor prognóstico, sendo o seu valor terapêutico demonstrado em estudos recentes para os estádios avançados.²²⁻²⁵

A cirurgia minimamente invasiva está recomendada no carcinoma do endométrio em estádios iniciais. No carcinoma de endométrio de alto risco poderá ser considerada.

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

Nos estádios avançados a cirurgia de citorredução parece conferir vantagens na sobrevivência.²⁶

Esta só é recomendada quando se prevê que seja exequível uma citoredução ótima (sem doença macroscópica).

A preservação dos ovários pode ser considerada em doentes com menos de 45 anos e com tumores no estadio IA G1 e sem história familiar de risco para cancro do ovário.²⁷ Nestes casos deverá ser efetuada a salpingectomia.

Carcinoma seroso, carcinoma de células claras e carcinosarcomas

O estadiamento destes tumores é idêntico ao carcinoma do ovário, devendo efetuar-se a cirurgia descrita previamente com linfadenectomia pélvica e lomboaórtica complementada com a omentectomia (opcional nos carcinomas de células claras), biópsias peritoneais múltiplas.^{5,14,28}

5.2 RADIOTERAPIA²⁹⁻³²

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

Os estudos prospetivos randomizados publicados que avaliaram a eficácia da RT adjuvante nos estádios I e II (ASTEC/EN5, PORTEC-1 e 2, GOG-99) demonstraram redução das recidivas locorregionais, nomeadamente nos G3 ou quando há invasão linfovascular, mas sem impacto na sobrevivência.

A braquiterapia (BT) permite um excelente controlo vaginal com toxicidade favorável relativamente à radioterapia externa.

A radioterapia pode ser instituída logo que haja cicatrização da cúpula até às 12 semanas da data de cirurgia, a menos que seja necessário a realização de quimioterapia adjuvante.

5.3 QUIMIOTERAPIA^{4,11,33-34}

Nos carcinomas seroso, de células claras e no carcinosarcoma deve ser realizada a quimioterapia (QT) adjuvante com carboplatina e paclitaxel.

No carcinoma endométrio estadio I B G3 e no estadio II, a quimioterapia adjuvante está em investigação. Se não tiver sido efetuada linfadenectomia a quimioterapia adjuvante pode ser considerada no estadio IB e deve ser considerada no estadio II.

No carcinoma endométrio estadio III a QT adjuvante com carboplatina/paclitaxel é recomendada.

Na doença metastática ou recorrente, a QT também está indicada, com carboplatina/paclitaxel ou cisplatina/doxorubicina.

5.4 HORMONOTERAPIA

Considerada uma opção no contexto de doença metastática e nas doentes sem condições para cirurgia e/ou quimioterapia, nos carcinomas tipo endometrióide, dada a sua baixa toxicidade e taxas de resposta entre 10-25%. Têm-se usado progestativos (acetato de megestrol 160mg/dia e o acetato de medroxiprogesterona 150-200 mg/dia), tamoxifeno e inibidores da aromatase.^{11,18-21,35}

6 PROTOCOLO DE TRATAMENTO

O estadiamento cirúrgico adequado de acordo com o sistema FIGO fornece informações importantes para ajudar na seleção do tratamento adjuvante no carcinoma do endométrio.

Grupos de risco foram elaborados com base em fatores de prognóstico clinicopatológicos, para identificar as doentes em risco de recidiva que podem beneficiar de tratamento adjuvante.

Classificação em Grupos de Risco de Recidiva no Carcinoma do Endométrio⁴

(segundo ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer 2015)

Baixo	Endometrióide estágio IA (invasão <50% do miométrio), G1/G2, sem invasão do espaço linfovascular
Intermédio	Endometrióide estágio IB (invasão ≥50% do miométrio), G1/G2, sem invasão do espaço linfovascular
Intermédio-alto	<ul style="list-style-type: none"> :: Endometrióide estágio IA (invasão <50% do miométrio), G3, com ou sem invasão do espaço linfovascular :: Endometrióide estágio IA ou IB (invasão <50% ou ≥50% do miométrio), G1/G2, com inequívoca invasão do espaço linfovascular

Alto	<ul style="list-style-type: none"> :: Endometrióide estágio IB (invasão ≥50% do miométrio), G3, com ou sem invasão do espaço linfovascular :: Estádio II :: Endometrióide estágio III, sem doença residual :: Não-endometrióide (carcinoma seroso, de células claras ou indiferenciado ou carcinosarcoma)
Avançado	Estádio III com doença residual ou estágio IVA
Metastático	Estádio IVB

Estadiamento FIGO 2009

*Esta nova classificação de risco proposta pela ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer 2015 é diferente da classificação usada nos vários ensaios clínicos.

6.1 APÓS CIRURGIA

TRATAMENTO ADJUVANTE SEGUNDO ESTÁDIOS E FATORES DE RISCO

GRUPOS DE RISCO		TRATAMENTO ADJUVANTE
Baixo	IA G1/G2, sem invasão linfovascular	Não indicado
Intermédio	IB G1/G2, sem invasão linfovascular	BT Alternativa: Vigilância particularmente em doentes <60 anos
Intermédio Alto	IA G3 IA ou IB G1/G2, com invasão linfovascular	Com estadiamento ganglionar: BT Sem estadiamento ganglionar: Se ILV: RT G3 sem ILV: BT

Alto	IBG3	Com estadiamento ganglionar: - RT
		Sem estadiamento ganglionar: - RT +/- QT
	II	Com estadiamento ganglionar: - G1/2 sem ILV: BT +/- RT - G3 ou ILV: RT +/- BT
		Sem estadiamento ganglionar: - RT +/- BT - G3 ou ILV: RT +/- BT +/- QT
	III	Sem doença residual: - QT + RT
	Carcinoma seroso e células claras	Com estadiamento ganglionar: - IA sem ILV: BT +/- QT - IA com ILV : QT + BT - Estadio ≥IB: QT + RT
Carcinossarcoma e carcinoma indiferenciado	QT +/-RT	
Avançado	III com doença residual e estadio IV	QT +/-RT
Metastático		QT/HT

Legenda: BT-braquiterapia; RT-radioterapia; ILV-invasão linfovascular; QT-quimioterapia; HT-hormonoterapia

Em caso de estadiamento cirúrgico incompleto ou achado na peça operatória preconiza-se a realização de TC abdominal e pélvica:

6.1.1 SEM EVIDÊNCIA DE DOENÇA

Tumores de baixo risco: vigilância.

Tumores IA G1/G2 com ILV ou tumores > 2cm, IA G3, IB e II: considerar o re-estadiamento cirúrgico visto ter valor prognóstico e permitir adequar o tratamento adjuvante.

6.1.2 COM EVIDÊNCIA DE DOENÇA

Se possível comprovar histologicamente e tratar de acordo com a extensão e localização da doença e condições da doente.

6.2

DOENTES SEM CONDIÇÕES MÉDICAS PARA CIRURGIA^{4,11,18-21,35}

:: RT externa (pélvica ± lomboaórtica) e/ou braquiterapia.

Se não reunirem condições, ponderar terapêutica sistémica (HT) ou de suporte.

6.3

DOENTES COM DOENÇA IRRESSECÁVEL

Ponderar as seguintes modalidades terapêuticas: HT/QT/RT

Reconsiderar cirurgia de acordo com a resposta.

Em casos seleccionados ponderar cirurgia paliativa.

7

TRATAMENTO CONSERVADOR PARA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

As doentes deverão ser informadas sobre os riscos inerentes a esta atitude, visto não se tratar do tratamento standard.

Em doentes com hiperplasia atípica ou carcinoma endometrioi-de G1 poderá ser considerada uma abordagem conservadora.²⁷ O estágio inicial deve ser confirmado com a realização de histeroscopia e de RM pélvica para excluir invasão miometrial, assim como envolvimento cervical, anexial ou ganglionar.³⁶

Em doentes que desejem preservar a fertilidade, o tratamento recomendado é o acetato de medroxiprogesterona (400-600 mg/dia) ou o acetato de megestrol (160-320mg/dia).³⁷

A avaliação da resposta deve ser feita aos 6 meses após iniciada a terapêutica com biópsia (histeroscopia) e exames de imagem.³⁸

Nos casos onde não há resposta ao fim de 6 meses propor para cirurgia. Quando se verifica resposta está recomendada vigilância com ecografia e biópsia cada 3 meses até se alcançar gravidez. Logo que possível deve efectuar terapêutica cirúrgica.

8 PROTOCOLO DE VIGILÂNCIA^{11,39}

Exame clínico e ginecológico:

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

Os exames complementares realizam-se de acordo com a clínica. Ponderar o doseamento do CA 125, se elevado no pré-tratamento, embora o seu uso seja controverso.

A citologia da cúpula vaginal não deve ser realizada por rotina.

9 TRATAMENTO DA RECIDIVA

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

A recidiva vaginal é a mais comum e o seu tratamento pode passar pela braquiterapia vaginal +RT externa ou pela exploração cirúrgica com ressecção ±RT.

Nos casos em que se considere indicada a quimioterapia o esquema de 1ª linha mais aconselhável será a combinação carboplatina / paclitaxel, em relação ao qual há consenso^{4,40}. Não existe consenso relativamente a quimioterapia de 2ª linha.

Nos casos em que se considere que há indicação para hormonoterapia pode ser considerada a determinação de receptores de estrogénio/progesterona como factor preditivo de resposta ao tratamento. É aconselhável a utilização de acetato de megestrol, eventualmente alternando com tamoxifeno⁴¹.

ANEXOS

ESTADIAMENTO CLÍNICO DA FIGO – 1971:

:: **Estádio I:** Tumor limitado ao corpo do útero

- » IA Cavidade uterina ≤8cm
- » IB Cavidade uterina >8cm

:: **Estádio II:** Tumor invade o colo

:: **Estádio III:** Tumor com invasão para além do útero (incluindo a vagina), mas que não ultrapassa a pélvis

:: **Estádio IV:** Tumor com invasão para além da pélvis, e/ou envolvimento da bexiga, e/ou Reto, e/ou metástases à distância

- » IVA Tumor com invasão dos órgãos adjacentes (bexiga e/ou reto)
- » IVB Metástases à distância

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM):

:: RM abdominal e pélvica – com indicação de estadiamento, incluindo sequências:

- » Na pélvis (das cristas ilíacas ao pavimento pélvico):
T1 axial (4mm/0.4mm), T2 axial (4mm/0.4mm), T2 sagital do corpo do útero (4mm/0.4mm), T2 axial do corpo do útero (4mm/0.4mm), Difusão axial (4mm/0.4mm) (b-value: 0, 600 e 1000) e estudo dinâmico em T1* SPAIR axial do corpo (5 aquisições até aos 150 seg.) (2mm) e T1 SPIR axial do corpo (aquisição tardia).
- » No abdómen (das cúpulas diafragmáticas às cristas ilíacas):
T2 axial (6mm/1mm), T2 coronal (6mm/1mm) e em Difusão axial (6mm/1mm) (b-value: 0, 500 e 1000)
- » Na suspeita de invasão do colo do útero:
T2 perpendicular ao canal cervical (4mm/0.4mm) e estudo dinâmico em T1* SPAIR sagital do corpo do útero (5 aquisições até aos 150seg) (2mm) e T1 SPIR axial do colo (aquisição tardia)

- » Quando existir contraindicação à realização de RM, a doente deve fazer TC abdominal e pélvica com contraste endovenoso e opacificação do tubo digestivo com contraste oral e aquisição volumétrica axial 5mm/5mm com reconstrução no plano axial, coronal e sagital de 2mm

RELATÓRIO ESTRUTURADO

RM Pélvica Estadiamento de Carcinoma do Endométrio	
Informação clínica	
Protocolo técnico	[Equipamento]
Abdómen	(desde o diafragma às cristas ilíacas): T2 axial; estudo de difusão axial e mapas de ADC
Pélvis	T1 axial; T2 axial, sagital e perpendicular ao canal endometrial; estudo de difusão axial e mapas de ADC; estudo dinâmico em T1* SPAIR sagital (5 aquisições) perpendicular ao canal endometrial após administração de [] ml de [nome do contraste]/ estudo dinâmico em T1* SPAIR no plano sagital (5 aquisições) + aquisição aos 240 seg. no plano perpendicular ao canal cervical após administração de [] ml de [nome do contraste] (se suspeita de invasão do estroma cervical);
Pélvis	T2 perpendicular ao canal cervical (se suspeita de invasão do estroma cervical). Foi administrado [40ml de Buscopan i.m./e.v. /1mg de Glucagon subcutâneo]
Qualidade da imagem	[má; satisfatória; boa]
Exames comparativos	[sim – data e local; não]

Relatório	
Útero posição	[anteversão/retroversão/retroflexão], lateralizado à [direita/esquerda]; Tamanho [Normal/>/<], Medidas: [X] x [Y] x [Z]mm
Endométrio	Tumor com [X] x [Y] x [Z]mm; Localização [corpo/fundo/cornos uterinos]
Invasão da metade externa do miométrio	[Sim/Não]; Localização [corpo/fundo/cornos uterinos] [anterior/posterior/esquerda/direita]
Invasão do estroma cervical	[Sim/Não]; Localização [anterior/posterior/esquerda/direita]
Invasão transmiometrial	[Sim/Não]; Localização [corpo/fundo/cornos uterinos] [anterior/posterior/esquerda/direita]
Invasão dos ovários/metastases nos ovários	[Sim/Não]; Localização [esquerdo/direito]
Implantes peritoneais na cavidade pélvica	[Sim/Não]; Localização []
Invasão dos paramétrios	[Sim/Não]; Localização [esquerdo/direito]
Invasão da vagina/metástases na vagina	[Sim/Não]; Localização [anterior/posterior]
Adenopatias pélvicas	[sim/não]; localização []
Adenopatias lombo-aorticas	[sim/não]; localização []
Adenopatias inguinais	[sim/não]; localização [esquerda/direita]
Invasão da bexiga	[sim/não]
Invasão do cólon/recto	[sim/não]
Implantes peritoneais abdominais	[sim/não]; localização []
Metástases à distância	[sim/não]; localização []

Ovários	Ovário Direito: Tamanho: [X] x [Y] x [Z]cm; Localização: série [#] imagem [#]; Alterações [não/sim]. Ovário Esquerdo: Tamanho: [X] x [Y] x [Z]cm; Localização: série [#] imagem [#]; Alterações [não/sim]
Líquido livre intra-abdominal	fisiológico [sim/não]; ascite [sim/não]
Conclusão/impressão diagnóstica	1.
Interpretação	:: Consistente com >90% :: Suspeito/provável ≈75% :: Possível ≈50% :: Pouco provável ≈25% :: Improvável <10%

BIBLIOGRAFIA

1. <http://globocan.iarc.fr>
2. Lee NK, Cheung MK, Shin JY et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 655–662
3. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional>
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41.
5. AJCC – Cancer Staging Manual, 7a Ed 2010.
6. Jaime Prat and George L. Mutter, Pathology of the Female Reproductive Tract, 3ª Edition
7. Yanli Zhang et al, Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* (2015) 13:208
8. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicações SEGO, Fevereiro 2016.
9. Cancro Ginecológico – Consenso Nacional, Sociedade Portuguesa de Ginecologia; Fevereiro de 2013
10. WHO Classificatinos of tumors – tumors of the breast and female genital organs IARC Press; Lyon 2003.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. (Accessed on February 27, 2016).
12. R Ribeiro, D P Silva. Estadiamento cirúrgico do cancro do endométrio. *Acta Obster Ginecol Port* 2010;4(4):88-100
13. Endometrial cancer, J. I. Sorosky; American College of Obstetricians and Gynecologists, vol 111, no2, part 1, February 2008.
14. Histopathology and pathogenesis of endometrial cancer, L. c. Lomo, J. I. Hecht, B. Goff, S. j. Falk; Uptodate, September 2009.
15. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography versus magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 560–568
16. Balleyguier C, Sala E, Cunha T et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiology* 2011;21: 1102-1110
17. Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103–104
18. Jonathan S. Berek and Neville F. Hacker. *Practical Gynecologic Oncology*. 5th edition, Leppincot Williams & Wilkins, 2009.
19. Barakat, R., et al. *Gynecologic Oncology*. Lippincott Williams & Wilkin 5th edi- tion, Philadelphia 2009.

20. Di Saia, et al. *Clinical Gynecologic Oncology* 8th edition. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2012.
21. Karla, B, et al. *Gynecologic Oncology Clinical practice and Surgical Atlas*. Mc Grawhill. 2012. *Journal of Gynecology and Obstetrics*, 105 (2009) 103- 104.
22. Katosoulakis E, Mattes MD, Rineer JM, et al. Contemporary analysis of pelvic and para-aortic metastasis in endometrial cancer usin SEER registry. *Int J Gynecol Obstet* 2014.
23. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA et al. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: Current evidence. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40(2):301-11.
24. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013
25. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): aretrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165-72.
26. Uterine papillary serous and clear cell cancer, P. E. Schwartz, A. J. Mundt; Uptodate, September 2009.
27. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol*. 2001; 83:388-393.
28. Vandenput I, Trovik J, Vergote I, et al. The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I-II serous and clear cell carcinomas and carcinosarcoma of the endometrium: acollaborative study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21:332-336.
29. Blake P, Swart AM, Orton J et al Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 137–146.
30. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000; 355: 1404–1411.
31. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 744–751.
32. Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1625–1634.
33. Homesley HD, Filiaci V, Markman M et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(5):526-531.
34. Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24(1):36-44.
35. Ali Ayhan, Nicholas Reed, Murat Gultekin and Polat Dursun. *Textbook of Gynaecological Oncology*, 2th edition, Gunes Publishing, ESGO 2012.
36. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology*. 1999;212:711-718.
37. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer*.2015; 25:1258-1265.
38. Kim MK, Seong SJ, Song T, et al. Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013; 130:470-473.
39. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):466.
40. Miller DS, Filiaci V, Fleming G, et al: Randomized phase III non-inferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecology Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 125:771, 2012.
41. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al: Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: A Gynecology Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92:10-14,2004.

3

CARCINOMAS DO OVÁRIO, DA TROMPA E DO PERITONEU

1

INTRODUÇÃO

Os carcinomas do ovário, da trompa e do peritoneu partilham muitas semelhanças em termos de patogénese, apresentação clínica e tratamento. O avanço notório do conhecimento destes tumores que tem decorrido recentemente tem vindo a implicar progressivas alterações nos procedimentos diagnósticos e clínicos.

De acordo com os últimos dados disponíveis (European Cancer Observatory – 2012), a taxa de incidência padronizada do cancro do ovário para a população Portuguesa foi de 8,2/100.00 mulheres¹. Do cancro da trompa de Falópio sabe-se que, embora previamente considerado raro, a sua frequência tem sido subestimada e tenderá a aumentar face às alterações dos critérios de classificação.

Apesar da baixa incidência destas neoplasias, os carcinomas do ovário, trompa e peritoneu, são dos cancros mais letais na mulher, com elevado ratio mortalidade/incidência.

2

PATOLOGIA

2.1

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

Os grandes grupos dos tumores epiteliais do ovário, segundo a classificação histológica da Organização Mundial de Saúde (OMS 2014) são os seguintes²:

- ⚡ Serosos
- ⚡ Endometrioides
- ⚡ Mucinosos
- ⚡ Células claras
- ⚡ Brenner
- ⚡ Seromucinosos
- ⚡ Indiferenciados

São ainda de referir alguns tumores raros, tais como o carcinoma de pequenas células (de tipo hipercalcémico e de tipo pulmonar). O carcinosarcoma, embora seja um tumor com componentes epiteliais e mesenquimatosos, é considerado neste capítulo face à sua histogénese e comportamento próximos aos dos tumores epiteliais. Relativamente aos carcinomas de células de transição são atualmente considerados carcinomas serosos de alto grau.

Cada tipo de tumor (com exceção dos indiferenciados e carcinomas de pequenas células) é classificado em três categorias de relevância prognóstica:

- ⚡ Benigno (adenoma, papiloma),
- ⚡ Potencial maligno (“borderline” ou proliferativo atípico)
- ⚡ Maligno (carcinoma).

Neste consenso serão abordados os dois últimos grupos.

A avaliação do grau de diferenciação, actualmente varia de acordo com o tipo histológico:

- ⚡ Os carcinomas serosos classificam-se em baixo ou alto grau;
- ⚡ Os carcinomas endometrioides e mucinosos são classificados em

bem, moderadamente ou pouco diferenciados;

- ⚡ Os carcinomas de células claras, indiferenciados e carcinosarcomas são por definição considerados de alto grau.

Os subtipos histológicos de carcinoma da trompa de Falópio são sobreponíveis aos dos carcinomas do ovário. Os carcinomas do peritoneu, considerados de tipo Mulleriano, são essencialmente carcinomas serosos.

A evidência atual indica que os diferentes subtipos histológicos são biologicamente distintos e podem beneficiar de abordagens clínica e terapêutica específicas. Assim, importa salientar os seguintes aspetos:

Tumores Serosos

Os tumores serosos “borderline” podem apresentar focos de microinvasão em 10-15% dos casos. O envolvimento peritoneal está presente em cerca de 20% dos casos, podendo consistir em **implantes** de tipo epitelial ou desmoplásico (previamente designados por “implantes não invasores”), ou **carcinoma seroso de baixo grau extra-ovário** (previamente designado por “implantes invasores”). A ocorrência de carcinoma seroso de baixo grau no peritoneu confere pior prognóstico, quando comparado com o dos implantes (evolução prolongada, indolente).

Em 25% dos casos associam-se metástases em gânglios linfáticos.

Os tumores serosos “borderline” são considerados lesões precursoras do carcinoma seroso de baixo grau do ovário.

Os carcinomas serosos de baixo grau são pouco frequentes, ao contrário dos **carcinomas serosos de alto grau** que representam os tumores malignos mais frequentes do ovário e da trompa. Apresentam-se geralmente em estágio avançado (75% nos estádios III e IV) e têm mau prognóstico.

Os estudos recentes mostraram que o carcinoma seroso intraepitelial (STIC) é a lesão precursora da maioria dos carcinomas serosos de alto grau. Esta evidência levou a uma proposta de novos critérios para decisão da localização primário do tumor.^{3, 4}

Em todos os casos deve ser efetuada a avaliação anatomopatológica total das trompas pelo protocolo SEE-FIM. Adicionalmente,

considerando a carcinogénese destes tumores, é de ponderar a remoção das trompas no contexto de histerectomia em que se equacione a preservação ovárica.

Tumores Endometrioides

Constituem o segundo tumor maligno mais frequente do ovário. São histologicamente semelhantes aos do endométrio e associam-se frequentemente a endometriose. Cerca de 15-20% dos carcinomas endometrioides do ovário são síncronos com um carcinoma endometriode do endométrio, sendo importante a distinção entre tumores síncronos e metastáticos. A maior parte é diagnosticada em estágio I e têm melhor prognóstico que os restantes carcinomas do ovário.

Tumores De Células Claras

Constituem 5% a 12% dos carcinomas do ovário. Grande parte associa-se a endometriose. A apresentação clínica e padrão de metastização é semelhante aos dos outros tumores do ovário, embora sejam mais frequentemente diagnosticados em estádios mais precoces do que os carcinomas serosos de alto grau.

Tumores Mucinosos

Atualmente englobam apenas os tumores mucinosos com padrão intestinal. Os tumores mucinosos *“borderline”* são bilaterais em 5% dos casos, podem conter áreas de carcinoma intraepitelial, focos de microinvasão e nódulos intramurais. Num mesmo tumor identificam-se frequentemente áreas benignas, áreas de tipo *“borderline”* e focos de carcinoma, pelo que é importante uma amostragem substancial e adequada do tumor.

Os tumores mucinosos associados a pseudomixoma peritoneal e os carcinomas mucinosos que envolvem o ovário são frequentemente de origem metastática. É fundamental um estudo clínico e anatomo-patológico adequados para o diagnóstico diferencial entre tumor primário do ovário e tumor metastático (apêndice, cólon, trato gastrointestinal superior, do pâncreas, etc).

Tumores Seromucinosos

São tumores raros. Os de tipo *“borderline”* (previamente designados por tumores mucinosos *“borderline”* de tipo endocervical) são bilaterais em 40% dos casos, e tal como os tumores serosos pode associar-se a implantes peritoneais. Apresentam um curso clínico indolente e raramente se associam ou evoluem para carcinoma.

2.2

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA NO CONTEXTO DE QUIMIOTERAPIA PRÉVIA

O tratamento com quimioterapia tem implicações na avaliação diagnóstica, dado que pode alterar significativamente o aspecto macro e microscópico do tumor, podendo dificultar ou impedir a classificação do subtipo histológico e do grau de diferenciação. No caso da quimioterapia neoadjuvante, é importante efetuar biópsia histológica prévia. A avaliação por exame citológico é insuficiente. Na avaliação do tumor após quimioterapia o estudo imuno-histoquímico pode ser útil para a melhor caracterização histológica.

Têm sido propostos na literatura scores de avaliação da regressão tumoral após quimioterapia para os carcinomas do ovário/trompa/peritoneu, que visam avaliar se a resposta foi completa/quase completa, parcial ou mínima/ausente^{3,5}. Embora a sua implementação esteja ainda a começar, esta avaliação poderá ter utilidade clínica como marcador de prognóstico e resposta à terapêutica.

PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Informação clínica relevante que deve ser referida na requisição de exame anatomopatológico de tumores epiteliais do ovário, trompa de Falópio e peritoneu.

Informação geral para peças cirúrgicas	Informação para peças com tumores epiteliais do ovário, trompa de Falópio e peritoneu
Identificação órgão/local de todos os produtos enviados	História obstétrica

Técnica de colheita/ procedimento Cirurgia profilática	Síndromes e patologias associadas a neoplasias do ovário
História clínica relevante Marcadores tumorais	Antecedentes pessoais ou familiares de carcinomas do ovário ou da mama Mutações de BRCA1/2
Resultados de biópsias ou cirurgias anteriores relevantes	No caso de rotura da cápsula ovárica/serosa tubar, especificar se ocorreu antes da cirurgia ou se ocorreu durante o ato cirúrgico
Tratamentos prévios (RT, QT ou fármacos que possam modificar a histologia do tumor)	Antecedentes de laqueação tubar/salpingectomia
Antecedentes (pessoais/familiares) de neoplasias	

Requisitos mínimos ou recomendados do relatório anatomopatológico em tumores epiteliais do ovário, trompa de Falópio e peritoneu

Identificação dos produtos recebidos ovário (direito/esquerdo), trompa (direita/esquerda), útero, epíplon, biópsias peritoneais, gânglios linfáticos por localização, lavado peritoneal/líquido ascítico, apêndice ileo-cecal (indicado nos tumores mucinosos)
Localização do tumor primário: ovário (direito/esquerdo), ovário bilateral; trompa direita/esquerda, tubário bilateral, região da trompa (fimbrias/não fimbria); peritoneu Nota: No caso dos carcinomas seroso de alto grau ver proposta da ICCR. ³
Maior dimensão do tumor primário (cm)
Integridade da peça: cápsula ovárica / serosa tubar íntegra ou com rotura. Peça fragmentada

Envolvimento da superfície ovárica/serosa tubar: presente/não observada/ não avaliável
Tipo histológico: classificação da OMS (2014)
Grau histológico: bem, moderado ou pouco diferenciado (carcinomas endometrioides e mucinosos), baixo e alto grau (carcinomas serosos)
Invasão linfovascular: presente/não identificada
Extensão do tumor a outros órgãos e tecidos: ovário dt ^o /esquerdo, trompa dt ^a /esquerda, útero
Envolvimento peritoneal (incluindo serosa uterina): pélvico/extra-pélvico (microscópico/macrocópico: ≤ ou >2cm) Implantes (só para tumores serosos/seromucinosos <i>borderline</i>): não invasores epiteliais/desmoplásicos; Implantes não invasores/carcinoma seroso de baixo grau extra-ovárico.
Resposta à terapêutica neoadjuvante (aplicável a carcinomas serosos de alto grau e baseado na avaliação do tumor residual no epíplon) ⁵ : - Resposta ausente/mínima - Resposta parcial - Resposta completa/quase completa
Gânglios linfáticos: número de gânglios isolados, número de gânglios com metástases e tamanho do maior foco metastático (≤ ou >10mm)
Alterações adicionais: lesões precursoras, endometriose, etc
Resultados de estudo imunohistoquímico/molecular (quando aplicável)
Citologia: referência ao exame citológico do lavado peritoneal / líquido ascítico (quando aplicável)
Estadiamento: FIGO 2014/pTNM (AJCC/UICC)

3

GENÉTICA E CANCRO HEREDITÁRIO

Cerca de 10-15% dos carcinomas do ovário/trompa surgem no contexto hereditário. As mulheres com mutações germinativas dos genes BRCA têm risco muito aumentado de desenvolver carcinomas do ovário, trompa de Falópio e peritoneu, em especial do tipo carcinoma seroso de alto grau. O risco cumulativo aos 70 anos é de 39% para BRCA1 e 11 a 17% para BRCA2. Por outro lado, cerca de metade dos carcinomas serosos de alto grau apresentam alterações da reparação do DNA associadas aos genes BRCA, incluindo mutações germinativas, mutações somáticas e alterações epigenéticas. Estas alterações têm importância diagnóstica, prognóstica e de resposta à terapêutica. Os tumores com alterações nos genes BRCA1/2 caracterizam-se por terem um padrão arquitetural típico designado por SET (sólida, pseudo-endometrióide, transicional)⁶. Têm melhor prognóstico, mais frequentemente são platino-sensíveis e recentemente foi demonstrado que respondem a terapêuticas alvo, como os inibidores da PARP⁷

Neste contexto recomenda-se a pesquisa de mutações BRCA a todas as doentes com diagnóstico de carcinoma do ovário/trompa invasivo (não mucinoso), operado ou na recidiva, sendo expectáveis os seguintes resultados:

- » Mutação germinativa
- » Mutação somática
- » Variante de significado desconhecido
- » Ausência de mutação

O carcinoma do ovário pode também ocorrer no contexto de síndrome de Lynch. Os carcinomas do ovário mais frequentes nestas doentes são os endometrioides e os de células claras. Os tumores apresentam alterações da reparação do DNA associadas a mutações dos genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Estas alterações podem ser inicialmente rastreadas por estudo imuno-histoquímico, que deve ser considerado no caso de suspeita clínico-patológica, principalmente em doentes com idade inferior a 50 anos.

4

DIAGNÓSTICO

A abordagem diagnóstica é efetuada com base em:

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

Indicações para TC ou RM*

(adaptado das recomendações da ESUR)

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

TC: exame de 1ª escolha

RM alternativa:

1. Contra-indicação ao contraste iodado
2. Gravidez
3. Jovens

*Ver anexo o protocolo e relatório estruturado

Elementos mínimos a constar no relatório da TC ou RM

- :: Caracterização da lesão (tamanho, morfologia, uni- ou bilateral, se o tumor tem critérios radiológicos de malignidade)
- :: Invasão vesical, cólica, parede pélvica
- :: Complicações: obstrução intestinal, hidronefrose, trombose venosa
- :: Ascite (local e volume)
- :: Metástases epiploicas
- :: Local e tamanho dos implantes fora da cavidade pélvica < ou > 2cm
- :: Local das adenomegalias: menor diâmetro >1cm ou agrupamento de gânglios mais pequenos, cardiofrénicas >5mm
- :: Metástases hepáticas ou esplénicas, da superfície, subcapsulares ou parenquimatosas
- :: Invasão da parede abdominal
- :: Presença e tamanho do derrame pleural e metástases pleurais
- :: Irressecabilidade
- :: Metastização fora da cavidade pélvica maior ou menor que 2cm
- :: Padrão de metastização ovárico e peritoneal a partir de outras lesões primárias

(Ver relatório estruturado em anexo)

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

Critérios radiológicos de irressecabilidade⁸

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

5 ESTADIAMENTO

O estadiamento do cancro do ovário e trompa é cirúrgico.

A menos que se trate de doença considerada irressecável (por critérios radiológicos ou laparoscópicos) ou houver contra-indicação cirúrgica.

Estadiamento FIGO (ovário e trompa) 2014⁹

Estádio I - Tumor limitado aos ovários ou trompas

- :: **IA** - Tumor limitado a um ovário (cápsula intacta) ou trompa, ausência de tumor na superfície ovárica ou tubária, ausência de células malignas na ascite ou lavado peritoneal
- :: **IB** - Tumor limitado a ambos os ovários (cápsulas intactas) ou trompas, ausência de tumor na superfície ovárica ou tubária, ausência de células malignas na ascite ou lavado peritoneal
- :: **IC** - Tumor limitado a um ou ambos ovários ou trompas com qualquer um dos seguintes:
 - IC1** - Rotura intraoperatória
 - IC2** - Cápsula rota antes da cirurgia ou tumor à superfície ovárica ou tubária
 - IC3** - Células malignas presentes na ascite ou no lavado peritoneal

Estádio II - O tumor envolve um ou ambos ovários ou trompas com extensão pélvica (abaixo do anel pélvico)

- :: **IIA** - Extensão e/ou implantes no útero e/ou trompas e/ou ovários
- :: **IIB** - Extensão a outros tecidos pélvicos intraperitoneais

Estádio III - O tumor envolve um ou ambos os ovários, ou trompas, com disseminação peritoneal comprovada citologicamente ou histologicamente para o peritoneu fora da pelve e/ou metastização ganglionar retroperitoneal

- :: **IIIA** - Metastização para os gânglios retroperitoneais com ou sem envolvimento peritoneal microscópico além da pelve

- IIIA1** - Apenas gânglios retroperitoneais positivos (confirmados citologicamente ou histologicamente)
- IIIA1(i)** - Metástases ≤ 10 mm de maior dimensão (dimensão tumoral e não ganglionar)
- IIIA1(ii)** - Metástases > 10 mm de maior dimensão
- IIIA 2** - Envolvimento peritoneal extrapélvico microscópico (acima do anel pélvico) com ou sem metastização ganglionar retroperitoneal
- IIIB** - Metástases peritoneais macroscópicas além do anel pélvico com maior dimensão ≤ 2 cm, com ou sem metastização dos gânglios retroperitoneais
- IIIC** - Metástases peritoneais macroscópicas além do anel pélvico com maior dimensão > 2 cm, com ou sem metastização dos gânglios retroperitoneais

Estádio IV - Metastização à distância excluindo a peritoneal

- IV A** - Derrame pleura com citologia positiva
- IV B** - Metastização para órgãos extra-abdominais (incluindo os gânglios inguinais ou outros fora da cavidade abdominal)

(Nota 1: inclui extensão do tumor à cápsula hepática ou esplênica sem envolvimento do parênquima)

(Nota 2: A metastização do parênquima é estágio IVB)

6

TRATAMENTO DO CARCINOMA DO OVÁRIO E TROMPA

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

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

Os critérios de ressecabilidade devem ser avaliados por equipa multidisciplinar de modo a proceder à seleção dos doentes para cirurgia ou quimioterapia neoadjuvante.

A extensão da doença a determinadas regiões intra-abdominais, que por si só pode não ser contraindicação para a cirurgia primária, em associação, pode ser preditiva de cirurgias muito complexas associadas a elevada mortalidade e morbilidade.

6.1 CIRURGIA

A cirurgia é a terapêutica primária recomendada. Na ausência de contra-indicação cirúrgica e/ou de critérios de irrecorribilidade tumoral, a laparotomia exploradora constitui a abordagem inicial do carcinoma do ovário, podendo ser efectuada por laparoscopia nos centros habilitados.

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

6.1.1 METODOLOGIA

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

Doença aparentemente limitada à pélvis

- ⚡ Massas tumorais aparentemente confinadas ao/s ovário/s são removidas intactas e enviadas para exame anatomopatológico intra-operatório
- ⚡ Citologia das cúpulas diafragmáticas por raspagem ou, em alternativa, biopsia
- ⚡ Biopsias de todas as lesões suspeitas ou em zonas de aderências.

Biopsias múltiplas, em zonas aparentemente sãs, a nível do fundo-de-saco de Douglas, peritoneu vesical, goteiras parietao-colicas, mesentério e mesocólon

- ⚡ Omentectomia infracólica
- ⚡ Apendicectomia obrigatória nos tumores mucinosos
- ⚡ Linfadenectomia pélvica e para-aortica sistemática interessando os gânglios obturadores, ilíacos internos, externos e primitivos, e aórticos, idealmente até as veias renais. Deverão ser removidos, no mínimo, 10 gânglios pélvicos
- ⚡ Histerectomia total e anexectomia bilateral
- ⚡ Excisão do peritoneu onde haja implantes

Doença avançada

- ⚡ Líquido ascítico aspirado
- ⚡ Inspeção e palpação de toda a cavidade peritoneal para avaliar a extensão tumoral
- ⚡ O máximo esforço cirúrgico é a regra. Tipicamente são realizadas histerectomia total e anexectomia bilateral, omentectomia total, remoção da doença metastática das superfícies peritoneais e intestino, bem como dos gânglios aumentados de volume. As ressecções intestinais são justificadas se detetada lesão estenosante/oclusiva ou se a doença residual macroscópica for ausente no final da intervenção
- ⚡ Na doença irrissecável são apenas efetuadas biopsias

6.2

CIRURGIA PRIMÁRIA

6.2.1 MÁXIMA REDUÇÃO TUMORAL

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

Define-se citorredução completa quando não há doença residual macroscópica. Vários ensaios clínicos demonstraram o benefício da citorredução completa no que concerne à resposta a quimioterapia adjuvante, intervalo livre de doença e sobrevivência global.

Para tal, pode ser necessário realizar esplenectomia, peritonectomia (diafragma incluído), ressecções intestinais e eventualmente exenterações pélvicas e hepatectomia segmentar, entre outras. Contudo, não existem estudos randomizados que demonstrem maior sobrevivência global das doentes submetidas a cirurgia ultrarradical. Além do mais, a morbidade é maior e a qualidade de vida tende a piorar com esta cirurgia agressiva.

6.2.2 CONSERVADORA

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

- ⚡ Laparotomia exploradora, anexectomia unilateral e estadiamento completo. Se o ovário contralateral for macroscopicamente normal com ecografia pélvica (preferencialmente transvaginal) previa à cirurgia também normal, não efetuar biopsia de ovário contralateral
- ⚡ Se carcinoma endometriode, associar biopsia endometrial. Pode ser considerada nos estádios precoces em determinadas circunstâncias¹⁰:
- ⚡ Desejo forte de preservar fertilidade, idade inferior a 40 anos, informação completa sobre prognóstico oncológico e obstétrico
- ⚡ Ausência de história de cancro hereditário do ovário
- ⚡ Condições para vigilância adequada após cirurgia
- ⚡ Estádio IA G1/G2, IC G1 unilateral (apenas os casos de rotura intraoperatoria)
- ⚡ Exclusão de G3, incluindo células claras, estágio I bilateral, ou superior ao estágio I
- ⚡ Em casos em que o diagnóstico é efetuado à posteriori, o reestadiamento é obrigatório, com revisão do diagnóstico, efetuada por patologista com experiência em patologia ginecológica oncológica

Notas:

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

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

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

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

6.3 CIRURGIA SECUNDÁRIA

6.3.1 INTERVALO

A cirurgia de citorredução de intervalo, também conhecida por cirurgia de intervalo, deve obedecer aos mesmos princípios da cirurgia primária. É realizada após resposta a quimioterapia neoadjuvante – 3 ciclos ou em doentes que efetuaram quimioterapia após uma cirurgia primária de redução tumoral incompleta. O maior benefício verifica-se quando a citorredução é completa.

6.3.2 CIRURGIA DA RECIDIVA

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

6.4 ABORDAGEM LAPAROSCÓPICA

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

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

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

7 TRATAMENTO MÉDICO

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

7.1 TRATAMENTO SISTÊMICO ADJUVANTE

A quimioterapia adjuvante é realizada após cirurgia e tem fins curativos. Está indicada nos carcinomas de células claras (qualquer estágio) e para os outros tipos histológicos, carcinomas nos estádios IA ou IB G3, IC, e II a IV¹⁻²⁰. O regime recomendado é um duplete de carboplatina e paclitaxel, podendo-se considerar outros esquemas em situações de hipersensibilidade.

Paclitaxel 175mg/m ² , EV, Carboplatina aUC 5-7,5, EV, D1	21/21 dias, 6 ciclos
Docetaxel* 60mg/m ² , EV, D1 Carboplatina AUC 5-7,5, EV, D1	21/21 dias, 6 ciclos
Paclitaxel** 60mg/m ² , EV, D1 Carboplatina AUC 2, EV, D1	7/7 dias, 18 ciclos

*Se existir contraindicação ao uso de paclitaxel⁵⁵

**Em doentes com mau performance status^{xx}

A quimioterapia intraperitoneal com base em platino mostrou benefício claro na sobrevivência livre de progressão e na sobrevivência global²¹⁻²³ estando recomendada nas doentes estágio III com doença residual <1 cm ou sem doença residual após a cirurgia.

Paclitaxel 135mg/m ² , EV, D1 Cisplatina 75 – 100 mg/m ² , IP D2 Paclitaxel 60mg/m ² , IP, D8	21/21 dias, 6 ciclos
--	----------------------

Está recomendado o uso de **bevacizumab** em associação com carboplatina e paclitaxel, seguido de uma fase de manutenção, no

tratamento de primeira linha no carcinoma do ovário nas doentes de alto risco (estádios IIIB-IV) com doença residual pós-cirurgia, de acordo com os ensaios de fase III (GOG-0218²⁴ e ICON7²⁵).

Bevacizumab 7,5 / 15mg/kg, ev, D1	21/21 dias, 18 ciclos
-----------------------------------	-----------------------

Apesar dos **carcinomas mucinosos** serem habitualmente resistentes à associação de carboplatina e paclitaxel, e os **carcinomas de células claras** serem menos sensíveis, não existe até à data evidência para o uso de outro esquema de forma standard.

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

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

Etoposido 100mg/m ² , EV, D1 a D3 Cisplatina 80mg/m ² , EV, D1	21/21 dias, 6 ciclos
---	----------------------

7.2 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE OU PRIMÁRIA

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

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

Estudos randomizados, validaram esta modalidade terapêutica, demonstrando vantagens na redução da morbilidade operatória²⁶⁻²⁷.

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

7.3 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA

Relativamente a quimioterapia peritoneal hipertérmica não existem estudos randomizados a validar o seu uso por rotina na prática clínica. No entanto, existem centros em Portugal com experiência nesta técnica, podendo ser considerada em doentes criteriosamente selecionados.

7.4 QUIMIOTERAPIA DE MANUTENÇÃO/CONSOLIDAÇÃO

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

8 RADIOTERAPIA

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

9 TERAPÊUTICA HORMONAL

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

10 PROTOCOLO DO TRATAMENTO PRIMÁRIO

10.1 TUMOR CLINICAMENTE LIMITADO AO APARELHO GENITAL (ESTÁDIOS I E IIA)

Laparotomia exploradora, HT + AB e estadiamento completo

10.2
DOENÇA AVANÇADA (ESTÁDIOS IIB A IV)

Laparotomia exploradora com máximo esforço cirúrgico
Doença irressecável: biopsia → QT neoadjuvante

10.3
CIRURGIA CONSERVADORA

Laparotomia exploradora, anexectomia unilateral e estadiamento completo

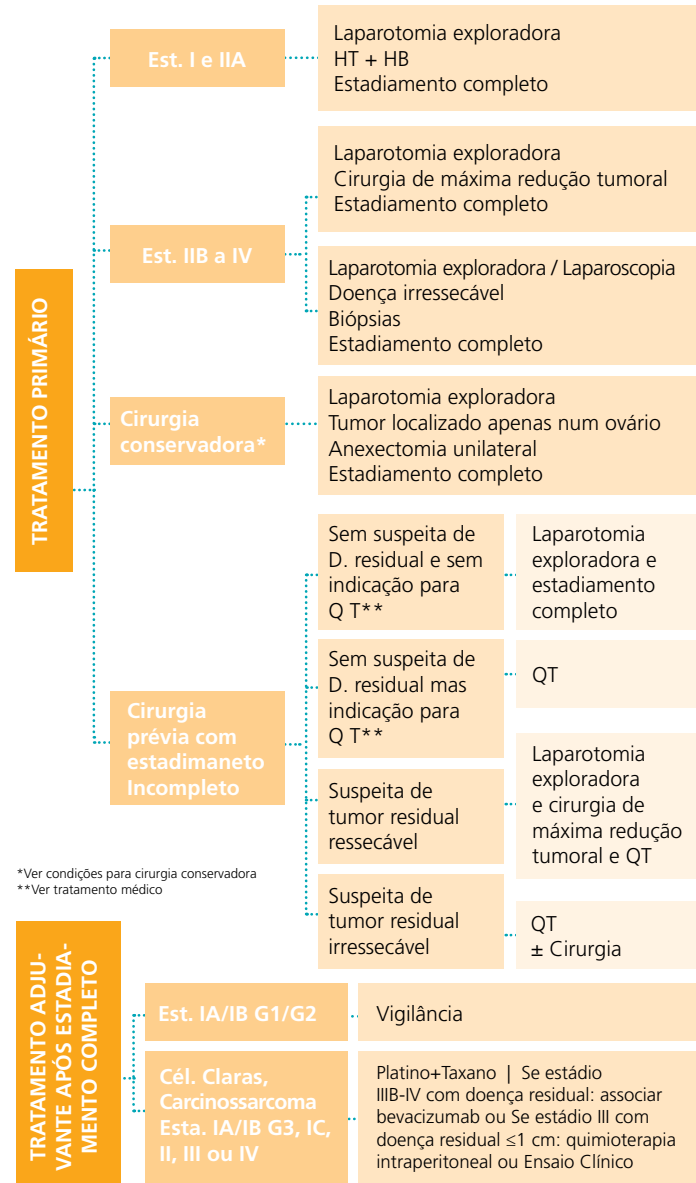
10.4
CIRURGIA PRÉVIA E/OU ESTADIAMENTO INCOMPLETOS

Individualizar a terapêutica, baseado em suspeita de doença residual e eventual indicação para quimioterapia²⁶:

- ⚡ Sem suspeita de doença residual e sem indicação para QT deve ser efectuado estadiamento cirúrgico
- ⚡ Sem suspeita de doença residual e indicação para QT – Quimioterapia +/- Cirurgia
- ⚡ Suspeita de doença residual ressecável – Cirurgia + Quimioterapia
- ⚡ Suspeita de doença residual irressecável – Quimioterapia +/- Cirurgia

11
PROTOCOLO DO TRATAMENTO ADJUVANTE
(Após estadiamento cirúrgico completo)

FLUXOGRAMAS TERAPÊUTICOS



12 PROTOCOLO DE VIGILÂNCIA

1º E 2º ANO

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

3º ANO

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

4º AO 5º ANO

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

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

13 TRATAMENTO DA RECIDIVA

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

- ⚡ Padrão de apresentação da recidiva
- ⚡ Avaliação da sensibilidade aos platinos
- ⚡ Performance status e comorbilidades
- ⚡ Perfil de toxicidade do regime de quimioterapia previamente utilizado

- ⚡ Tempo decorrido desde o tratamento primário
- ⚡ Doença residual na abordagem inicial

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

13.1 CIRURGIA DA RECIDIVA

A cirurgia secundária, em contexto de recidiva, com intervalo livre de doença superior a 12 meses, tem como objectivo a ressecção macroscópica completa, sem o qual não tem qualquer impacto positivo na sobrevivência²⁸. A ressecção completa parece predizível pelo score da AGO e possível, com morbilidade aceitável, em 89,3% das pacientes. A ressecabilidade equaciona-se se adicionalmente se verificarem estes três factores:

- » Ressecção completa na cirurgia primária;
- » Bom performance status (ECOG 0);
- » Ausência de ascite.

Nota: A presença de ascite é o critério mais importante para não efetuar cirurgia secundária. Aceita-se que a ressecção incompleta na cirurgia primária possa não ser valorizada em doentes com intervalo livre de doença muito longo ou nos quais a razão para doença residual foi claramente determinada por cirurgia primária insuficiente e não por disseminação tumoral²⁹.

14 CIRURGIA PALIATIVA

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

15 TRATAMENTO SISTÉMICO PALIATIVO

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

- ⚡ Define-se como **doença refratária** aquela em que há progressão durante a terapêutica primária.
- ⚡ As doentes com resposta ao tratamento primário, mas com recorrência precoce – inferior a 6 meses após conclusão deste – são identificadas como tendo **doença resistente** aos derivados da platina.
- ⚡ Se a recorrência surgir num período igual ou superior a 6 meses, a doença é designada como **sensível** aos derivados da platina.

Na **doença sensível** aos derivados da platina, devem ser usadas associações com estes derivados^{29,30}:

Paclitaxel 175mg/m2, ev, D1 Carboplatina AUC 6, ev, D1	21/21 dias
Paclitaxel 175mg/m2, ev, D1 Cisplatina* 75mg/m2, ev, D1	21/21 dias
Docetaxel** 60mg/m2, ev, D1 Carboplatina AUC 6, ev, D1	21/21 dias
Doxorrubicina lipossômica peguila- da (DLP) 30mg/m2, ev, D1 Carboplatina AUC 5, ev, D1	21/21 dias
Gemcitabina 1000mg/m2, ev, D1 e D8 Carboplatina AUC 4, ev, D1	21/21 dias
Carboplatina*** AUC 5, ev, D1	21/21 dias
DLP 30mg/m2, ev D1 Trabectedina 1,1mg/m2 D1	21/21 dias

*Em doentes com reação de hipersensibilidade prévia à carboplatina

**Se existir contraindicação ao uso de paclitaxel

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

A associação da trabectedina à DLP é o regime alternativo possível para o tratamento da doença parcialmente sensível, em caso reações de hipersensibilidade ao platino³⁰.

Na recidiva na doença platino-sensível, em doentes que não efetuaram bevacizumab previamente, o ensaio OCEANS mostrou benefício da associação de bevacizumab ao duplete de carboplatina e gemcitabina, registando-se um aumento significativo da sobrevivência livre de progressão e da sobrevivência global³¹.

Gemcitabina 1000mg/m2, ev, D1 e D8 Carboplatina AUC 4, ev, D1 <i>Em associação com:</i> Bevacizumab 15mg/Kg, ev, D1	21/21 dias
---	------------

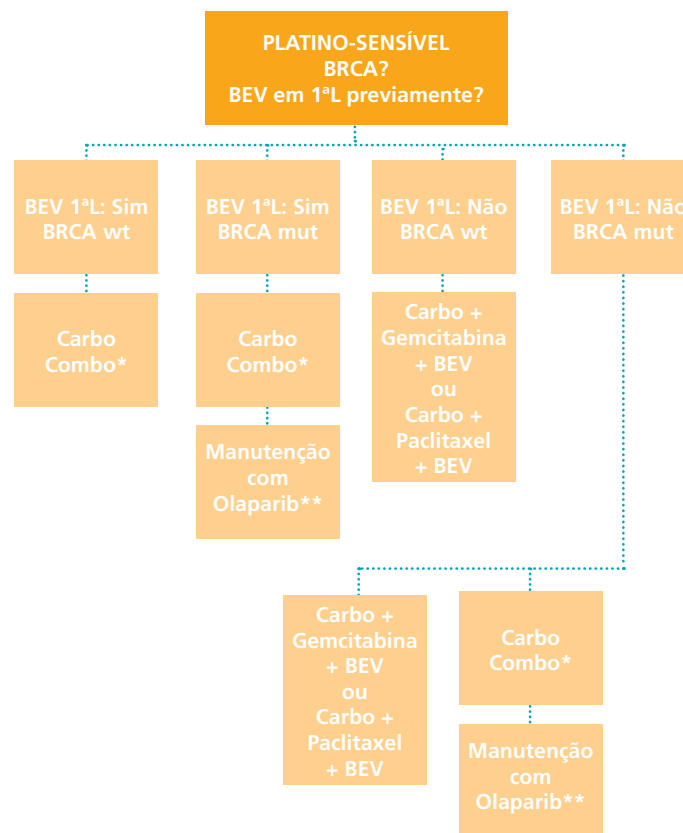
O inibidor da PARP, olaparib 400 mg PO BID, é atualmente recomendado, nas doentes com carcinomas serosos de alto grau, platina-sensível, com mutação BRCA1/2 germinativa e/ou somática, que tenham efectuado previamente duas ou mais linhas de quimioterapia e que mostrem resposta (parcial ou completa) à quimioterapia baseada em platina, de acordo com o Estudo 19³².

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

Doxorrubicina lipossômica peguila- da 40mg/m2, ev, D1	28/28 dias
Paclitaxel 60-80mg/m2, ev, D1, D8 e D15	28/28 dias
Topotecano 3 a 4mg/m2, ev, D1, D8 e D15	28/28 dias
Gemcitabina 1000mg/m2, ev, D1, D8 e D15	28/28 dias
Vinorelbina, 25mg/m2 ev, D1	7/7 dias
Etoposido 50mg/m2, po, D1 a D21	28/28 dias
Ciclofosfamida 50mg/m2, po, D1 a D15	21/21 di

Atualmente, na doença platino-resistente recomenda-se o uso de bevacizumab em associação a monoquimioterapia (DLP, topotecano ou paclitaxel semanal) de acordo com o estudo AURELIA. Neste ensaio verificou-se um aumento significativo da sobrevivência livre de progressão e da taxa de resposta global nas doentes que efetuaram bevacizumab. Neste ensaio os subgrupos de doentes com ascite refratária e os que efetuaram paclitaxel semanal obtiveram o maior benefício com a terapêutica combinada³³.

Doxorrubicina lipossômica peguila-da 40mg/m ² , ev, D1	28/28 dias
<i>Em associação com:</i> Bevacizumab 10mg/Kg, ev, D1	14/14 dias
Paclitaxel 60-80mg/m ² , ev, D1, D8 e D15	28/28 dias
<i>Em associação com:</i> Bevacizumab 10mg/Kg, ev, D1	14/14 dias
Topotecano 3 a 4mg/m ² , ev, D1, D8 e D15	21/21 dias
<i>Em associação com:</i> Bevacizumab 15mg/Kg, ev, D1	21/21 dias



* Associar Carboplatina ao Paclitaxel, Gemcitabina ou DLP; considerar a associação DLP + Trabectedina, se hipersensibilidade ao platino no parcialmente sensível.

** Se carcinoma seroso de alto grau, mutação BRCA 1/2 germinativa e / ou somática, ≥2 linhas de QT prévia, com resposta à QT baseada em platino.

PLATINO-RESISTENTE

DLP ou Paclitaxel semanal
ou
Topotecano
+ Bevacizumab
(em 1ª linha de
platino-resistência)

Outras opções:
Gemcitabina
Vinorelbina
Etoposídeo
Ciclofosfamida

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

16 TRATAMENTO DO TUMOR “*BORDERLINE*” DO OVÁRIO

16.1 ESTADIAMENTO PADRÃO

- ⚡ Massas tumorais aparentemente confinadas ao/s ovário/s são removidas intactas e enviadas para estudo anatomo-patológico intra-operatório.
- ⚡ Histerectomia total e anexectomia bilateral
- ⚡ Citologia das cúpulas diafragmáticas por raspagem ou, em alternativa, biópsia
- ⚡ Biópsias de todas as lesões suspeitas ou em zonas de aderências
- ⚡ Biópsias múltiplas, em zonas aparentemente sãs, a nível do fundo-de-saco de Douglas, peritoneu vesical, goteiras parietocólicas, mesentério e mesocólon
- ⚡ Omentectomia infracólica
- ⚡ Apendicectomia obrigatória nos tumores mucinosos
- ⚡ Descrição minuciosa dos achados operatórios e da doença residual (localização e tamanho)

16.2 CIRURGIA CONSERVADORA

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

A decisão de completar a cirurgia não é consensual.

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

16.3 ABORDAGEM LAPAROSCÓPICA

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

16.4 RE-ESTADIAMENTO APÓS CIRURGIA NÃO COMPLETA

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

Os estudos mostram que o reestadiamento terá pouco impacto na sobrevivência.

16.5 RECIDIVA

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

ANEXOS

RELATÓRIO ESTRUTURADO

RM ABDOMINAL E PÉLVICA NO ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DO OVÁRIO	
Informação clínica	[Estadiamento do Carcinoma do Ovário]
Protocolo técnico	[Equipamento]
RM abdominal e pélvica	Desde o plano da base do tórax à região inguinal
Pélvis	T1 axial, T2 nos planos axial, sagital e coronal, T2 com saturação de gordura. Estudo de difusão no plano axial e mapa ADC: [sim/não]. Contraste: [sim/não], pré e [dinâmico/não dinâmico] pós-contraste. Foi administrado [] ml de [nome do contraste] antes e após aquisição de T1 com saturação de gordura
Qualidade da imagem	[boa/satisfatória/má]
Estudo Comparativo	[sim: data e local/não]
Leitura e Interpretação:	
Gânglios Cardiofrênicos	[existem/não existem] gânglios cardiofrênicos com menor eixo >5 mm
Pleura	[existe/não existe] derrame pleural, [existem/não existem] implantes pleurais
Lesões Anexiais Quísticas	[sim/não], número [], dimensão da maior lesão quística [] x [] cm, componente de partes moles [unilocular/septos/debris/nódulos], componente líquido: [simples/mucinoso/hemorrágico/ conteúdo proteico ou hemorrágico/gordura macroscópica/intravoxel fat and

	water], localização [ovário/trompa de Falópio/paraovário/peritoneu], [série, imagem]
Lesões Anexiais Quísticas e Sólidas	[sim/não], número [], dimensão da maior lesão [] x [] cm, componente sólido: [fibrose/ músculo liso/ projecções papilares/não específico/sólido], componente líquido: [simples/mucinoso/ hemorrágico/ conteúdo proteico ou hemorrágico/gordura macroscópica/intravoxel fat and water], padrão de realce do componente sólido [homogêneo/heterogêneo/ ausente], localização [ovário/ trompa de Falópio/paraovário/ peritoneu], [série, imagem]
Lesões Anexiais Sólidas	Solid Adnexal Mass: [sim/não], número [], dimensão da maior lesão [] x [] cm, componente sólido: [fibrose/ músculo liso/ projecções papilares/não específico/sólido], componente líquido: [simples/mucinoso/ hemorrágico/ conteúdo proteico ou hemorrágico/gordura macroscópica/ intravoxel fat and water], padrão de realce do componente sólido [homogêneo/heterogêneo/ ausente], localização [ovário/ trompa de Falópio/paraovário/ peritoneu], [série, imagem]
Útero	Posição [anteversão/retroversão/ retroflexão], desvio [esquerdo/direito/posição mediana], tamanho [reduzido/normal/aumentado], medindo [] x [] x [] cm
Endométrio	[normal/anormal]. Espessura máxima do endométrio [] mm. Junctional Zone: There is [no/ mild/moderate/severe] adenomyosis

Miométrio	[existem/não existem] leiomiomas ou adenomiose
Colo do Útero	[]
Vagina	[]
Bexiga	Parede vesical [invadida/não invadida]
Recto	Parede do recto [invadida/não invadida]
Parede Abdominal/Pélvica	[invadida/não invadida]
Fígado	Existem [] implantes superficiais, subcapsulares invasivos, metástases parenquimatosas
Baço	Existem [] implantes superficiais, subcapsulares invasivos, metástases parenquimatosas
Hidronefrose	[sim/não]
Mesentério	[existe/não existe] envolvimento do mesentério do intestino delgado, incluindo estenose e retração de ansas intestinais, [com/sem] evidência de obstrução
Implantes	Existem [] metástases omentais/ outras metástases peritoneais/ implantes da serosa/locais supramesocólicos de doença incluindo ligamentos gastrohepáticos, gastroesplénicos ou esplenocólicos
Ascite	[sim/não] local/quantidade
Adenomegalias	[existem/não existem] gânglios linfáticos com menor eixo >1cm, ou conglomerados de pequenos gânglios linfáticos suspeitos
Osso	[normal]
Outros Orgãos	Alterações [sim/não]
Conclusão/Impressão	[]

TC ABDOMINAL E PÉLVICA NO ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DO OVÁRIO

Informação clínica	[Estadiamento do Carcinoma do Ovário]
Protocolo técnico	[Equipamento] Aquisição helicoidal desde o plano da base do tórax até ao plano da região inguinal. Reformatações no plano coronal e sagital.
Contraste endovenoso	[]
Contraste oral	[]
Qualidade da imagem	[boa/satisfatória/má]
Estudo Comparativo	[sim: data e local/não]
Leitura e Interpretação:	
Gânglios Cardiofrénicos	[existem/não existem] gânglios cardiofrénicos com menor eixo >5 mm
Pleura	[existe/não existe] derrame pleural, [existem/não existem] implantes pleurais
Ovários	Existe tumor anexial uni/bilateral, medindo [] x [] cm
Útero	Posição [anteversão/retroversão/retroflexão], desvio [esquerdo/direito/posição mediana], tamanho [reduzido/normal/aumentado], medindo [] x [] x [] cm
Endométrio	[normal/anormal]. Espessura máxima do endométrio [] mm
Bexiga	Parede vesical [invadida/não invadida]
Recto	Parede do recto [invadida/não invadida]

Parede Abdominal/Pélvica	[invadida/não invadida]
Fígado	Existem [] implantes superficiais, subcapsulares invasivos, metástases parenquimatosas
Baço	Existem [] implantes superficiais, subcapsulares invasivos, metástases parenquimatosas
Hidronefrose	[sim/não]
Mesentério	[existe/não existe] envolvimento do mesentério do intestino delgado, incluindo estenose e retração de ansas intestinais, [com/sem] evidência de obstrução
Implantes	Existem [] metástases omentais/ outras metástases peritoneais/ implantes da serosa/locais supramesocólicas de doença incluindo ligamentos gastrohepáticos, gastrosplénicos ou esplenocólicas
Ascite	[sim/não] local/quantidade
Adenomegalias	[existem/não existem] gânglios linfáticos com menor eixo >1cm, ou conglomerados de pequenos gânglios linfáticos suspeitos
GÂNGLIOS CARDIOFRÉNICOS	[existem/não existem] gânglios cardiofrénicos com menor eixo >5 mm Existem sinais de [] obstrução/ trombose venosa.
Osso	[normal]
Outros Órgãos	Alterações [sim/não]
Conclusão/Impressão	[]

BIBLIOGRAFIA

1. 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. *European journal of cancer*. 2013;49(6):1374-403.
2. Kurman JR, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 5th Edition ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
3. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2015;28(8):1101-22.
4. Singh N, Gilks CB, Hirschowitz L, Kehoe S, McNeish IA, Miller D, et al. Primary site assignment in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: Consensus statement on unifying practice worldwide. *Gynecologic oncology*. 2016;141(2):195-8.
5. Bohm S, Faruqi A, Said I, Lockley M, Brockbank E, Jeyarajah A, et al. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(22):2457-63.
6. Soslow RA, Han G, Park KJ, Garg K, Olvera N, Spriggs DR, et al. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2012;25(4):625-36.
7. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):852-61.
8. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol*. 2010 Dec;20(12):2773-80.
9. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO Guidelines. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Jan. 124 (1):1-5.
10. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* 2011;21:951-63.
11. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95:105-12.
12. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95:125-32.

- 13.** Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95:113-25.
- 14.** Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;102:982-7.
- 15.** Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, et al. Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology* 2009;113:11-7.
- 16.** Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21:3194-200.
- 17.** Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96:1682-91.
- 18.** International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomized trial. *Lancet* 2002;360:505-15.
- 19.** McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* 1996;334:1-6.
- 20.** Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 2006;102:432-9.
- 21.** Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
- 22.** Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:396-405
- 23.** Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol-Cancer* 2007; 17: 561–570.
- 24.** Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* 2011;365:2473-83.
- 25.** Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* 2011;365:2484-96.
- 26.** Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* 2010;363:943-53.
- 27.** Kehoe S, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):249-57.
- 28.** Harter P, du Bois A, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Sur Oncol* 2006; 13:1702-10
- 29.** Harter P, et al. Prognostic and predictive value of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) score in surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 132:537-541.
- 29.** Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28:3323-9.
- 30.** Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28:3107-14.
- 31.** Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30:2039-45.
- 32.** Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-861.
- 33.** Pujade-Lauraine E. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30:suppl; abstr LBA5002.

4 TUMORES NÃO EPITELIAIS DO OVÁRIO

1

INTRODUÇÃO

Os tumores não epiteliais do ovário constituem um conjunto heterogêneo com vasto espectro de morfologias. Dentro de cada grupo, o comportamento clínico é variável, abrangendo neoplasias benignas, neoplasias com potencial maligno e neoplasias malignas.

Os tumores não epiteliais malignos do ovário representam cerca de 10% de todos os tumores malignos do ovário^{1,2}.

São mais frequentes em mulheres jovens pelo que a questão de preservação da fertilidade deverá ser sempre um aspeto a ter em conta na abordagem terapêutica destas doentes.

2

PATOLOGIA

Os grandes grupos de tumores não epiteliais, segundo a classificação histológica adaptada da Organização Mundial de Saúde (4ª Ed. 2014) são os seguintes³:

- » Tumores dos cordões sexuais e estroma, puros
- » Tumores dos cordões sexuais e estroma, mistos
- » Tumores de células germinativas
- » Teratomas monodérmicos e tumores de tipo somático com origem em cistos dermóides
- » Tumores de células germinativas e cordões sexuais e estroma
- » Outros tumores

PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

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

Informação geral para as peças cirúrgicas	Informação para peças com tumores não epiteliais do ovário
Identificação órgão/ local de todos os produtos enviados	História obstétrica
Técnica de colheita/ procedimento História clínica relevante	Manifestações endócrinas Hemorragia vaginal Síndromes associadas a neoplasias raras do ovário (Peutz-Jeghers, Gorlin, Maffucci) Gónadas disgenéticas – Alterações citogenéticas constitucionais
Resultados de biópsias ou cirurgias anteriores relevantes	Marcadores tumorais (β-hCG, αFP,LDH, estradiol, inibina) Hipercalcemia

Tratamentos prévios (RT, QT ou fármacos que possam modificar a histologia do tumor)	No caso de rotura da cápsula, especificar se ocorreu após a remoção intra-abdominal da peça
Antecedentes (pessoais/familiares) de neoplasias	Antecedentes de laqueação tubar/ salpingectomia
Imunossupressão	

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

Identificação dos produtos recebidos ovário (direito/esquerdo), trompa (direita/esquerda), útero, epíplon, biópsias peritoneais, implantes, gânglios linfáticos por localização
Localização do tumor ovário (direito/esquerdo), bilateral
Maior dimensão do tumor primário (cm)
Integridade da peça cápsula íntegra ou com rotura. Peça fragmentada
Envolvimento da superfície ovárica presente/não observada/não avaliável
Tipo histológico classificação da OMS (se misto especificar componentes)
Grau histológico (teratomas imaturos e tumores de células de Sertoli-Leydig): grau 1, 2, 3; baixo/alto grau; bem/moderadamente/pouco diferenciado.
Invasão linfovascular presente/não identificada
Extensão do tumor a outros órgãos e tecidos trompas, útero
Presença de implantes pélvicos/extrapélvicos
Gânglios linfáticos (localização) número de gânglios isolados e número de gânglios com metástases

Alterações adicionais: lesões precursoras, endometriose, etc
Resultados de estudo imunohistoquímico/molecular (quando aplicável)
Estadiamento pTNM/FIGO (quando aplicável)
Citologia referência ao exame citológico do lavado peritoneal/ líquido ascítico (quando aplicável)

3 TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS GERMINATIVAS DO OVÁRIO (TMCGO)

Os tumores malignos de células germinativas do ovário, representam aproximadamente 3% dos tumores malignos do ovário, nos países ocidentais, e 20% na Ásia e África. São tumores que apresentam um pico de incidência cerca dos vinte anos (adolescentes/jovens adultas) e representam a maioria das neoplasias do ovário, neste grupo etário⁴.

3.1 ANATOMIA PATOLÓGICA

Os principais tipos histológicos de tumores malignos de células germinativas são os seguintes:

- ⇨ Tumores de células germinativas
 - » Disgerminoma
 - » Tumor do saco vitelínico
 - » Carcinoma embrionário
 - » Coriocarcinoma não gestacional
 - » Teratoma maduro com transformação maligna
 - » Teratoma imaturo
 - » Tumor misto de células germinativas
- ⇨ Teratomas monodérmicos e tumores de tipo somático com origem em cistos dermóides
 - » Struma ovarii maligno

- » Carcinoides
- » Tumores de tipo neuroectodérmico
- » Tumores sebáceos malignos
- » Carcinomas (carcinomas epidermoide e adenocarcinomas)
- ⇨ Tumores de células germinativas – estroma dos cordões sexuais
 - » Gonadoblastoma com tumor maligno das células germinativas
 - » Tumores mistos de células germinativas – tumor do estroma dos cordões sexuais não classificável

É de referir que nos teratomas imaturos deve ser feita a avaliação do grau de diferenciação visto que tal tem implicações no tratamento. Esta graduação, em 3 graus, baseia-se na quantidade de componentes neuroectodérmicos imaturos presentes no tumor, pelo que deve ser efetuada uma amostragem adequada da peça cirúrgica (1 fragmento/cm).

3.2 CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

A avaliação diagnóstica de qualquer tumor anexial deve seguir as mesmas orientações referidas já para os tumores epiteliais. Contudo há aspetos que devem alertar para a hipótese de se tratar de um TMCGO:

- ⇨ Mulher jovem; nestes casos acrescentar aos marcadores tumorais habitualmente pedidos para esclarecimento dos tumores anexiais, a determinação de β -HCG, alfa fetoproteína e LDH⁴;

	β -HCG	Alfa-FP	LDH
Disgerminoma	(+/-)	(-)	(+)
Teratoma Imaturo	(-)	(+/-)	(-)
Tumor Saco Vitelino	(-)	(+)	(+/-)
Carcinoma Embrionário	(+)	(+)	(+)
Coriocarcinoma Não Gestacional	(+)	(-)	(-)

- :: Quadro clínico – tumor de crescimento rápido, frequentemente associado a quadro álgico sub-agudo (por distensão capsular, hemorragia intra tumoral ou necrose) ou agudo (por torção ou ruptura do tumor).
- :: Tumor quase sempre unilateral (os disgerminomas podem ser bilaterais em 10 a 15% dos casos)

Aspectos particulares dos dois tipos de TMCGO mais frequentes

- :: **Disgerminomas** – representam apenas 1 a 3% dos tumores malignos do ovário, mas são os TMCGO mais frequentes (30-40%). 75% são diagnosticados entre os 10 e os 30 anos; representam 20 a 30% dos tumores malignos associados à gravidez⁵. Em cerca de 5% estão associados a disgenesia gonadal pelo que numa jovem pré menarca, com tumor do ovário suspeito deve ser pedido um cariótipo⁶. Com algumas exceções os disgerminomas são tumores caracteristicamente sólidos⁷.

A disseminação quando ocorre é preferencialmente por via linfática, sobretudo para os gânglios lombo-aórticos⁸.

- :: **Teratomas imaturos** – representam menos de 1% dos tumores malignos do ovário. Depois dos disgerminomas, são os TMCGO mais frequentes. Nas mulheres com menos de 20 anos, cerca de 10 a 20% dos tumores malignos do ovário são teratomas imaturos (são tumores raros na pós menopausa).

O diagnóstico é histológico, na peça operatória.

O estádio é o principal fator de prognóstico dos TMCGO e o estadiamento é cirúrgico, seguindo as mesmas regras utilizadas para os tumores epiteliais (FIGO Ovarian Cancer Staging; effective jan.01.2014).

A maioria dos TMCGO (cerca de 70%) é diagnosticada no estadio I. Os TMCGO têm um excelente prognóstico e com terapêutica apropriada a sobrevivência aos 5 anos é superior a 85%⁹.

3.3 CIRURGIA

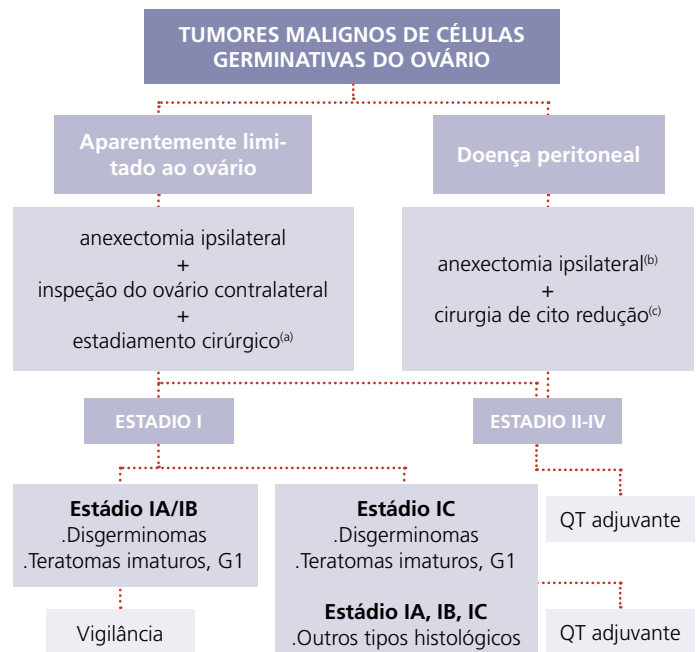
A cirurgia é a primeira linha de tratamento destes tumores, possibi-

litando a confirmação do diagnóstico e o estadiamento do tumor. Deve ser sempre ponderado o risco/benefício na tomada de decisão cirúrgica, seja no estadiamento seja na cito redução, tendo em conta a extrema quimiossensibilidade destes tumores e o frequente desejo de preservação da fertilidade.

Laparotomia/Laparoscopia – embora, tal como para os tumores epiteliais do ovário, a laparotomia seja a via de abordagem cirúrgica preferencial, a laparoscopia poderá ser considerada na abordagem destes tumores, sendo os principais fatores condicionantes da decisão, a dimensão do tumor, o estádio e por último, mas talvez o mais importante, a experiência do cirurgião¹⁰.

Frequentemente o diagnóstico de TMCGO é acidental, em peça operatória de anexectomia (quase sempre num contexto de cirurgia de urgência), sem estadiamento efetuado.

ESQUEMA 1 – CIRURGIA PRIMÁRIA POR TUMOR DO OVÁRIO COM EXAME EXTEMPORÂNEO <> TMCGO



(a) Estadiamento cirúrgico:

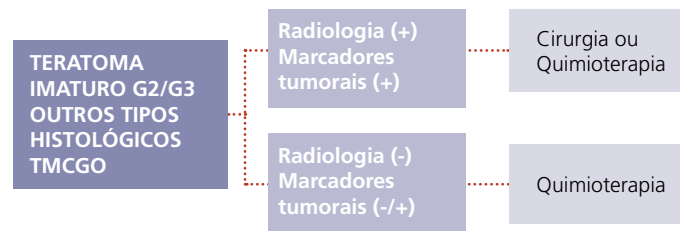
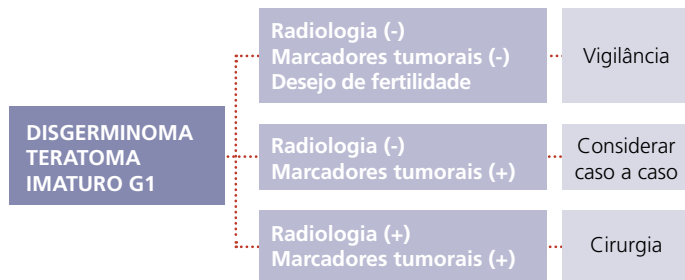
- » Se mulher jovem com desejo de fertilidade preservar útero e anexo contra lateral
- » Se pequeno foco suspeito no ovário contra lateral, proceder a exérese do mesmo (sobretudo se disgerminoma) com conservação do ovário, sempre que possível
- » Proceder a anexectomia bilateral se associação a cariótipo anormal
- » Efetuar colheita de lavado peritoneal; inspeção cuidadosa de toda a superfície peritoneal e palpação dos gânglios retroperitoneais; omentectomia infracólica; exérese de qualquer lesão peritoneal suspeita e de gânglios com critérios de suspeição na avaliação radiológica pré-operatória e/ou na inspeção intraoperatória

(b) A presença de doença peritoneal, que não envolva o ovário contra lateral não é uma contraindicação para cirurgia conservadora do útero e anexo contra lateral se houver desejo de preservar a fertilidade, caso contrario deve ser feita histerectomia total com anexectomia bilateral

(c) Deverá ser feita a cirurgia de cito redução completa; os diversos estudos não parecem demonstrar um benefício numa cirurgia de cito redução excessivamente radical, pelo acréscimo de morbidade associada que poderá comprometer o desejo de preservação da fertilidade e atrasar o início da quimioterapia adjuvante (não esquecer que são tumores particularmente quimiossensíveis).

ESQUEMA 2 – ACHADO OCASIONAL EM PEÇA DE OOFORECTOMIA, (SEM ESTADIAMENTO CIRÚRGICO)*

*Adaptado de NCCN Guidelines version 2.2015



3.4 TRATAMENTO SISTÊMICO

Têm indicação para quimioterapia adjuvante todos os casos de TMCGO, exceto os disgerminomas e teratomas imaturos, G1 nos estádios IA e IB após cirurgia adequada.

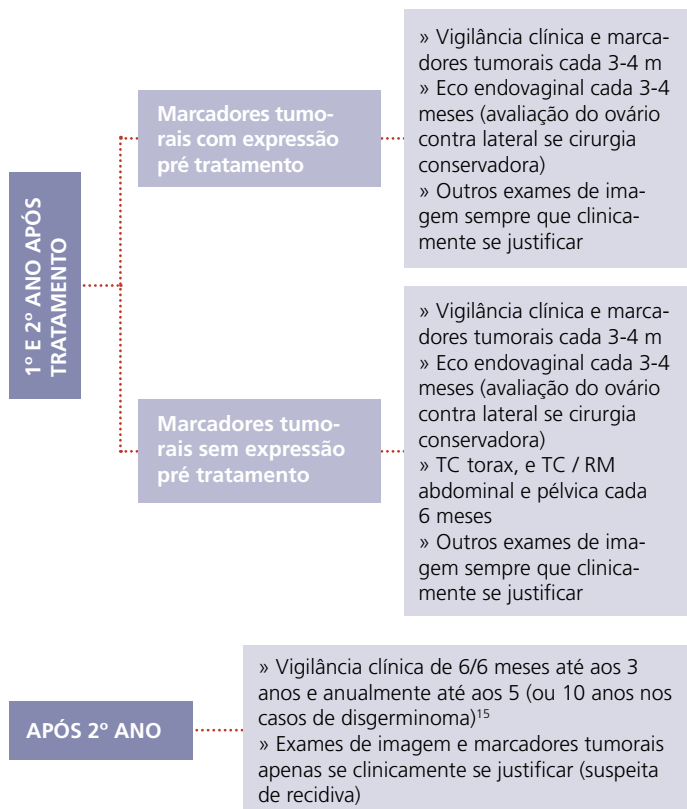
A quimioterapia deve consistir em 3 ciclos de BEP (bleomicina, etoposido e cisplatina)¹⁵. Nos estádios mais avançados ou nos doentes com doença residual, pode considerar-se a realização de 4 ciclos de quimioterapia com o mesmo regime omitindo a Bleomicina no último ciclo dado o risco de toxicidade pulmonar.

3.5 VIGILÂNCIA

Embora as recidivas sejam pouco frequentes, 90% ocorrem nos primeiros 2 anos após o diagnóstico¹², quase sempre na cavidade peritoneal e gânglios lombo aórticos.

A estratégia de seguimento dos tumores germinativos não é consensual. Não existem estudos publicados e as recomendações de seguimento emitidas por grupos de peritos, nomeadamente do NCCN¹³ e da Society of Gynecologic Oncology (SGO)¹⁴, baseiam-se, pelo menos parcialmente, nos tumores testiculares.

ESQUEMA 3 - VIGILÂNCIA DOS TMCGO APÓS TRATAMENTO



3.6 TRATAMENTO DA RECIDIVA

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

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

Não há uma abordagem “*standard*” neste contexto.

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

São considerados opções terapêuticas neste contexto os seguintes esquemas terapêuticos: VIP (Etoposido, Ifosfamida, Cisplatina); Velp (vimblastina, Ifosfamida, Cisplatina); TIP (Paclitaxel, Ifosfamida, Cisplatina); quimioterapia de alta dose com suporte hematopoiético ou inclusão em ensaio clínico⁸.

Radioterapia – a radiocirurgia pode ser considerada em casos específicos de recorrência oligometastática.

Cirurgia de cito redução secundária – esta decisão deve ser tomada numa base individual, não havendo dados suficientes que permitam recomendá-la como procedimento de rotina na recidiva/persistência dos TMCGO¹⁵.

4 TUMORES MALIGNOS DOS CORDÕES SEXUAIS E ESTROMA (TMCSE)

Estes tumores representam cerca de 8% de todos os tumores do ovário. Derivam de diferentes tipos de células (células da granulosa, células da teca, células de Sertoli, células de Leydig e fibroblastos), a maioria especializadas na produção de hormonas esteroides, pelo que os tumores são frequentemente funcionantes e associam-se a manifestações endócrinas.

4.1 ANATOMIA PATOLÓGICA

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

∴ Tumores dos cordões sexuais e estroma – tumores estromais puros

- » Fibroma celular
- » Fibroma celular mitoticamente activo
- » Fibrossarcoma
- » Tecoma luteinizado
- » Tecoma mitoticamente activo
- » Tumores de células esteroides

- :: Tumores dos cordões sexuais e estroma – tumores dos cordões sexuais puros
 - » Tumor de células da granulosa do adulto
 - » Tumor de células da granulosa juvenil
 - » Tumor de células de Sertoli
 - » Tumor dos cordões sexuais com túbulos anulares

- :: Tumores mistos dos cordões sexuais e estroma
 - » Tumores de células de Sertoli-Leydig
 - » Tumores dos cordões sexuais e estroma, NOS

4.2 CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

A avaliação diagnóstica de qualquer tumor anexial deve seguir as mesmas orientações referidas já para os tumores epiteliais. Contudo há aspetos que devem alertar para a hipótese de se tratar de um TMCSE, nomeadamente a associação de um quadro de hiperestrogenismo (frequente nos tumores de células da granulosa) ou de virilização (frequente nos tumores de células de Sertoli-Leydig).

Aspetos particulares dos dois tipos mais frequentes de TMCSE (Tumores de células da granulosa do adulto e Tumores de células de Sertoli-Leydig):

:: **Tumores De Células Da Granulosa Do Adulto;** são os TMCSE mais frequentes. Representam cerca de 95% dos tumores das células da granulosa (os restantes 5% são de tipo juvenil, com características histológicas próprias e comportamento de tipo “borderline”).

O tumor de células da granulosa do adulto, tem um pico de incidência aos 50 anos; apresenta-se habitualmente como uma massa anexial volumosa unilateral e associa-se em 70% dos casos a uma síndrome de hiperestrogenismo (com aumento do estradiol sérico que pode ser usado como marcador tumoral), com hemorragia vaginal no contexto de hiperplasia endometrial ou mesmo adenocarcinoma do endométrio¹⁶.

Outros marcadores séricos, como a inibina (não é específica desta doença) e a substância inibitória mulleriana não devem ser dosados por rotina¹⁷.

Os tumores de células da granulosa tipo adulto apresentam mutações no gene FOXL2, que constituem um biomarcador com alta sensibilidade e especificidade para o seu diagnóstico

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

:: **Tumores De Células De Sertoli-Leydig;** são tumores que surgem em mulheres jovens (20-30 anos). Produzem com frequência androgénios, razão pela qual podem acompanhar-se de sinais de virilização (50%). São em 98% dos casos unilaterais e apresentam-se habitualmente em estádios precoces¹⁸.

Estudos recentes mostraram que 60% dos tumores de células de Sertoli-Leydig apresentam mutações da DICER, que ocasionalmente são germinativas e se associam a risco aumentado de outras neoplasias.

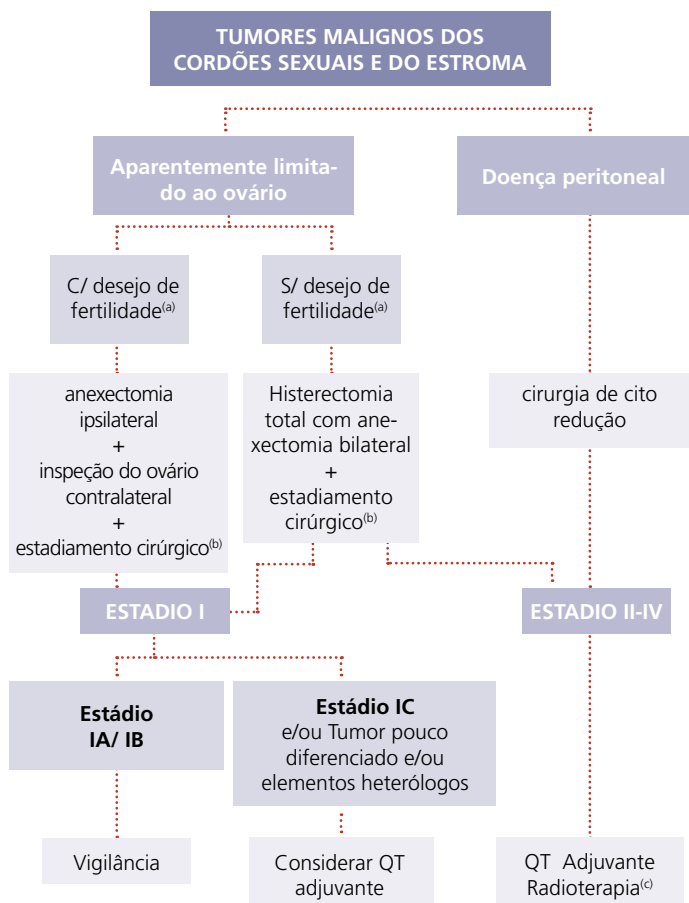
O padrão histológico e o grau de diferenciação dos tumores de células de Sertoli-Leydig têm importância prognóstica e implicações terapêuticas. Estes tumores classificam-se de acordo com o grau de diferenciação em bem, moderadamente e pouco diferenciados. O potencial maligno está inversamente relacionado com o grau de diferenciação. Em cerca de 20% identificam-se elementos heterólogos (e.g. epitélio mucinoso, cartilagem, músculo esquelético). Cerca de 15% apresentam um padrão retiforme que se associa mais frequentemente a comportamento maligno.

O estadiamento dos TMCSE é cirúrgico, seguindo as mesmas regras utilizadas para os tumores epiteliais (FIGO Ovarian Cancer Staging; effective jan.01.2014).

4.3 CIRURGIA

A cirurgia é a primeira linha de tratamento destes tumores, possibilitando a confirmação do diagnóstico e o estadiamento do tumor.

ESQUEMA 4 – CIRURGIA PRIMÁRIA POR TUMOR DO OVÁRIO, COM EXAME EXTEMPORÂNEO <> TMCSE



(a) Desejo de fertilidade – nos tumores de células da granulosa do adulto a bilateralidade é inferior a 2% e nos de Sertoli-Leydig é inferior a 1%, pelo que em mulheres jovens com desejo de preservação de fertilidade, sem suspeita imagiológica de doença metastática, e com exploração da cavidade abdominal, intraoperatória, negativa, é consensual proceder-se apenas à anexectomia ipsilateral com exploração do ovário contra lateral e estadiamento cirúrgico¹⁹

Dado risco aumentado de hiperplasia e carcinoma do endométrio, nas mulheres em que se opte por cirurgia conservadora deve ser estudado previamente o endométrio, e no caso de ser efetuada histerectomia o endométrio sem lesões macroscópicas deve ser avaliado, pela patologia, na totalidade.

(b) Estadiamento cirúrgico - Lavado peritoneal; inspeção cuidadosa de toda a superfície peritoneal e palpação dos gânglios retroperitoneais; omentectomia infracólica; exérese de qualquer lesão peritoneal suspeita e de gânglios com critérios de suspeição na avaliação imagiológica pré-operatória e/ou na inspeção intraoperatória. São vários os estudos que documentam que a linfadenectomia como procedimento de rotina nos TMCSE não é necessária^{20,21}.

(c) Radioterapia – não há evidência clínica para recomendar a RT como terapêutica adjuvante nos TMCSE, contudo a sua utilização, em casos específicos de recidiva, ou persistência de tumores de células da granulosa do adulto, em particular após cito redução, pode induzir uma resposta favorável^{22,23}.

4.4 TRATAMENTO SISTÊMICO

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

Os esquemas de quimioterapia sugeridos incluem a associação BEP e a associação carboplatina e paclitaxel.

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

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

Nas recidivas locais de tumores de células da granulosa deve considerar-se a ressecção cirúrgica e/ou a radioterapia²⁰.

A quimioterapia está indicada na doença metastizada sistémica e deve ser considerada nas recidivas locais não passíveis de ressecção cirúrgica ou após uma ressecção cirúrgica sub ótima. As opções de esquemas de quimioterapia dependem do intervalo livre de platina, sendo de considerar BEP, Taxanos em monoterapia (paclitaxel ou

docetaxel), carboplatina/paclitaxel e hormonoterapia (tamoxifeno ou inibidores da aromatase).

4.5 VIGILÂNCIA

Os tumores de células da granulosa são habitualmente tumores indolentes com recidivas tardias (por vezes mais de 20 anos após o tratamento) o que pressupõe uma vigilância prolongada^{24,25}. Nos tumores de Sertoli-Leydig, a recidiva é mais frequente nos primeiros 2 anos, sendo rara depois dos 5 anos.

Quando o quadro clínico pré-tratamento é dominado por manifestações de hiperestrogenismo ou de virilização, o doseamento de estradiol ou de testosterona, respetivamente, pode ser utilizado como marcador tumoral na vigilância destas doentes, após tratamento.

As recomendações de vigilância nestas doentes não são consensuais.

Recomenda-se vigilância clínica e marcadores tumorais (se expressão pré-tratamento) cada 3-4 meses durante os dois primeiros anos; semestralmente entre o terceiro e o quinto ano e anualmente a partir do sexto ano.

Ecografia endovaginal para avaliação do ovário contra lateral se cirurgia conservadora²⁶.

Não existem dados que suportem a realização de exames imagiológicos de rotina, os quais deverão ser efetuados apenas e sempre, que clinicamente se justificar (suspeita de recidiva).

BIBLIOGRAFIA

1. Scully RE, Young RH, Clement RB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. In: Atlas of tumor Pathology: 3rd series, fascicle 23, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998: 169-498
2. Gershenson DM. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumours of the ovary. *Gynecol Oncol*, 2012; 125: 515-517
3. Kurman JR; Cargangu ML; Herrington CS; Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. International Agency for Research on Cancer; Lyon 2014
4. Brown J et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S48-54.
5. Berek JS; Friedlander ML; Hacker NF. Germ cell and nonepithelial ovarian cancer, in Berek & Hackers's Gynecologic Oncology, 6th edition 2015: 530-559
6. Lin KY; Bryant S; Miller DS; Hehoe SM; Richardson DL; Lea JS. Malignant ovarian germ cell tumor – Role of surgical staging and gonadal dysgenesis; *Gynecologic Oncology* 2014; 134: 84-89
7. Shaaban AM et al. Ovarian malignant germ cell tumours: cellular classification and clinical and imaging features. *Radiographics* 2014; 34: 777-801
8. Lu KH; Gershenson DM. Update on the management of ovarian germ cell tumors. *J Reprod Med*. 2005; 50: 417-425.,
9. Mangli G; Sigismondi C; Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21: 1414-1421
10. Gremeau AS; Bourdel N; Jardon K; Rabischong B; Mage G; Pouly JL; Canis M. Surgical management of non-epithelial ovarian malignancies: advantages and limitations of laparoscopy; *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; 2014; 172: 106-110
11. Kumar S, Shah JP; Bryant CS, et al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastases in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2008; 110: 125-132
12. Parkinson CA, Hatcher HM, Earl HM, Ajithkumar TV; Multidisciplinary management of malignant ovarian germ cell tumours; *Gynecologic Oncology* 2011; 121: 625-636
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines.version 2.2015
14. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Post treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 466.
15. Parkinson CA, Hatcher HM, Earl HM, Ajithkumar TV; Multidisciplinary management of malignant ovarian germ cell tumours; *Gynecologic Oncology* 2011; 121: 625-636
16. Boyce EA, Costaggini I, Vitonis A, et al. The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 221.

17. Mom Ch, Engelen Mj, Willemse PH, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 365.

18. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 543.

19. Zhang M; Cheung MK; Shin JY; Kapp DS et al; Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary – an analysis of 376 women; *Gynecologic Oncology* 2007; 104: 396-400

20. Thrall MM; Paley P; Pizer E; Garcia R; Goff BA; Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary; *Gynecologic Oncology* 2011; 122(2): 242 - 245

21. Abu-Rustum NR; Restivo A; Ivy J; Soslow R; Sabbatini P; Sonoda Y, et al; Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecologic Oncology*; 2006; 103(1): 31-4

22. Schumer ST; Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1180-1189

23. Wolf JK; Mullen J; Eifel PJ, et al; Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Onc.* 1999; 73; 35-41

24. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1180.

25. Segal R, De Petrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 338.

26. NCCN Guidelines version 2.2015 N. Colombo^{1,5}, M. Peiretti¹, A. Garbi¹, S. Carinelli^{2,4}, C. Marini⁵ & C. Sessa^{3,4}, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii20–vii26, 2012

5 CARCINOMA DA VAGINA

1

INTRODUÇÃO

O carcinoma da vagina é uma entidade rara, representando 1 a 2% dos tumores malignos ginecológicos, sendo necessária para o seu diagnóstico a exclusão de neoplasias primitivas de outros órgãos, nomeadamente colo uterino, vulva, endométrio, colo-retal e bexiga.¹ É mais frequente no 1/3 superior da parede posterior da vagina.¹ O fator de prognóstico mais importante é o estágio clínico que reflete a profundidade de invasão.² A metastização linfática faz-se para os gânglios pélvicos, inguinais ou ambos, dependendo da localização do tumor.

2

DIAGNÓSTICO

- :: Exame clínico e ginecológico (com citologia cervical se exequível)
- :: Diagnóstico histológico da lesão
- :: Recomenda-se detecção de HPV
- :: Citologia aspirativa de gânglios inguinais palpáveis
- :: Exames laboratoriais de rotina
- :: Radiografia do tórax
- :: Ressonância magnética (RM) pélvica - Ressonância magnética (RM) abdominal e pélvica - com indicação de estadiamento, após preenchimento da vagina com gel ecográfico – 60 cc, incluindo sequências:
 - » Na pélvis (das cristas ilíacas ao pavimento pélvico):
T1 axial (4mm/0.4mm), T2 axial (4mm/0.4mm), T2 sagital (4mm/0.4mm), T2 perpendicular ao eixo longitudinal da vagina (4mm/0.4mm), Difusão axial (4mm/0.4mm) (b-value: 0, 600 e 1000), e estudo dinâmico em T1* SPAIR sagital (5 aquisições) (2mm), T1 SPIR perpendicular ao eixo longitudinal da vagina (4mm) e sagital (aquisição tardia);
 - » No abdómen (dos hilos renais às cristas ilíacas):
T2 axial (6mm/1mm) e em Difusão axial (6mm/1mm) (b-value: 0, 500 e 1000)
 - » Quando existir contraindicação à realização de RM, a doente deve fazer Tomodensitometria Computorizada (TC) abdominal e pélvica com contraste endovenoso e opacificação do tubo digestivo com contraste oral e aquisição volumétrica axial 5mm/5mm com reconstrução no plano axial, coronal e sagital de 2mm
- :: TC do tórax quando há metástases para-aórticas
- :: Cistoscopia quando há suspeita de invasão vesical e RM pélvica inconclusiva com contraste em T1 com saturação da gordura no plano sagital ou em Difusão no plano axial
- :: Recto-sigmoidoscopia quando há suspeita de invasão rectal e RM pélvica inconclusiva com contraste em T1 com saturação da gordura no plano sagital ou em Difusão no plano axial.

3

ESTADIAMENTO FIGO 1961²

- Estádio 0 - Carcinoma in situ
- Estádio I - Tumor confinado à vagina
- Estádio II - Tumor invade tecidos paravaginais, mas não a parede pélvica
- Estádio III - Tumor estende-se à parede pélvica
- Estádio IV - Tumor invade a mucosa do reto ou da bexiga e/ ou estende-se para além da pelve e/ou metástases à distância
 - IVA - Tumor invade a mucosa do reto ou da bexiga e/ou estende-se para além da pelve
 - IVB - Metástases à distância

4

HISTOLOGIA

O tipo histológico mais frequente é o carcinoma pavimentocelular/espinoelular (80 a 90% dos casos), seguido do adenocarcinoma.³ É da maior importância, para a interpretação das biópsias e peças cirúrgicas que sejam fornecidos à anatomia patológica todos os elementos relevantes da história clínica. O relatório anatomopatológico tem de conter os elementos indispensáveis para estabelecer o diagnóstico e prognóstico da doença.

4.1

PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

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

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

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em carcinomas da vagina.

Identificação dos produtos recebidos segmento de vagina, vagina, útero, reto, bexiga, gânglios linfáticos por localização
Localização do tumor terço proximal/médio/distal, anterior/posterior/circunferencial
Maior dimensão do tumor primário (cm)

Tipo histológico classificação da OMS

Grau histológico bem, moderadamente ou pouco diferenciado

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

Invasão linfovascular presente/não identificada

Margens cirúrgicas sem tumor/com tumor

Distância do tumor da margem mais próxima (mm)

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

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

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

Estadiamento pTNM/FIGO

5

TRATAMENTO

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

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

Estádio I

Lesões com espessura tumoral $\leq 5\text{mm}$

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

Lesões com espessura tumoral $>5\text{mm}$

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

Estádio II e III

- :: Quimiorradioterapia \pm Braquiterapia

Estádio IVA

- :: Quimiorradioterapia
- :: Cirurgia exenterativa

Estádio IVB

- :: Quimioterapia
- :: Radioterapia paliativa

Terapêutica adjuvante

- :: Margens cirúrgicas $< 5\text{mm}$: radioterapia
- :: Margens cirúrgicas positivas e/ou gânglios linfáticos metastáticos: quimiorradioterapia

FLUXOGRAMA TERAPÉUTICO



*Tratamento adjuvante: margens positivas e/ou N+ -> radioquimioterapia

RECIDIVA

Tratamento individualizado

SEGUIMENTO

Tratamento carcinoma da vagina

Consulta de ginecologia oncológica:

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

6

CANCRO DA VULVA

1

INTRODUÇÃO

O cancro da vulva é uma neoplasia rara, representando 4% de todos os cancros ginecológicos, pelo que deve ser referenciado para centros oncológicos com equipas multidisciplinares. No nosso país, para o ano de 2010, o Registo Oncológico Nacional documentou uma taxa de incidência de 3.2 casos por 100 mil mulheres/ano e a incidência padronizada para a população europeia é de 1.8 novos casos de cancro da vulva por 100 mil mulheres/ano. A taxa de mortalidade por cancro da vulva em Portugal em 2010 foi 1.4 por 100 mil mulheres/ano.¹

Esta neoplasia é mais frequente nas mulheres pós-menopáusicas, apresentando maior incidência entre as 6ª e 7ª décadas de vida. Atualmente, verifica-se um aumento do número de casos em mulheres jovens, rondando 7% os tumores invasivos diagnosticados em mulheres com menos de 40 anos.² Este aumento é atribuído às crescentes taxas de infeção por HPV e ao tabagismo.³

É reforçada a noção de que qualquer lesão vulvar de diagnóstico incerto exige uma biópsia.

A extensão local da neoplasia interessa os órgãos adjacentes (vagina, uretra e ânus). A disseminação linfática para os gânglios inguinais é precoce, seguindo-se a colonização dos gânglios pélvicos.⁴ A disseminação hematogénea é rara e tardia. A dimensão do tumor e a profundidade da invasão do estroma são os principais fatores de risco para a metástase ganglionar. O estado ganglionar constitui o fator de prognóstico mais significativo.⁵ Existe, ainda, uma correlação linear direta entre o número de gânglios invadidos, tamanho dos focos invasivos, sua extensão ao tecido peri-ganglionar e o prognóstico da doença.^{6,7}

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

2

ETIOPATOGENIA

Estão identificadas duas vias etiopatogénicas distintas no carcinoma espinho-celular.^{8,9} Uma relaciona-se com as infeções por HPV (vírus do papiloma humano) oncogénicos que são responsáveis por aproximadamente a 60% dos cancros da vulva. Os HPV 16 e 33 são subtipos predominantes estando presentes em cerca de 55% dos cancros da vulva relacionados com o HPV.¹⁰

Os tumores são do tipo basalóide ou condilomatoso e coexistem com lesões HSIL (Lesão escamosa intra-epitelial de alto grau, segundo classificação da OMS 2013).¹¹ Tipicamente, as mulheres encontram-se na 5ª ou 6ª década da vida e apresentam fatores de risco como consumo de tabaco, imunodepressão e antecedentes de outras IST (infeções sexualmente transmissíveis). Os cancros da vulva independentes do HPV são geralmente do tipo queratinizante, surgem em mulheres mais idosas e estão relacionados com líquen escleroso e líquen plano. A mutação do gene supressor tumoral p53 é frequente.

Até 6% das pacientes com líquen escleroso clínico desenvolvem carcinoma e este risco é maior em mulheres pós-menopausa sintomáticas, aumentando com a idade e a duração do processo. A coexistência de hiperplasia no líquen escleroso pode aumentar o risco de progressão.¹²

As lesões são multifocais em 5% dos casos tornando obrigatória a avaliação da vulva, área perianal bem como o colo uterino e a vagina. Uma neoplasia maligna síncrona, nomeadamente, neoplasia cervical, é encontrada em 22% das doentes com carcinoma da vulva.¹³

O carcinoma verrucoso está ocasionalmente em relação com infeção por HPV de baixo risco, tipos 6 e 11, mas a maioria são HPV negativos. Alguns estão associados com hiperplasia escamosa com diferenciação alterada.¹⁴

3

PATOLOGIA

Aproximadamente 90% dos tumores são carcinomas epidermoides, também designados espinho-celulares, pavimento-celulares ou malpighianos. Subdividem-se em vários subtipos histológicos distintos: queratinizante, não-queratinizante, basalóide, condilomatoso, verrucoso e outros mais raros.¹⁵ O seu aspeto macroscópico varia entre uma placa sobrelevada branca ou avermelhada, até uma lesão exofítica ou ulcerada. A lesão precursora escamosa intraepitelial tem sido objeto de várias classificações/terminologia (vide tabela 1)

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

Evolução da terminologia para lesões escamosas intrapiteliais					
1986 ISSVD		2004 ISSVD	LAST 2012	ISGYP/WHO 2013	ISSVD 2015
Condiloma		Condiloma	LSIL (VIN 1)	LSIL (VIN 1)	
VIN 1		-			
VIN 2	Verrucoso Basalóide Misto	VIN tipo usual (VIN-u)	HSIL (VIN 2-3)	HSIL (VIN 2-3)	HSIL (VIN do tipo usual)
VIN 3	Verrucoso Basalóide Misto				
	Diferenciado	Diferenciado (VIN-d)		VIN tipo diferenciado (VIN-d)	VIN (tipo diferenciado)

Tabela 1: Adaptado de M. P. Hoang and M.A. Selim, Vulvar Patology, DOI 10.1007/978-1-4939-1807-2_9, Springer Science+Business Media New York 2015b. ISSVD International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, LAST Lower Anogenital Squamous Terminology, Isgyp International Society of Gynecologic Pathologists/ World Health Organization, VIN Vulvar Intraepithelial Neoplasia (Neoplasia intra-epitelial vulvar), LSIL Low-grade squamous intraepithelial lesions (Lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau da vulva), HSIL high-grade squamous intraepithelial lesions (lesão escamosa intra-epitelial de alto grau da vulva).

3.1 PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Informação clínica relevante que deve ser referida na requisição de exame anatomopatológico de tumores da vulva. (vide tabela 2)

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

Tabela 2: Informação clínica relevante que deve ser referida na requisição de exame anatomopatológico de tumores da vulva

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em carcinomas da vulva.

Todas as biópsias vulvares e peças cirúrgicas excisionais devem ser relatadas de acordo com o recomendado pelo College of American Pathologists – Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Vulva (www.cap.org) sendo os dados mínimos: (vide tabela 3)

Identificação dos produtos recebidos vulva, gânglios linfáticos por localização incluindo gânglio(s) sentinela(s) (GS(s))
Localização do tumor
Dimensão do tumor (cm)
Tipo histológico classificação da OMS
Grau histológico bem, moderadamente ou pouco diferenciado
Profundidade da invasão (mm)
Invasão linfovascular presente/não identificada
Margens cirúrgicas sem tumor/com tumor
Distância do tumor das margens (mm)
Gânglios linfáticos número de gânglios isolados e número de gânglios com metástases discriminados por localização incluindo GS(s). Tamanho das metástases (< ou ≥5mm). Invasão extracapsular. Gânglios ulcerados
Alterações adicionais HSIL / VIN diferenciado. Distâncias das lesões precursoras das margens mais próximas. Dermatoses vulvares (líquen escleroso / líquen plano)
Resultados de estudo imuno-histoquímico/molecular (quando aplicável)
Estadiamento pTNM/FIGO

Tabela 3: Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em carcinomas da vulva

4

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO TUMORAL

- História clínica completa. O prurido vulvar crônico ou uma tumoração vulvar constituem o motivo de consulta mais frequente.
- Exame ginecológico (também para exclusão de neoplasia do colo do útero e vagina). Através da inspeção e palpação deverão ser anotados a localização, macroscopia, dimensões e locais de invasão do tumor. As regiões inguinais são cuidadosamente examinadas.
- Diagnóstico histológico com biópsia incisional, com registo rigoroso da topografia da lesão. Lesões múltiplas devem ser biopsadas separadamente com registo rigoroso da localização de cada amostra. Deve ser evitada a biópsia excisional para não prejudicar atitudes terapêuticas posteriores.
Nota: a biópsia diagnóstica deve ser enviada orientada, de preferência marcada com tinta, para permitir uma correta interpretação anátomo-patológica.
- Ecografia inguinal complementada por citopunção de qualquer ganglio suspeito (morfologia arredondada, contornos irregulares, perda do centro adiposo ou com eixo curto superior a 10mm).
- Exames laboratoriais de rotina e radiografia do tórax

Nos tumores clinicamente avançados:

- RM pélvica: útil na suspeita clínica de invasão da bexiga, uretra, ânus, tecidos moles adjacentes e osso. Também útil na caracterização de adenopatias inguinais (morfologia arredondada, contornos irregulares, perda do centro adiposo, com eixo curto superior a 10mm ou com sinal heterogéneo)
- TC abdominopélvica: se adenomegalias inguinais ou suspeita de envolvimento abdominal
- TC torácica: na presença de doença abdominal ou suspeita de envolvimento pleuropulmonar
- Ponderar a realização de PET/CT com FDG-F18, para avaliação da doença locorregional e à distância.¹⁶⁻¹⁹
- Cistoscopia (opcional): tumor junto à uretra*

Retossigmoidoscopia (opcional): tumor junto ao ânus

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

5

ESTADIAMENTO

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

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

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

O estadiamento do cancro da vulva é cirúrgico, conforme os critérios da FIGO 2009 / TNM AJCC 2011.²⁰

TNM	FIGO	Características tumorais
Tx		Tumor primitivo não avaliável
T0		Sem evidência do tumor primitivo
Tis		Carcinoma in situ
T1a	IA	Lesões ≤2cm confinadas à vulva ou ao períneo e com invasão do estroma ≤1mm
T1b	IB	Lesões confinadas à vulva ou ao períneo >2cm ou de qualquer tamanho com invasão do estroma >1mm
T2	II	Tumor de qualquer tamanho com extensão às estruturas perineais adjacentes (1/3 inferior da uretra, 1/3 inferior da vagina ou ânus)
T3	IVA	Tumor de qualquer tamanho com extensão a qualquer uma das estruturas seguintes: perineais adjacentes (2/3 superiores da uretra, 2/3 superiores da vagina, mucosa vesical, mucosa rectal, ou fixo aos ossos pélvicos)

TNM	FIGO	Características tumorais
Nx		Gânglios linfáticos regionais não avaliáveis
N0		Sem metástases ganglionares regionais
N1		1-2 metástases ganglionares
N1a	IIIA	1-2 metástases ganglionares, todas <5mm
N1b	IIIA	1-2 metástases ganglionares, uma ≥5mm
N2	IIIB	Metástases ganglionares linfáticas regionais
N2a	IIIB	Três ou mais metástases ganglionares, todas <5mm
N2b	IIIB	Duas ou mais metástases ganglionares ≥5mm
N2c	IIIC	Metástases ganglionares com extensão extracapsular
N3	IVA	Metástases ganglionares ulceradas ou fixas

TNM	FIGO	Características tumorais
M0		Sem metástases à distância
M1	IVB	Qualquer metastização à distância, incluindo gânglios linfáticos pélvicos

6 TRATAMENTO

O tratamento atual do cancro da vulva deve ser individualizado, tomando em consideração a idade e comorbilidades da doente bem como a localização e extensão das lesões, com o objetivo de preservar a integridade anatômica e funcional da vulva e reduzir a morbidade da terapêutica, mas sem comprometer a sobrevivência.^{21,22}

O tratamento do carcinoma da vulva é preferencialmente cirúrgico. Está indicada cirurgia conservadora (excisão local alargada do tumor, que implica a extensão até à fáscia perineal, com margens cirúrgicas amplas livres de neoplasia) com incisões separadas (para a vulvectomy e para as linfadenectomias inguino-femorais). A cirurgia reconstrutiva imediata oferece melhores resultados.

6.1 TRATAMENTO DO TUMOR PRIMÁRIO

- ⚡ Está recomendada a excisão local radical
- ⚡ Considerar a vulvectomy simples para além da excisão local radical em tumores com lesão pré-maligna extensa associada.
- ⚡ As margens cirúrgicas devem ter pelo menos 1 cm.
- ⚡ Entende-se por tumor mediano aquele cujo limite se encontra até 1 cm da linha mediana ou envolva a metade anterior dos pequenos lábios²³ e, por tumor lateral, aquele que está a mais de 1 cm da linha mediana e não envolve aquela área.
- ⚡ Doentes em estádios avançados devem ser avaliados em contexto multidisciplinar para determinar a(s) melhor(es) modalidade(s) terapêutica(s) e a sua sequência.

6.2 TRATAMENTO GANGLIONAR INGUINAL

- ⚡ O tratamento ganglionar inguinal deve ser realizado em tumores > T1a.²⁴
- ⚡ Em tumores unifocais < 4cm, sem gânglios inguinais suspeitos em qualquer exame imagiológico, está indicada a pesquisa de gânglio sentinela (PGS).^{25,26}
- ⚡ Nos tumores ≥ 4 cm ou doença multifocal não está indicada a PGS. Deve realizar-se linfadenectomia inguino-femoral (LIF) por incisões separadas. Nos tumores laterais (a mais de 1 cm da linha média) está recomendada LIF ipsilateral. A linfadenectomia contralateral deve ser realizada se os gânglios ipsilaterais apresentarem doença metastática.^{25,26}
- ⚡ Quando a linfadenectomia está indicada, devem ser removidos os gânglios inguino-femorais.
- ⚡ Está recomendada a preservação da veia safena.²⁷
- ⚡ No caso de gânglios inguinais volumosos, não está definida a vantagem da LIF em relação à exérese seletiva das adenopatias.

6.3

GÂNGLIO SENTINELA

- :: A biópsia de gânglio sentinela está recomendada em doentes com doença unifocal, <4cm, sem evidência de metastização inguinal.^{25, 26}
- :: É mandatória a realização de linfocintigrafia e o uso de corante vital, pois a utilização de técnica dupla (linfocintigrafia e corante vital) aumenta a taxa de identificação para 95-100%²⁸
- :: Os serviços que não disponham da técnica do gânglio sentinela, nomeadamente linfocintigrafia, devem enviar a doente a centros de referência.
- :: Durante a realização de linfocintigrafia, caso não se visualizem gânglios sentinela, o estudo pode prosseguir com recurso a outras metodologias como a re-injecção do radiofármaco e/ou realização de SPECT/CT²⁸.
- :: Se o GS não for detectado deve ser realizada LIF.
- :: Nos tumores laterais: Se GS metastático (independentemente do tamanho) deve ser realizado LIF no lado do GS metastático. A região inguinal contralateral deve ser tratada (por LIF contralateral ou irradiação inguino-femoral contralateral).
- :: Nos tumores que envolvem a linha mediana: É mandatória a detecção bilateral do GS. Em caso de detecção unilateral do GS, deve ser realizada LIF contralateral.
- :: Nos tumores de lateralidade ambígua, que estão a menos de 1 a 2 cm da linha mediana mas não a envolvem, pode-se considerar a não realização de LIF se não houver marcação do GS desse lado²⁹.

6.4

RADIOTERAPIA ADJUVANTE

- :: A radioterapia adjuvante deve ser iniciada preferencialmente até 6 semanas após a intervenção cirúrgica.
- :: Em caso de envolvimento das margens cirúrgicas pelo tumor primitivo, a re-excisão é o tratamento de eleição, sempre que possível com morbilidade aceitável. A radioterapia pós-operatória poderá ser uma alternativa.³⁰

- :: Em caso de margens cirúrgicas $\leq 8\text{mm}$, a radioterapia adjuvante vulvar deve ser considerada para diminuir a recorrência local.³¹
- :: A Radioterapia adjuvante está indicada se:³²
 - » ≥ 2 gânglios inguinais metastáticos
 - » 1 gânglio com foco metastático $\geq 5\text{mm}$
 - » Na presença de envolvimento ganglionar extracapsular, independentemente do seu número

6.5

RADIOQUIMIOTERAPIA

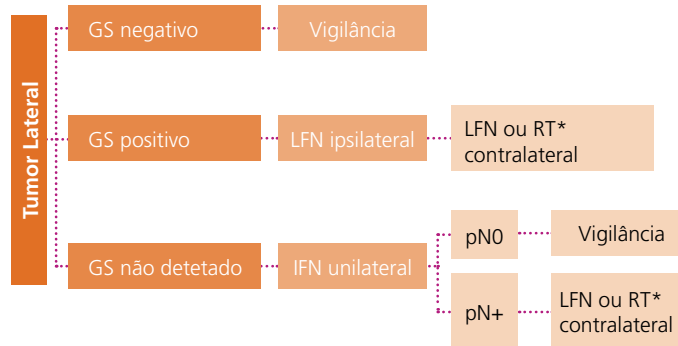
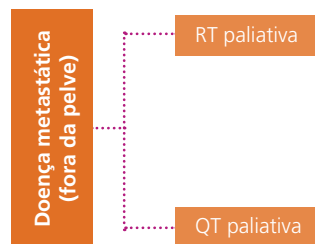
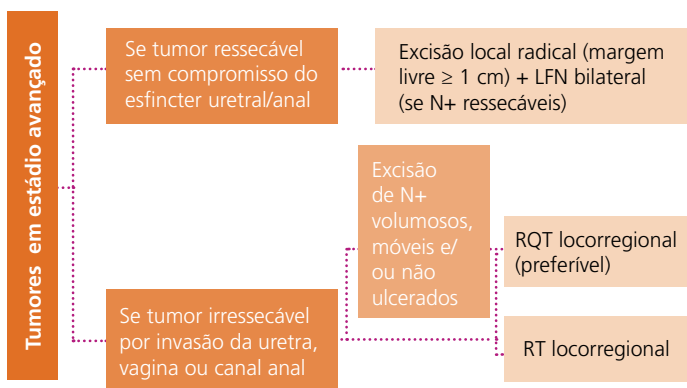
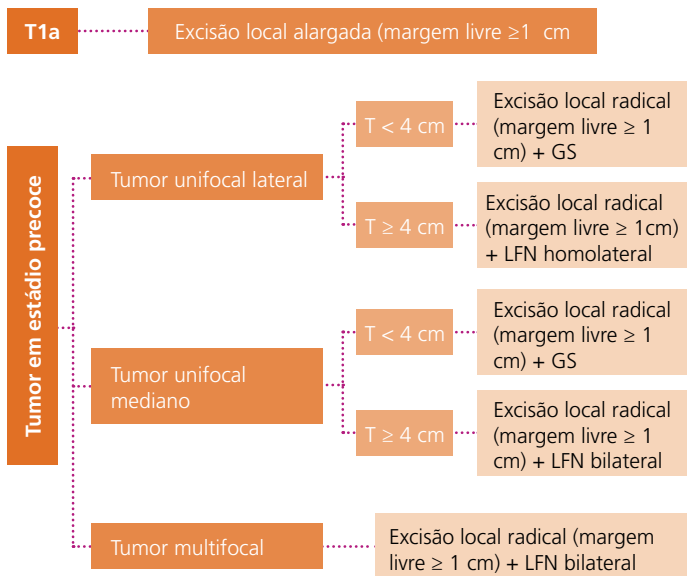
- :: A radioquimioterapia tem indicação na doença irrisecável, podendo ser definitiva ou neoadjuvante (a radioquimioterapia pode ser seguida por cirurgia ou, em alternativa, prosseguir com radioterapia se cirurgia não exequível).
- :: Se contra-indicação para Quimioterapia deve ser realizada Radioterapia exclusiva.³⁵

6.5.1 QUIMIOTERAPIA DE RADIOSSENSIBILIZAÇÃO

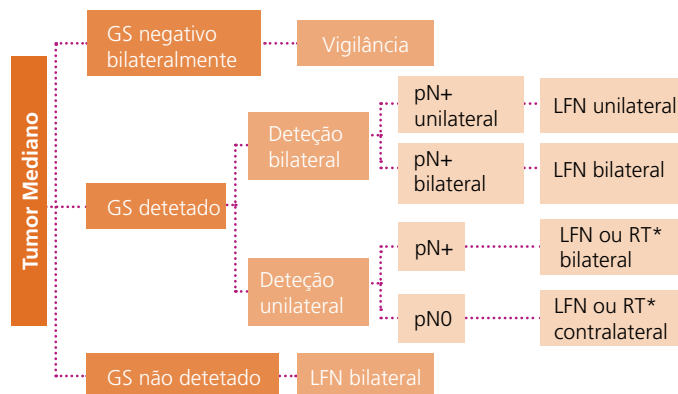
- a) Cisplatina 50 mg/m^2 ev D1 + 5 FU 1000 mg/m^2 D1 a D4, em perfusão contínua 24 horas, 28/28 dias – 2 ciclos³⁶
- b) Cisplatina semanal (40mg/m^2) – máximo 7 administrações³⁷
- c) Mitomicina C – 10 mg/m^2 ev D1 * + 5 FU 1000 mg/m^2 , D1 a D4, em perfusão contínua 24 horas, 28/28 dias – 2 ciclos.

*Quando exista contra-indicação para o uso da cisplatina³⁸

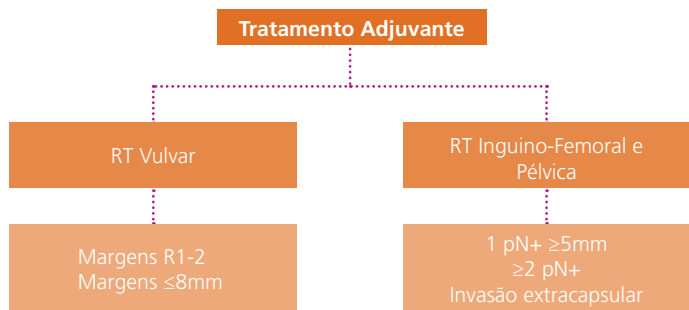
7 FLUXOGRAMAS DE TRATAMENTO



*Decisão caso-a-caso



*Decisão caso-a-caso



8 VIGILÂNCIA

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

Baseia-se no exame clínico e os exames complementares de diagnóstico (TC, RM ou PET-CT) são requisitados de acordo com a sintomatologia

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

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

9 TRATAMENTO DA RECIDIVA

A terapêutica é individualizada, de acordo com a localização e extensão da recidiva mas também com o estado geral e comorbilidades da doente.

As recidivas locais (vulvoperineais) são habitualmente curáveis com excisão cirúrgica. Em doentes com BGS prévia e se invasão > 1 mm há indicação para LIF.

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

Nas doentes com metástases à distância, pode contemplar-se o tratamento com quimioterapia, apesar não estar estabelecida uma terapêutica standard neste contexto

No contexto de recidiva/doença metastática a eficácia da quimioterapia é limitada pelo facto de muitas destas doentes já terem sido previamente tratadas e por a recidiva ocorrer frequentemente numa área irradiada. A maioria dos estudos neste contexto incluiu poucas doentes, e não há estudos que comparem o uso de quimioterapia paliativa com 'best supportive care' nestas doentes. As opções de tratamento incluem:

⚡ Dupletos:

Cisplatina 80 mg/m² ev D1 + Vinorelbina 25 mg/m² ev D1 e D8, de 21/21 dias³⁹

Cisplatina 50 mg/m² ev D1 + 5 FU 1000 mg/m² D1 a D4, em perfusão contínua, 24 horas de 21/21 dias (transpondo os dados referentes ao uso deste duplete em contexto neoadjuvante)

⚡ Monoterapia:

Paclitaxel 175 mg/m² ev D1, de 21/21 dias⁴⁰

10 NEOPLASIAS MENOS FREQUENTES

10.1 MELANOMA VULVAR

Representa a 2ª neoplasia maligna vulvar mais comum.

O seu estadiamento e terapêutica são semelhantes aos propostos para os melanomas cutâneos.⁴¹

Realiza-se, habitualmente, excisão local radical da lesão vulvar associada a biópsia do GS. Pesquisa do GS com linfocintigrafia e com corante vital.

Todos o melanomas da vulva com espessura de Breslow >1 mm ou <1mm e um dos seguintes fatores associados: ulceração, pelo menos 1 mitose por mm² e regressão (espessura ≥1mm ou >50-75% da lesão global pigmentada), devem fazer linfocintigrafia para pesquisa de gânglio sentinela.^{41,42}

Todas as lesões pigmentadas suspeitas, da vulva, deverão ser excisadas (lesões pequenas) ou biopsadas (lesões de maiores dimensões). Todos os melanomas vulvares devem ser discutidos e tratados por uma equipa multidisciplinar em centros de referência.

10.2 CARCINOMA DA GLÂNDULA DE BARTHOLIN

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

10.3 DOENÇA DE PAGET NA VULVA

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

10.4 CARCINOMA BASOCELULAR

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

10.5 CARCINOMA VERRUCOSO

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

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

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

10.6 SARCOMAS VULVARES

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

10.7 TUMORES METASTÁTICOS

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

BIBLIOGRAFIA

1. ROENO. Registo Oncológico Nacional 2010. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, 2016.
2. Beller U, Quinn MA, Benedet JL e col. Carcinoma of the vulva. FIGO Annual Report, volume 26. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95(1):S7-S27
3. Linn Woelber, Fabian Trillsch, Lilli Kock e col. Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *TherAdv Med Oncol*. 2013 May; 5(3):183-192
4. de Hullu JA, van der Avoort IA, Oonk MH, van der Zee AG. Management of vulvar cancers. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:825-831.
5. Homesley H, Bundy BN, Sedlis A e col. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a GOG study). *Gynecol Oncol* 1993; 49:279-283.
6. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A e col. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a GOG study). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(4):997-1004.
7. Origoni M, Sideri M, Garsia S e col. Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO. *Gynecol Oncol* 1992;45(3):313-316.
8. Tumours of the breast and female genital organs. Edited by Fattaneh A Tavassoli and Peter Devilee. OMS Classification of Tumours. IARC Press, 2003.
9. Crum CP. Carcinoma of the vulva: Epidemiology and pathogenesis (review). *Obstet Gynecol* 1992;79:448-454.
10. Insinga R, Liaw KL, Johnson L, e col. A Systematic Review of the Prevalence and Attribution of Human Papillomavirus Types among Cervical, Vaginal, and Vulvar Precancers and Cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(7).
11. de Koning M, Quint W, Pirog E, Prevalence of mucosal and cutaneous human papillomaviruses in different histologic subtypes of vulvar carcinoma. *Modern Pathology* (2008) 21, 334-344
12. De Nieuwenhof HP, van der Avoort IAM, Hullu JA. Review of Squamous premalignant vulvar lesions. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2008 68(2), 131-156
13. Collins CG, Lee FY, Roman-Lopez JJ. Invasive carcinoma of the vulva with lymph node metastasis. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;109(3):446.
14. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition 2014
15. Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA e col. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1996; 87:59-64.
16. Cohn DE et al. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2002;85:179-84
17. Viswanathan A et al. Analysis of the role of PET in the management of patients with vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2010; 116: S58-9.
18. V. Peiró et al. Utility of the PET/CT in vulvar cancer management. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33(2):87-92.
19. Kamran MW et al. Whole-body [18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography scan as combined PET-CT staging prior to planned radical vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy for squamous vulvar cancer: a correlation with groin node metastasis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 35(3):230-5, 2014.
20. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105:103-104.
21. Hoffman MS, Roberts WS, Finan MA e col. A comparative study of radical vulvectomy and modified radical vulvectomy for the treatment of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992; 45:192-197.
22. Thomas GM, Dembo AJ, Bryson SC e col. Changing concepts in the management of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42:9-21.
23. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, e col. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992; 79:490-7
24. Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993; 71:1673-7.
25. Hassanzade, M., Attaran, M., Treglia, G., Yousefi, Z. & Sadeghi, R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 130, 237-245 (2013).
26. Oonk, M.H., et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 11, 646-652 (2010).
27. Zhang, S.H., Sood, A.K., Sorosky, J.I., Anderson, B. & Buller, R.E. Preservation of the saphenous vein during inguinal lymphadenectomy decreases morbidity in patients with carcinoma of the vulva. *Cancer* 89, 1520-1525 (2000).
28. Giammarile et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) 41:1463-1477. DOI 10.1007/s00259-014-2732-8
29. Robert L. Coleman, MD, Shamshad Ali, MS, Charles F. Levenback. Is Bilateral Lymphadenectomy For Midline Squamous Carcinoma Of The Vulva Always Necessary? An Analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) *Gynecol Oncol*. 2013 Feb; 128(2): 155-159.
30. Faul, C.M., et al. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38, 381-389 (1997).
31. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 38:309-14.
32. Homesley H, Bundy BN, Sedlis A e col. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;68:733-740
33. Montana GS, Thomas GM, Moore DH e col. Preoperative chemoradiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a GOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1007-1013.

34. Gerzten K, Selvaraj RN, Kelley J e col. Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005;99(3):640-644.

35. Hacker NF, Berek JS, Juillard CJ e col. Preoperative radiation therapy for locally advanced vulvar cancer. *Cancer* 1984; 54:2056-2061.

36. Moore DH, Thomas GM, et al. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the gynecologic oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42:79–85

37. Moore DH, Ali S, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 529–33.

38. Wahlen SA, Slater JD, Wagner RJ, et al. Concurrent radiation therapy and chemotherapy in the treatment of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer.* 1995;75: 2289–94

39. Cormio G, Loizzi V, Gissi F, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 2009; 77(5):281–4

40. Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-

41. Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM; American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma Staging Committee. 2010 TNM Staging System for Cutaneous Melanoma...and Beyond. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:1475–1477

42. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2015) 42:1750–1766

7

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

1

INTRODUÇÃO

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

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

O conceito de neoplasia trofoblástica gestacional¹⁻⁴ (NTG), foi introduzido pela FIGO em 2002, e visa uniformizar a orientação clínica, englobando as entidades clínicas em que se verifica comportamento maligno, com capacidade de invasão local e metastização: mola hidatiforme invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do leito placentário e tumor trofoblástico epitelioide.^{5,6} Por se tratar de uma doença rara em que a sua abordagem correta tem relevância prognóstica, todas as doentes com NTG deverão ser orientada por uma equipa multidisciplinar, em centros de referência.

2

PATOLOGIA

2.1

MOLA HIDATIFORME INVASORA

Doença molar que se define histologicamente pela presença de invasão do miométrio e/ou dos vasos sanguíneos/linfáticos por células do trofoblasto englobando sempre vilosidades molares, ou a presença de metástases extra-uterinas, contendo vilosidades molares. Embora na classificação OMS não esteja incluída dentro do grupo das neoplasias, é considerada como uma forma maligna de doença do trofoblasto gestacional e apesar da definição teórica histológica, o diagnóstico é feito clinicamente. Ocorre em cerca de 15% após mola hidatiforme completa ou mais raramente (3-4%) após mola hidatiforme parcial. A doença metastática pode ocorrer de forma isolada sem que exista invasão do miométrio. As localizações mais frequentes incluem os pulmões, vagina e ligamento largo. É de referir as situações raras de persistência de mola hidatiforme (sem invasão) e os casos de embolização de vilosidades coriônicas não molares, em que a correlação com a clínica é essencial para diagnóstico diferencial de NTG.

2.2

CORIOCARCINOMA

Neoplasia maligna do trofoblasto, caracterizada pela proliferação de células de sinciotrofoblasto, citotrofoblasto e trofoblasto intermédio, sem presença de vilosidades. Tem um comportamento muito agressivo^{7,8}. Há, geralmente, invasão do miométrio e dos vasos sanguíneos, com extensas áreas de necrose e hemorragia. Pode ocorrer após qualquer gravidez, mas a sua incidência após uma mola hidatiforme completa é cerca de 1000 vezes superior do que após uma gravidez normal, sendo que 2-3% das molas hidatiformes completas e <0.5% das molas hidatiformes parciais evoluem para coriocarcinomas^{1,8}. Cerca de 50% dos coriocarcinomas são precedidos por mola hidatiforme completa, 25% por história de abortamento ou gravidez ectópica, e em 25%, de gravidez normal. Raramente, o coriocarcinoma, é diagnosticado numa placenta após o parto, designando-se por “coriocarcinoma in situ”. Contu-

do, é importante lembrar que o coriocarcinoma placentário pode metastizar quer para o feto, quer para a mãe⁸. O estudo genético permite excluir a presença de coriocarcinoma de origem gonadal.

2.3

TUMOR TROFOBLÁSTICO DO LEITO PLACENTÁRIO

Tumor raro, que representa <0.2% das doenças do trofoblasto gestacional⁷ que se caracteriza por uma população monótona de células do trofoblasto intermédio, com capacidade de invasão do miométrio e das estruturas linfovasculares. Estes tumores produzem hormona lactogénea placentar (hPL) e hCG, no entanto, na maioria dos casos (cerca de 75%) a elevação dos níveis de hCG é apenas ligeira. Habitualmente surge em mulheres em idade reprodutiva com amenorreia ou hemorragia vaginal irregular, meses ou anos após uma gravidez de termo e menos frequentemente após um abortamento. A duração do intervalo desde a última gravidez, tem sido proposta como fator de prognóstico. Ocasionalmente pode surgir numa doente durante o período de peri- ou pós-menopausa⁸. Aproximadamente 30% dos casos evoluem desfavoravelmente, e metade destes são fatais, com metastização (locorregional e à distância) e recidiva, muitas vezes resistentes ao tratamento convencional.

2.4

TUMOR TROFOBLÁSTICO EPITELÍOIDE

Tumor derivado de células do trofoblasto intermédio do tipo coriônico, que geralmente apresenta um crescimento nodular e invasão profunda dos tecidos adjacentes. É o tumor mais raro dos 4 aqui descritos. Ocorre em mulheres em idade reprodutiva⁷. Os sintomas mais comuns incluem a hemorragia disfuncional, com aumento do útero e crescimento tumoral⁷. O intervalo entre a última gravidez e o diagnóstico da neoplasia varia entre 1-18 anos, havendo em 67% dos casos uma história de gravidez remota⁷. Pode ser confundido com carcinoma epidermóide do colo, pela sua localização frequente no segmento inferior da cavidade uterina ou no colo do útero. Até 40% dos casos são diagnosticados já em fase de disseminação extra-uterina. Estes casos geralmente têm um comportamento maligno agressivo, com altas taxas de mortalidade, sendo fatais em cerca de 10%.

2.5

PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

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

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

Requisitos mínimos do relatório anatomopatológico em neoplasias do trofoblasto gestacional.

Identificação dos produtos recebidos ovulares, tecidos fetais/embrionários, útero, placenta, metástases
Descrição macroscópica / Localização do tumor
Maior dimensão do tumor (cm)
Tipo histológico classificação da OMS
Informação geral para peças cirúrgicas

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

Invasão linfovascular presente/não identificada

Margens cirúrgicas sem tumor / com tumor, distância do tumor

Metástases número e localização

Alterações adicionais zona de implantação e tecidos fetais/embrionários

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

Estadiamento pTNM/FIGO

3

DIAGNÓSTICO DA NTG

A NTG tem um espectro de apresentação variável, dependendo da gestação precedente, tipo de manifestação local e extensão da doença. Pode ser diagnosticada com base na sintomatologia ginecológica (hemorragia irregular, persistência de quistos tecalutéricos ou subinvolução uterina pós-parto), hiperemese, anemia ou raramente sintomas associados a um quadro metastático, estando por isso incluída no diagnóstico diferencial de uma doença avançada em mulheres em idade fértil⁸.

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

O Cancer Committee da FIGO estabeleceu, em 2002, critérios de diagnóstico nesta situação⁹:

- » Pelo menos 4 valores sustentadamente elevados de hCG em plateau (variação inferior a 10%), em doseamentos semanais;
- » Um aumento progressivo de hCG ($\geq 10\%$) em pelos menos três doseamentos semanais;

- » Em contexto de gravidez molar prévia, diagnóstico histológico de coriocarcinoma/mola invasora.

Deve proceder-se a curetagem uterina se hemorragia importante, sendo enviado esse material para estudo anatomopatológico. A biópsia diagnóstica é desaconselhada, dada a hipervascularidade da NTG e o risco de hemorragia, não se considerando essencial para o início de tratamento nomeadamente com quimioterapia¹⁰.

4 ESTADIAMENTO E FATORES DE PROGNÓSTICO

Para estabelecer uma estratégia de tratamento da NTG é indispensável efetuar o estadiamento da doença, sendo adaptado ao tipo de doença e sintomatologia apresentada pelas doentes.

Para todas as doentes se preconiza a realização de:

- :: Anamnese e exame físico;
- :: Avaliação analítica hematológica, hepática e renal. Ponderar avaliação da função tireóideia e estudo da coagulação se sintomatologia;
- :: Doseamento sérico de hCG (recorrendo a kits capazes de determinar a subunidade β . Em caso de dúvidas, deverá recorrer-se ao doseamento urinário);
- :: Ecografia pélvica com abordagem transvaginal.

Em doentes com mola invasora:

- :: Rx de tórax;
- :: TC toraco-abdomino pélvico e RM cerebral (se metastização pulmonar).

Em doente com coriocarcinoma, tumor trofoblástico do leito placentário ou tumor trofoblástico epitelióide :

- :: TC toraco-abdominal;
- :: RM pélvica (das crista ilíacas ao pavimento pélvico) com o protocolo:
T1 axial (4mm/0.4mm), T2 axial (4mm/0.4mm), T2 axial do

corpo do útero (4mm/0.4mm), T2 sagital do corpo do útero (4mm/0.4mm), Difusão axial (4mm/0.4mm) (b-value: 0, 600 e 1000) e estudo dinâmico em T1* SPAIR axial do corpo (5 aquisições até aos 150 seg.) (2mm) e T1 SPIR axial do corpo do útero (aquisição tardia)

- :: RM cerebral;
- :: Doseamento de hCG no LCR, se suspeita de metastização cerebral. Se ratio hCG sérico/LCR > 1:60 sugere envolvimento do SNC;
- :: Estudo genético, nomeadamente nas situações de coriocarcinoma metastizado.

Na NTG adota-se como metodologia de estadiamento anatómico a classificação Figo (2006)¹¹

ESTADIAMENTO FIGO

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

Para além do estadiamento anatómico, é igualmente importante considerar outras variáveis para estratificação de risco que servirão de base para a abordagem terapêutica das doentes. Assim, para cada doente, após cálculo do score de risco, define-se como baixo risco score ≤ 6 e alto risco score >6 , fazendo-se referência a um grupo particular de doentes com doença muito agressiva, denominados de muito alto risco, com score ≥ 12 .

Score de prognóstico par NTG (OMS/ FIGO)				
Parâmetro	Score*			
	0	1	2	4
Idade (anos)	<<40	≥ 40	0	

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

Nota: o score de risco não se aplica aos tumores trofoblástico do leito placentário ou tumor trofoblástico epitelioide dado o seu comportamento biológico diferente, com menor produção de hCG, crescimento lento, com metastização tardia e menor quimiossensibilidade.

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

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

5 TRATAMENTO DA NTG COM EXCEÇÃO DO TUMOR TROFOBLÁSTICO DO LEITO PLACENTÁRIO E EPITELIOIDE

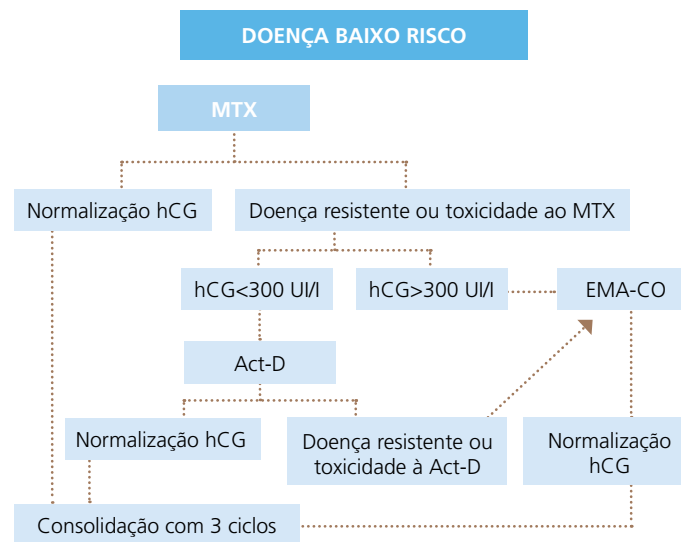
São indicações formais para início de quimioterapia⁹:

- » Elevação progressiva ou atingimento de um plateau na hCG após evacuação*;
- » hCG ≥ 20 000 IU/l, 1 mês após a evacuação pelo risco de perfuração uterina;
- » Histologia compatível com coriocarcinoma;
- » Presença de metástases cerebrais, hepáticas ou gastrointestinais;
- » Presença de metástases pulmonares superiores a 2 cm;
- » Hemorragia vaginal, gastrointestinal ou intraperitoneal abundante.

*A escola Europeia¹² considera uma atitude expectante até aos 6 meses, podendo considerar mesmo não tratar a doença de baixo risco, se observada descida da hCG, mesmo que ainda elevada aos seis meses, mantendo-se vigilância seriada. O uso de ACO deve ser retomado apenas com valores de hCG normais. A escola Americana¹³ pondera tratamento se elevação progressiva da hCG ou atingimento de plateau a partir de 3 doseamentos semanais consecutivos, iniciando logo o uso de ACO após evacuação molar¹².

5.1 DOENTES DE BAIXO RISCO (FIGO I-III E SCORE ≤6)

A sobrevivência neste grupo de doentes é de cerca de 100%⁴.O tratamento sistémico destas doentes encontra-se sistematizado no fluxograma seguinte:



Mtx: metotrexato; Act-D: actinomicina- D

5.1.1. QUIMIOTERAPIA

5.1.1.1. ABORDAGEM INICIAL

Estas doentes são tratadas com monoquimioterapia, sendo os esquemas baseados em metotrexato os mais frequentemente utilizados. Em seguida são listados os universalmente aceites:

Metotrexato 30-50mg/m ² , EV ou IM, D1	7/7 dias
Metotrexato 50mg, IM, D1, D3, D5 e D7 Ácido Folinico 15 mg, PO (24-30h após MTX), D2, D4, D6 e D8	14/14 dias
Actinomicina-D 1,25mg/m ² (máximo 2g), EV	14/14 dias

Ambos os esquemas contendo metotrexato são opções válidas de 1ª linha. A escolha deverá ter em conta a toxicidade negligenciável associada ao esquema semanal do metotrexato comparado com a combinação metotrexato/ácido folínico (com toxicidades que exigem mudança do regime terapêutico em 6% dos casos)¹⁴ não esquecendo o discreto aumento do risco de resistência deste esquema quando comparado com a combinação contendo ácido folínico (30% vs 20-25%)¹⁵.

Em 2012 a Cochrane realizou uma meta-análise¹⁶ neste setting de doentes de baixo risco e reuniu 5 estudos em que se comparava em 1ª linha vários esquemas contendo metotrexato versus os que continham actinomicina D. O esquema com actinomicina D de 14/14 dias, parece associar-se a uma maior taxa de cura e menores taxas de resistências, apesar da heterogeneidade entre os esquemas analisados permitir apenas uma evidência moderada. Por isso e, dada a boa experiência dos centros com o metotrexato em termos de outcome e toxicidade, não causando alopecia nem sendo potencialmente vesicante como actinomicina D, não exigindo por isso a colocação de CVC, neste momento ainda não se preconiza este esquema em 1ª linha.

Os valores de hCG são seriados semanalmente e orientam a estratégia terapêutica. Após atingida a negativização do valor de hCG, devem ser realizados mais 3 ciclos de consolidação¹⁶ para eliminação doença residual e prevenção da recorrência.

5.1.1.2. ABORDAGEM DA DOENÇA RESISTENTE

A resistência ao tratamento de 1ª linha pode atingir os 33%. Não existem critérios bem definidos para progressão, listando-se em seguida de forma conjunta, os propostos pelo grupo GOG/ESMO^{10,18-21}:

- » Metastização de novo;
- » Diminuição no valor da hCG < 10%, durante 2 semanas;
- » Atingimento de plateau no doseamento de hCG ou elevação progressiva em duas semanas;
- » Se os valores de hCG não diminuírem 1log em 6 semanas.

Nas doentes com critérios de resistência preconiza-se a realização de exames radiológicos semelhantes aos referidos na abordagem inicial dos tumores mais agressivos (ex. coriocarcinoma).

Os valores de hCG determinarão a escolha da quimioterapia. O estudo mais recente de Sita-Lumsden *et al*²² define o cut-off de hCG de 300 IU/l para definição do tratamento. Se a doente apresentar valores superiores deverá ser tratada com poliquimioterapia com EMA-CO, se valores inferiores deverá ser tratada com actinomicina-D (num esquema diferente do preconizado para 1ª linha)¹⁵.

Actinomicina-D , 12 µg/Kg/dia, D1-D5, EV	14/14 dias
EMA-CO Etoposido 100mg/m ² , EV, D1 e D2 Metotrexato 100mg, EV, seguida de 200mg/m ² , perfusão de 12h Actinomicina-D 0,5mg, EV, bólus D1 e D2 Ácido folínico (a iniciar 24h após MTX) 15mg EV ou PO, de 12/12h, num total de 4 doses Ciclofosfamida 600mg/m ² , EV, D8 Vincristina 1mg/m ² , EV, D8 (máximo 2 mg)	14/14 dias

5.1.2. CIRURGIA

A histerectomia poderá ter indicação upfront, em doentes com planeamento familiar cumprido, permitindo uma redução do número de ciclos, podendo ser realizada após o primeiro ciclo de quimioterapia. Poderá também ser uma opção nas doenças resistentes ao tratamento de 1ª linha na doença limitada ao útero.

5.2

DOENTES DE ALTO RISCO (FIGO I-III E SCORE >6 OU FIGO IV)

5.2.1. QUIMIOTERAPIA

5.2.1.1. ABORDAGEM INICIAL

Estas doentes são tratadas com poliquimioterapia com esquema EMA-CO, atingindo-se sobrevivência global de 95% nos centros com experiência²³⁻²⁵.

EMA-CO Etoposido 100mg/m ² , EV, D1 e D2 Metotrexato 100mg, EV, seguida de 200mg/m ² , perfusão de 12h Actinomicina-D 0,5mg, EV, bólus D1 e D2 Ácido folínico (a iniciar 24h após MTX) 15mg EV ou PO, de 12/12h, num total de 4 doses Ciclofosfamida 600mg/m ² , EV, D8 Vincristina 1mg/m ² , EV, D8 (máximo 2 mg)	14/14 dias
---	------------

Poderá ser considerado o uso concomitante de G-CSF para manter dose intensidade. Nesta caso os factores deverão ser iniciados 24h após D2 e suspensos 24h antes do D8¹⁵. Em doentes com baixa reserva medular, poderá também ser considerada, excepcionalmente, a omissão do D2 (etoposido e actinomicina- D)⁷. Se creatinina sérica superior a 2 mg/ml, só se administrará o regime com segurança se clearance > 50ml/min.

Se for necessário adiar D8 por toxicidade por mais de 6 dias, então dever-se-á omitir essa administração e iniciar o D1 de um novo ciclo¹⁵.

Cerca de 20% das doentes, progride sendo preconizado como tratamento de 2ª linha o esquema EMA-EP²⁶.

EMA-EP Etoposido , 100mg/m ² , EV, D1 e D2 Metotrexato , 100mg, EV, seguida de 200mg/m ² , perfusão de 12h Actinomicina-D , 0.5mg, EV, bólus D1 e D2 Ácido folínico , (a iniciar 24h após MTX) 15mg EV ou PO, de 12/12h, num total de 4 doses Etoposido , 100mg/m ² , EV, D8 Cisplatina , 60mg/m ² , EV, D8	14/14 dias
--	------------

Nas situações de resistência aos esquema com metotrexato poderão ser considerados como esquemas alternativos de 2ª linha os listados na tabela seguinte²⁷.

BEP Bleomicina , 30 U, EV, D1, D8 e D15 Etoposido , 100mg/m ² , EV, D1 a D5 Cisplatina , 20mg/m ² , EV, D1 a D5	14/14 dias
VIP Etoposido , 75mg/m ² , EV, D1 a D5 Ifosfamida , 1200mg/m ² , EV, D1 a D5 Cisplatina , 20mg/m ² , EV, D1 a D5	21/21 dias
TP/TE* Paclitaxel , 135mg/m ² , EV, D1 Cisplatina , 60mg/m ² , EV, D1 alternado com Paclitaxel , 135mg/m ² , EV, D15 Etoposido , 150mg/m ² , EV, D15	28/28 dias

*Vigiar atentamente a função renal

Tal como nas doentes de baixo risco, devem determinar-se semanalmente os valores de hCG, realizando-se mais 3 ciclos de quimioterapia após a negativização, não sendo esta necessária nos esquemas de resgate (ex. EMA-EP ou BEP). No final dos tratamentos, as doentes devem fazer uma avaliação imagiológica para vigilância futura da doença residual¹⁰.

5.2.2. CIRURGIA

Poderá ser considerada cirurgia de salvação em doença resistente, desde que seja exequível uma remoção completa²⁸, nomeadamente histerectomia e toractomia, sendo administrada quimioterapia habitualmente durante o ato cirúrgico^{29,30}.

A remoção de doença residual, após resposta à quimioterapia é desnecessária, porque não reduz o risco de recorrência que é inferior a 3%⁷.

5.3

DOENTES DE MUITO ALTO RISCO (SCORE ≥ 12)

Este grupo de doentes caracteriza-se por um alto risco de recorrência/morte sendo definido com base em:

- » Score prognóstico ≥ 12 ;
- » Metastização hepática com ou sem metastização cerebral;
- » Metastização pulmonar extensa;
- » Intervalo longo desde última gravidez conhecida.

Dado tratar-se de doença agressiva e para reduzir o risco de complicações hemorrágicas ou metabólicas, aconselha-se o seu manuseamento em centros com experiência.

Na tentativa de evitar a radioterapia holocraneana, a escola Europeia, preconiza um esquema em alta dose, alterando o esquema EMA-CO clássico com a adição de metotrexato intratecal no D8 e aumento da dose de metotrexato e de folato no D1³¹. Deve ser feita monitorização do volume e pH urinários mantendo-se sempre este último superior a 7.5, recorrendo-se, se necessário, a alcalinização com bicarbonato EV.

EMA-CO modificado

Etoposido, 100mg/m², EV, D1 e D2
Metotrexato, 1g/m², EV em perfusão de 24h
Actinomicina-D, 0.5mg, EV, bólus D1 e D2
Ácido folínico (a iniciar 24h após MTX) 30mg
EV ou PO, de 12/12h, num total de 4 doses
Ciclofosfamida, 600mg/m², EV, D8
Vincristina, 1mg/m², EV, D8 (máximo 2 mg)
Metotrexato 12.5mg intratecal D8

14/14 dias

Se necessário suporte com G-CSF estes deverão ser iniciados 24h após o término da quimioterapia, terminando 24h antes do D8. A consolidação deverá fazer-se com 4 ciclos. Poderá ser ponderada radiocirurgia, radioterapia estereotáxica a doença residual assim como técnicas de embolização^{32,33}.

Na metastização concomitante hepática e cerebral o mesmo grupo preconiza utilização do esquema EP-EMA, iniciando esquema EP com

dose mais baixa (etoposido 100mg/m² e cisplatina 20mg/m² D1,2 em regime semanal) por 1-3 ciclos e depois iniciando o esquema com full doses mantendo administrações intratecais de metotrexato.

Na tentativa de controlo da hemorragia hepática, deverão ser discutidas em equipa multidisciplinar as estratégias a implementar nomeadamente: oclusão arterial seletiva hepática, quimioembolização ou radioterapia hepática com dose total de 20Gy³²⁻³⁴.

6

TRATAMENTO DO TUMOR TROFOBLÁSTICO DO LEITO PLACENTÁRIO E EPITELIÓIDE

Estas doentes devem ser abordados em centros com experiência. Estes tumores são relativamente resistentes à quimioterapia, não se aplicando o score de prognóstico e o tratamento primário deve passar pela histerectomia com biópsias ganglionares, seguida de quimioterapia adjuvante, segundo o regime EMA-EP. Na presença do fator de pior prognóstico (surgimento da doença nos primeiros 4 anos após uma gravidez)³⁵, o esquema de quimioterapia preconizado será TP/TE¹⁰. O tumor trofoblástico do leito placentar deve ser monitorizado com hCG e hPL e o tumor trofoblástico epitelióide com hCG²². Deverá ser realizada consolidação com 3 ciclos. Ao contrário do coriocarcinoma, é defendido a excisão de massas residuais, mesmo na doença restrita ao útero, porque pode existir doença microscópica¹⁰.

7

VIGILÂNCIA

O doseamento de hCG deverá ser efetuado semanalmente. Após quatro resultados negativos (considerada remissão completa), a determinação passará a ser mensal por um período de um ano (após negativação). Nos casos de doença de alto risco a duração deste seguimento deverá ser aumentada para 24 meses. As guidelines da ESMO¹⁰ preconizam um seguimento até aos 5 anos, com intervalos progressivamente maiores de seguimento, aos 3 anos 2/2 meses, aos 4 anos de 3/3 meses, aos 5 anos de 4/4 meses e mesmo após os 5 anos – 6/6 meses, para deteção de recorrências tardias que serão de cerca de 3%.

TOXICIDADE LONGO PRAZO

O risco de desenvolvimento de neoplasias após esquema de metotrexato parece semelhante ao da população em geral, havendo discreto aumento de casos de leucemia associado ao uso de EMA-CO, principalmente em tratamentos superiores a 6 ciclos³⁶.

8.1

FERTILIDADE

As doentes devem ser tranquilizadas no sentido de poderem ter gestações futuras normais, não estando estas comprometidas mesmo após esquemas de poliquimioterapia (ex. EMA-CO), sendo possíveis, nestes casos, em 86%³⁷. No entanto, cerca de 1% das gestações subsequentes resultarão em gestação molar. Este risco aumenta para 20% após terem ocorrido duas gestações molares. Preconiza-se, assim, a realização de uma ecografia pélvica precoce no primeiro trimestre nas gestações futuras para confirmação de gestação normal. Em gestações subsequentes, a placenta deve ser enviada para estudo anatomopatológico e a hCG deve ser avaliada às 6 e às 10 semanas pós-parto, altura em que deve ser indetetável.

As doentes devem ser aconselhadas a aguardar pelo menos 1 ano após o término da quimioterapia para engravidar, sendo o método anticoncepcional de eleição a contraceção hormonal. Contudo, os poucos casos descritos em que a gravidez ocorreu durante o primeiro ano de seguimento não se associaram a maiores riscos para feto, podendo ser considerada viável³⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press: 2013.
2. HM Kantarjian, RA Wolff, CA Koller. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 2nd Edition. 2011.
3. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2013; 128 (1):3-5.
4. Powles Y, Savage PM, Stebbing J et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2007;96:732-7.
5. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11(1):73-7.
6. Hui P, ed. Gestational Trophoblastic Disease - Diagnostic and Molecular Genetic Pathology. New York, USA: Humana Press: 2012.
7. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; 376:717-729.
8. Hou JL, Wan XR, Xiang Y et al. Changes of clinical features in hydatiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med* 2008; 53: 629-633.
9. Kohorn EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *J Reprod Med* 2002;47:445-50.
10. Seckl MJ, Sebire N, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (suppl 6): vi39—vi50.
11. Ngan HYS, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Gestational trophoblastic neoplasia. FIGO 6th Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95(suppl 1):S193-203.
12. Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA. Differences in management and treatment: a critical approach. *Gestational trophoblastic disease, 3rd edition.* Accessed in <http://www.isstd.org/isstd/book.html>
13. Spiller CA. Centralised treatment, entry to trials and survival. *Br J Cancer* 1994; 70: 352-62.
14. Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA. Treatment of non-metastatic gestational trophoblastic disease. *Gestational trophoblastic disease, 3rd edition.* Accessed in <http://www.isstd.org/isstd/book.html>
15. Ngan HYS, Kohorn EI, Cole LA, et al. Trophoblastic disease: FIGO cancer report 2012. *International journal of Gynecology and obstetrics* 2012; S130-136
16. Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane database syst rev.* 2012 Jul 11;7:CD007102.
17. Lybol C, Sweep FC, Harvey R, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2012; 125 (3): 576-579.

18. Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, et al. Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1988, 72, 413-8.

19. Homesley HD, Blessing JA, Schaerth J, et al. Rapid escalation of weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease: a GOG study. *Gynecol Oncol* 1990, 39, 305-8.

20. Twiggs L. Pulse actinomycin D trophoblastic scheduling in nonmetastatic gestational neoplasia: cost – effective chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1983, 16, 190-5.

21. Petrilli ES, Twiggs LB, Blessing JA, et al. Single-dose actinomycin-D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease: a prospective phase II trial of the GOG. *Cancer* 1987, 60, 2173-6.

22. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *Br J Cancer*. 2012; 107(11):1810-4.

23. Bower M, Newlands ES, Holden I, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *JCO* 1997; 15(7): 2636-2643

24. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, et al. EMA/CO for high- risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *JCO* 2013; 31 (2):280-286

25. Agarwal R, Alifrangis C, Everard J, et al. *J Reprod Med*. 2014, 59 (1-2): 7-12

26. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, et al. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):854-9.

27. Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia : *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):618-23.

28. Alifrangis C, Wilkinson MJ, Stefanou DC, et al. Role of thoracotomy and metastectomy in gestational trophoblastic neoplasia: a single center experience. *J Reprod Med*. 2012; 57 (7-8): 350-8

29. Hammond CB, Weed JC Jr, Currie JL. The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980, 136: 844-856.

30. Soper JT. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*. 1994, 39:168-174.

31. Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH et al. Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. *J Clin Oncol*. 1989;7(7):900-3.

32. Crumbine FC, Rosenshein NB, Brereton HD, et al. Management of liver metastasis from gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1980, 137: 959-961.

33. Lang EK. Reduce systemic toxicity from superselective chemoembolization compared with systemic chemotherapy in patients with high-risk metastatic gestational trophoblastic disease. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1997, 20:280-284

34. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of

gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204 (1): 11-8.

35. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours:a retrospective observational study. *Lancet* 2009; 374: 48-55.

36. Savage P, Cooke R, O’Nions J, et al. Effects of single-agent and combination chemotherapy for gestational trophoblastic tumors on risks of second malignancy and early menopause. *J Clin Oncol*. 2015, 10;33(5):472-8.

37. Lok CAR, van der Houwen C, ten Kate-Booij MJ et al. Pregnancy after EMA/CO for gestational trophoblastic disease: a report from the Netherlands. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003; 110: 560-566.

38. Williams J, Short D, Dayal L, et al. Effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and fetal outcome in women treated for gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):248-54

8

SARCOMAS UTERINOS

1

INTRODUÇÃO

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

Os mais frequentes são:

- » *Leiomiossarcoma (LMS) (63%)*
- » *Sarcoma do estroma endometrial (SEE) (21%)²*

Factores de risco:

- » *Radiação pélvica (SEE de baixo grau, adenossarcoma)*
- » *Terapêutica prolongada com tamoxifeno (LMS, SEE de baixo grau e adenossarcoma)³*

2

CLASSIFICAÇÃO

Os sarcomas uterinos devem ser classificados de acordo com a classificação da OMS em vigor.⁴

Classificação OMS

Tumor Musculo Liso: **Leiomiossarcoma (LMS)**

- LMS epitelióide
- LMS mixóide

Tumores Estroma Endometrio:

- **Sarcoma do estroma endometrial de baixo grau (SEE BG)**
- **Sarcoma do estroma endometrial de alto grau (SEE AG)**
- **Sarcoma uterino indiferenciado (SUI)**

Tumores Mistos:

- Adenossarcoma (ADS)
- Carcinosarcoma (perfil genético e molecular semelhante ao do carcinoma endometrial de alto grau) Consultar protocolo de carcinoma do endométrio.

*Perfil genético- fusão dos genes YWHAE-FAM22 devido a t (10;17) (q22;p13) 1

Outros

Fonte: World Health Organization Classification of Tumours (WHO), 4th Edition, 2014

3

FATORES DE PROGNÓSTICO

Os fatores de prognósticos mais importantes são o **estádio** e a **histologia**.

O LMS e o SUI são neoplasias mais agressivas com maior tendência para a disseminação extrauterina e sistêmica, ao contrário do SEEAG e do ADS, que são mais indolentes.

Os SEEAG têm um prognóstico intermédio, entre o SEEAG e SUI.³

São fatores de bom prognóstico:³

	Estádio	Histologia
LMS*	IA (< 5 cm)	

SEE	IA (< 5 cm)	
ADS	IA e IB (invasão de menos de metade do miométrio)	Componente de sarcoma de alto grau <25%

*Os estudos são contraditórios em relação ao papel da idade e do índice mitótico no prognóstico.WHO-2014

4

PROTOCOLOS DE ANATOMIA PATOLÓGICA

4.1

INFORMAÇÃO CLÍNICA RELEVANTE AO QUE DEVE SER REFERIDA NA REQUISIÇÃO DE EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DE SARCOMAS DO CORPO DO ÚTERO.

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

4.2

O RELATÓRIO ANATOMOPATOLÓGICO DE SARCOMAS DO CORPO DO ÚTERO DE INCLUIR:

Identificação do produto recebido: útero, ovário (direito/esquerdo), trompa (direita/esquerda), gânglios linfáticos por localização
Localização do tumor corpo/fundo/istmo, anterior/posterior
Maior dimensão do tumor (cm)
Subtipo histológico (classificação da OMS)
Descrição histológica (padrão de crescimento (circunscrito/infiltrativo) /nº de mitoses/10 campos de grande ampliação/ necrose);
Profundidade de invasão no miométrio (invasão <50%/ ≥50% miométrio) e distância à serosa
Invasão vascular (vasos linfáticos/ sanguíneos) presente/não identificada
Extensão do tumor limitado ao útero (limitado ao endométrio/invasão do colo do útero, paramétrios) / envolvimento da serosa/ extensão extra-uterina (tecidos pélvicos/ anexos/ tecidos extra-pélvicos/ tecidos abdominais, uma ou mais localizações)/ invasão do reto/bexiga
Gânglios linfáticos (número de gânglios isolados e número de gânglios com metástases discriminados por localização)
Resultados de estudo imunohistoquímico/molecular (quando aplicável)
Estadiamento pTNM/FIGO - Código SNOMED

5

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

O diagnóstico diferencial entre sarcoma uterino e leiomioma uterino é difícil, particularmente na pré-menopausa. O diagnóstico de sarcoma uterino é frequentemente pós-operatório:

- :: Exame clínico e ginecológico
- :: Ecografia pélvica
- :: Eventual histeroscopia com biópsia endometrial. O valor da biópsia endometrial é limitado, dando falsos negativos numa elevada percentagem de casos (>50%).

Se suspeita ou diagnóstico de sarcoma, recomenda-se a realização de TAC toraco-abdomino-pélvica pré operatória.^{5,6}

RM pélvica é útil no estadiamento loco-regional e pode substituir a TAC pélvica.

6

ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO

Os sarcomas uterinos são estadiados de acordo com a classificação TNM/FIGO (AJCC 2011).

O estadiamento é cirúrgico, com exceção dos casos inoperáveis.^{2,8}

Leiomiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial

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

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

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

Adenossarcoma

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

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

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

Estádios (Sarcomas Uterinos)

Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IA*	T1a	N0	M0
Estádio IB *	T1b	N0	M0
Estádio IC**	T1c	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio IIA	T2a	N0	M0
Estádio IIB	T2b	N0	M0
Estádio IIIA Estádio IIIB Estádio IIIC	T3a T3b T1, T2, T3	N0 N0 N1	M0 M0
Estádio IVA	T4	N0, N1	M0
Estádio IV B	QqT	N0, N1	M1

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

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

7

ASPETOS GERAIS DO TRATAMENTO

7.1

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Se houver suspeita clínica de sarcoma, a via de abordagem deve ser a laparotomia e o útero deve ser removido em peça única.

O tratamento cirúrgico é histerectomia total e anexectomia bilateral.

Recomenda-se a linfadenectomia seletiva dos gânglios aumentados de volume, quer na pélvis quer a nível para-aórtico.⁹

Os LMS diagnosticados após morcelação uterina tem elevado risco de disseminação sarcomatosa e pior sobrevivência. Em 2014 a FDA lançou alerta de segurança ao uso de morcelação nos miomas/tumores uterinos e recomenda que os doentes sejam informados de riscos.¹⁰

Está contraindicada a morcelação uterina em casos suspeitos de sarcomas.¹⁰

7.1.1 CASOS PARTICULARES:

7.1.1.1 DIAGNÓSTICO PÓS-OPERATÓRIO EM DOENTE SUBMETIDA A HT COM PRESERVAÇÃO DE OVÁRIOS

:: SEE: deve ser re-operada: realizar anexectomia bilateral.¹¹

:: LMS: não parece haver agravamento do prognóstico podendo evitar-se nova Laparotomia (excepto nos LMS com receptores positivos)^{6,13,14}

7.1.1.2 DIAGNÓSTICO PÓS-OPERATÓRIO EM DOENTE SUBMETIDA A MIOMECTOMIA OU HISTERECTOMIA SUBTOTAL

:: Realizar histerectomia

7.1.1.3 SE HOUVER DISSEMINAÇÃO DA DOENÇA, A DECISÃO DE PROCEDER A CIRURGIA DE CITOREDUÇÃO DEVE SER INDIVIDUALIZADA E A DECISÃO MULTIDISCIPLINAR.

Se a lesão primária for sintomática e ressecável é aceitável a realização de histerectomia total.

7.2

TRATAMENTO ADJUVANTE

7.2.1 RADIOTERAPIA

O papel da RT adjuvante é controverso.

A maioria dos estudos é retrospectiva, mostrando redução significativa das recorrências locais com RT pélvica mas não da sobrevida.^{16,17,22}

7.2.2 QUIMIOTERAPIA

A decisão de tratamento adjuvante depende do estágio e subtipo histológico (Tabela 1).

Nos LMS a terapêutica sistémica adjuvante não demonstrou impacto na SG.²²

Aguardam-se resultados referentes ao GOG 277 que compara a associação Gemcitabina/Docetaxel (4 ciclos) seguida de 4 ciclos de Doxorubicina versus vigilância.¹⁹

No SEE, a evidência é contraditória em relação ao tratamento sistémico adjuvante, as recomendações terapêuticas têm em conta o estágio, grau de diferenciação e fatores de prognóstico.^{21,22}

A combinação entre terapêutica sistémica e radioterapia será considerada em título de investigação/ensaios clínicos.

» Docetaxel/Gemcitabina (com suporte de G-CS) é o tratamento recomendado.²²

7.2.3 TRATAMENTO HORMONAL RECOMENDADO

- » Acetato de Megestrol
- » Acetato de Medroxiprogesterona
- » Inibidores da Aromatase
- » Agonistas GnRH

7.3

TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

Dada a raridade destes tumores, a informação sobre a conduta mais adequada nas recidivas ou doença avançada é escassa. Recomenda-se a inclusão destas doentes em ensaios clínicos.²¹⁻²⁴

7.3.1 DOENÇA OLIGOMETASTÁTICA

Recidivas localizadas ou oligometastáticas suscetíveis de resseção devem ser submetidas a cirurgia ou outra terapêutica ablativa (NCCN 2016)⁴. Após resseção completa de metástases o benefício de tratamento sistémico não é consensual, mas pode ser ponderado caso a caso.

7.3.2 DOENÇA METASTÁTICA MÚLTIPLA

Em doentes sem tratamento citostático prévio recomenda-se a associação de Docetaxel com Gemcitabina ou combinações baseadas em antraciclina.²⁹ Embora a associação com docetaxel com Gemcitabina tenha elevada taxa de respostas, é mais tóxica e sem prova de vantagem na sobrevivência.²⁹

Em doentes com progressão após este tratamento a escolha do tratamento citostático depende da *performance status* e co-morbilidades. Outras opções possíveis são: Doxorubicina / Ifosfamida; Doxorubicina / Dacarbazina e Gemcitabina / Vinorelbina.^{20, 22, 29}

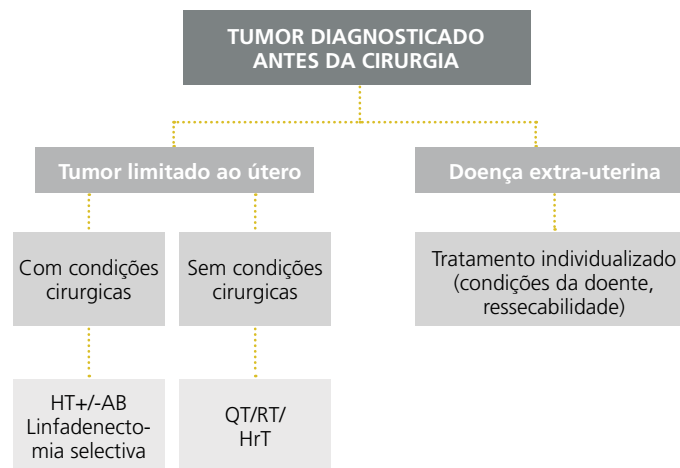
» Em **Monoterapia** as alternativas são Trabectedina*, Pazopanib**, Dacarbazina, Antraciclina (Doxorubicina/Doxorubicina Lipossómica /Epirubicina), Gemcitabina, Ifosfamida, Docetaxel e Vinorelbina.^{20, 22, 29}

* após insucesso ou contra-indicação para antraciclina e ifosfamida.

** em doentes previamente tratados com quimioterapia para doença metastática ou que tenham progredido no período de 12 meses após tratamento adjuvante.

Nos leiomiossarcomas com crescimento indolente se houver expressão de receptores hormonais, deve ponderar-se tratamento hormonal.^{9, 14}

FLUXOGRAMA / TRATAMENTO CIRÚRGICO



FLUXOGRAMA / TRATAMENTO CIRÚRGICO

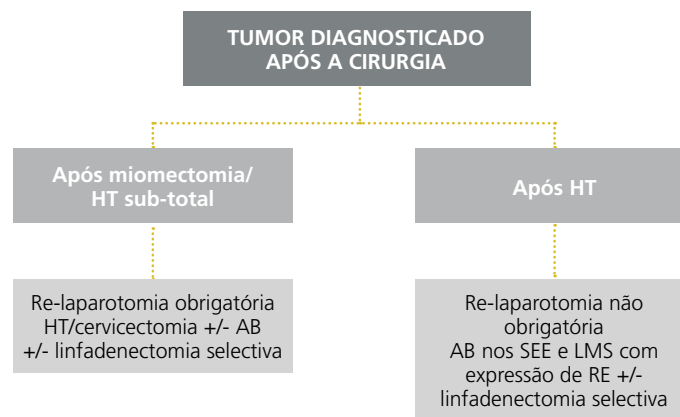


Tabela: Recomendações terapêuticas

Estadio I	
SEE baixo grau	Vigilância ± hormonoterapia
Adenossarcoma	Vigilância ± hormonoterapia
SEE alto grau Sarcoma Uterino Indiferenciado	Vigilância / QT
Leiomiossarcoma	Vigilância, considerar Ensaio Clínico
Estadio II	
SEE baixo grau	Hormonoterapia ± RT pélvica
Adenossarcoma	Hormonoterapia ± RT pélvica
SEE alto grau Sarcoma Uterino Indiferenciado	Considerar QT e/ou RT pélvica
Leiomiossarcoma	Considerar QT e/ou RT pélvica
Estadio III	
SEE baixo grau / Adenossarcoma	Hormonoterapia + RT pélvica
SEE alto grau Sarcoma Uterino Indiferenciado	QT ± RT pélvica
Leiomiossarcoma	QT (RT+QT investigacional)
Estadio IV	
SEE baixo grau/ adenossarcoma	Hormonoterapia + RT pélvica (RT para IVa)
SEE alto grau Sarcoma Uterino Indiferenciado	Quimioterapia + RT pélvica (RT para IVa)

Leiomiossarcoma

Quimioterapia + RT pélvica (RT para IVa)
(RT+QT investigacional)

8

PROTOCOLO DE SEGUIMENTO

Exame físico 3-3 meses durante 2 anos; 6-6 meses até aos 5 anos e depois anual.

Recomenda-se a realização de TAC-TAP de 6-6meses nos primeiros 5 anos e depois anual (NCCN 16, ESMO 14, ESGO 14).

No SEE e no ADS, o seguimento deve prolongar-se por mais de 10 anos, devido a tendência para a metastização tardia.^{10,20}

BIBLIOGRAFIA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Uterine Neoplasms V.III.2012.
2. Corpus uteri. In Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC – Cancer Staging Manual 7th ed. New York, Springer, 2010, pp 403-18.
3. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 71, 1702-9:1993.
4. IARC WHO classification of tumours, N°6 Kurman,R.J., Carcangiu,M.L.,Herrington, C.S.,Young,R.H.
5. Ali Ayhan, Nicholas Reed, Murat Gultekin and Polat Dursun. Textbook of Gynaecological Oncology, 2th edition, Gunes Publishing, ESGO 2012.
6. Jonathan S. Berek and Neville F. Hacker. Practical Gynecologic Oncology. 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
7. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 105, 103-4;2009.
8. Tumors of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of tumors. (2003) 233-249.
9. UpToDate-04-016, 37, 41- 43.
10. SGO Position Statement: Morcellation, Dez 2013 (<https://www.sgo.org/newsroom/position-statements-2/morcellation>) ACOG 2014 Power Morcellation and Occult Malignancy in Gynecologic Surgery – A Special Report; AAGL 2014 Morcellation During Uterine Tissue Extraction
11. Karla B, et al. Gynecologic Oncology Clinical practice and Surgical Atlas. McGraw-Hill. 2012.- management, and adjuvant therapy. Gynecol Oncol 2003;89:460-69.
12. Wade K, Quinn MA, et al. Uterine sarcoma: steroid receptors and response to hormonal therapy. Gynecol Oncol 1990;39:264-67.
13. Uterine Sarcoma Treatment. National Cancer Institute. 1-800-4 Cancer. www.cancer.gov/cancer/topics/pdq/treatment/uterinesarcoma/HealthProfessional.s
14. Tamoxifen and endometrial cancer. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists; Obstet Gynaecol 2006;107:1475-78.
15. Morice P, Rodrigues A, et al. Chirurgie des sarcomes uterines: revue de la litterature et recommandations sur la prise en charge chirurgicale. Gynecol Obstet Fertil 2003;31:147-50.
16. Dusenbery KE, Potish RA, et al. Limitations of adjuvant radiotherapy for uterine sarcomas spread beyond the uterus. Gynecol Oncology 2004;94:191-96.
17. Morgan JA, Le Cesne A, et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma (L-sarcomas) after failure of prior anthracyclines (a) and ifosfamide (I). J Clin Oncol, Abstract 2007;25:106-10.
18. Hensley ML, Maki R, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. J Clin Oncol 2002;20:2824-31.
19. Hensley ML, Maki R, et al. Adjuvant treatment at high risk primary uterine leiomyosarcoma Gemcitabine/Docetaxel followed by doxorubicin. Results multicenter trial fase II, SARC 005J. CLIN. Oncol 2010 ;28 :15s.
20. Barakat R, et al. Gynecologic Oncology. Lippincott Williams & Wilkins 5th edition, Philadelphia 2009.
21. Kanjeekal S, Chambers A, et al. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: systematic review of literature. Gynec Oncol, 2005;97:624-37.
22. Adjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and doxorubicin followed by radiotherapy in localized uterine sarcomas: results of a case-control study with radiotherapy alone. P Pautier, A Rey, et al. Int J Gynecol Cancer 2004;14:1112-17.
23. Dinh TA, Olica EA, et al. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital. Gynec Oncol 2004;92:648-52.
24. Best Clinical Practice Gynaecological Cancer Guidelines; NSW Department of Health 2009, Australia. gmct@nscchahs.health.nsw.gov.au.
25. Vaidya AP, Horowitz NS, et al. Uterine malignant mixed mullerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma. Gynec Oncol 2006;103:684-87.
26. Callister M, Ramondetta LM, et al. Malignant mixed tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. IJ Rad Oncol Biol Phys 2004;58:786-96.
27. Kokawa K, Nishiyama K, et al. Clinical outcomes of uterine sarcomas: results from 14 years' worth of experience in the Kinki district in Japan (1990-2003). I J Gynecol Cancer 2006;16:1358-63.
28. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al; European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15:415-423.
29. Giuntoli RL, Metzinger DS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical



SOCIEDADE
PORTUGUESA DE
GINECOLOGIA



CANCRO GINECOLÓGICO

Consensos Nacionais 2016

Reunião de Consenso Nacional
Figueira da Foz, 20 e 21 de maio de 2016

Organização

- » Sociedade Portuguesa de Ginecologia
- Secção de Ginecologia Oncológica

Patrocínio Científico

- » Sociedade Portuguesa de Oncologia médica
- » Sociedade Portuguesa de Radioterapia Oncologia
- » Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica
- » Colégio de Ginecologia e Obstetrícia da Ordem dos Médicos
- » Colégio de Oncologia Médica da Ordem dos Médicos
- » Colégio de Radiooncologia da Ordem dos Médicos
- » Colégio da sub-especialidade de Ginecologia Oncológica

Patrocínio

