

ANEXO DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS NEOPLASIA MALIGNA EPITELIAL DE OVÁRIO 1 INTRODUÇÃO O câncer epitelial de ovário é a doença maligna ginecológica mais letal e a quinta causa mais comum de câncer em mulheres1 . Ele resulta da transformação maligna do epitélio da superfície do ovário, que é contíguo ao epitélio peritoneal1,2 . O diagnóstico da câncer primário de tuba uterina é dificultado pela proximidade que guarda com a mucosa endometrial e o ovário. Por sua raridade (0,1% a 0,5% de todas as neoplasias genitais femininas) e o adenocarcinoma como a histologia predominante, o tratamento do carcinoma de tuba uterina, é semelhante ao câncer epitelial de ovário. A incidência do câncer de ovário é mais alta na Europa e nos Estados Unidos e mais baixa no Japão e em países em desenvolvimento3 . No Brasil, 3.2834 a 3.5265 mortes foram causadas por essa doença nos últimos anos, e a estimativa é de 6.150 novos casos para 20195 . A idade média das pacientes com a neoplasia é de 60 anos, e o risco de câncer de ovário ao longo da vida é de 1 em 70, mas há mulheres com risco muito maior, especialmente aquelas com mutações germinativas3 . Um dos fatores de risco é a presença de uma mutação germinativa em gene de predisposição ao câncer de alta penetrância. As pacientes com câncer de ovário hereditário representam em torno de 18% das mulheres diagnosticadas com essa neoplasia, e cerca de 80% a 85% das mulheres com mutação apresentam mutações patogênicas germinativas nos genes BRCA1 e BRCA26 . Os produtos de ambos os genes são essenciais na integridade da via de reparo do DNA, atuando na via de recombinação homóloga7,8,9 . Mutações germinativas em BRCA1 e 2 caracterizam-se por um risco elevado de desenvolvimento de diversos tumores, incluindo câncer de mama, segundo tumor primário de mama, câncer de ovário, de próstata, de pâncreas e melanoma. Os riscos cumulativos vitais variam entre 8% e 62% para desenvolvimento de câncer de ovário, comparados com riscos ao longo da vida de aproximadamente 1,5% na população geral10,11 . Os cânceres epiteliais de ovário são classificados por grau histopatológico de 1 a 3. O subtipo mais comum é a histologia serosa, seguida dos subtipos mucinosos e endometrioides. Os subtipos mais raros são os de células claras, transicionais, escamosos, mistos e os indiferenciados12 . Atualmente, mais de 70% dos pacientes se apresentam coma neoplasia em estádio III ou IV com acometimento peritoneal ou metástases à distância, com taxas de sobrevida global (SG) em cinco anos inferiores a 20%13,14 . As pacientes costumam responder ao tratamento; no entanto, há altos índices de recidiva que são mais frequentes entre o primeiro e o segundo ano após o tratamento. O padrão de falha terapêutica é, na maioria das vezes, loco-regional6,15 . A identificação câncer de ovário em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da neoplasia maligna epitelial de ovário. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no Apêndice 1. 2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) C56 – Neoplasia maligna do ovário; C57.0 – Neoplasia maligna da trompa de Falópio (oviduto, tuba uterina); C78.6 – Neoplasia maligna secundária do retroperitônio e do peritônio. 3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO Os sintomas do câncer de ovário não são específicos, e incluem sensação de plenitude, dispepsia, edema, dor abdominal ou distensão, o que pode mimetizar outras condições, como síndrome do intestino irritável, e levar a paciente, desse modo, a um diagnóstico tardio6 . A glicoproteína CA-125 é normalmente expressa em tecidos derivados de epitélios mulleriano e celômico, e é o único biomarcador atualmente utilizado em pacientes com câncer de ovário. Estudos recentes têm demostrado uma utilidade maior do CA-125 como um exame de screening, porém ainda não há um consenso, já que várias outras doenças benignas podem elevar esse marcador, como endometriose, doença inflamatória pélvica e gravidez. Estudos têm buscado métodos multimodais de screening, associando a dosagem de CA-125 com ultrassonografia transvaginal, porém os resultados obtidos são conflitantes, não sendo esta uma prática indicada como rotina. Tais métodos podem ser usados para rastreamento em pacientes com mutação de BRCA, em casos individualizados, não elegíveis para salpingo-ooforectomia redutora de risco, mesmo assim com benefício incerto13,16 . Muitos países recomendam que as pacientes com sintomas de síndrome do intestino irritável, principalmente aquelas com idade superior a 50 anos, devem ser submetidas à medição de concentrações de antígeno CA-125 e, caso os sintomas persistam na ausência de concentração elevada desse biomarcador, devem submeter-se à ultrassonografia pélvica ou a outros exames de imagem6,16,17 . 3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CIRÚRGICO A avaliação clínica na suspeita de câncer de ovário pode ser útil quando as lesões já são muito extensas e há aumento relevante do volume abdominal devido à ascite ou a massas pélvicas grandes18 . No entanto, quando as lesões são pequenas e limitadas ao ovário, os exames de imagem são úteis na investigação inicial de sintomas abdominais persistentes, achados frequentes nas neoplasias ovarianas. A ultrassonografia transvaginal é valiosa, nos achados iniciais, para sugerir se as lesões são benignas ou malignas13 . Recentemente, o uso da laparoscopia diagnóstica tem sido indicado como a melhor modalidade para avaliar a distribuição do tumor e prever a ressecção cirúrgica para atingir o objetivo de citorredução ótima. Estudos mostram que o estadiamento laparoscópico é seguro e fornece uma avaliação mais confiável da extensão da carga tumoral19 . Alguns centros demonstraram validade externa utilizando a avaliação laparoscópica da distribuição tumoral para esse fim. Além disso, um estudo randomizado20 demonstrou que a avaliação laparoscópica era de valor aditivo para prever o desfecho de cirurgias citorredutoras e evitar, assim, laparotomias fúteis15,21 . Todo o material obtido por punção ou biopsia deve ser submetido a exame cito- ou histopatológico. 3.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM Após o diagnóstico, os exames de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, auxiliam na avaliação da extensão da doença, podendo ser utilizados para estimar a extensão e os locais de acometimento tumoral. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) tem alto potencial para informar a operabilidade da doença, porém existem dados limitados para justificar seu uso de forma rotineira. Em um estudo prospectivo em comparação à tomografia computadorizada, a PET-CT foisignificativamente melhor na detecção da extensão da doença com a presença de carcinomatose envolvendo as superfícies peritoneais subdiafragmáticas e do intestino delgado, mas, em última análise, não se correlacionou com a extensão da cirurgia necessária15,22,23,24 . Ademais, esse uso não foi recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Comparada à tomografia computadorizada e à PET-CT, a ressonância magnética teve maior precisão na detecção de estadiamento peritoneal, bem como alta precisão na identificação de metástases à distância20 . 3.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL O biomarcador tumoral CA-125, glicoproteína de alto peso molecular, tem sensibilidade entre 50% e 60% e especificidade de 90% em mulheres em estágios precoces da doença. Sua expressão é aumentada em 90% das vezes nas pacientes com câncer epitelial de ovário6 , sendo normalmente expresso em tecidos derivados de epitélios mulleriano e celômicos ,e é o único biomarcador atualmente utilizado em tais pacientes. A utilização desse marcador atua na detecção precoce de câncer de ovário, uma vez que o aumento dos seus níveis pode preceder a detecção clínica em mais de um ano. Todavia, como já antes mencionado, essa técnica ainda não está bem estabelecida na prática, não existindo consenso internacional de seu uso como exame de screening14,16 . A relação plaqueta-linfócito (RPL) no sangue periférico apresenta algum valor prognóstico para pacientes com neoplasia de ovário. A meta-análise de estudos observacionais detectou pior SG e sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes com RPL elevada. Contudo, houve considerável heterogeneidade entre os estudos, e o melhor ponto de corte para definição de RPL elevada (200 ou 300 plaquetas/linfócitos) ainda está por ser definido25 . 3.4 ESTADIAMENTO O câncer de ovário é uma doença estadiada cirurgicamente. A avaliação cirúrgica adequada requer uma inspeção completa do peritônio e da cavidade abdominal e seus conteúdos, bem como a avaliação dos espaços retroperitoneais e de linfonodos13 . Atualmente, não existe método diagnóstico não invasivo que substitua o estadiamento cirúrgico12 . O estadiamento é determinado pelas classificações internacionais FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d’Óbstétrique), AJCC (American Joint Committee on Cancer) e UICC (União Internacional Contra o Câncer)26 , 27 , 28 . Estádio I (EC I) O tumor é limitado ao(s) ovário(s). IA: Tumor limitado a um ovário, cápsula intacta, ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal. IB: Tumor limitado aos dois ovários, cápsulas intactas, ausência de tumor nas superfícies ovarianas. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal. IC: Tumor limitado a um ou aos dois ovários associado a qualquer das seguintes características: ruptura de cápsula, presença de tumor na(s) superfície(s) ovariana(s), presença de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal. Obs.: A presença de ascite não afeta o estadiamento, exceto se houver células malignas. Estádio II (EC II) O tumor acomete um ou ambos os ovários e há extensão para a pelve. IIA: Tumor com extensão ou implantes no útero ou nas tubas uterinas. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal. IIB: Tumor com extensão para ou implantes em outros tecidos pélvicos. Ausência de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal. IIC: Tumor nos estágios IIA ou IIB. Presença de células malignas no líquido de ascite ou no lavado peritoneal. Estádio III (EC III) O tumor acomete um ou os dois ovários com implantes peritoneais microscópicos confirmados fora da pelve. Metástases na superfície hepática significam EC III. Tumor limitado à pelve verdadeira, mas com extensão maligna histologicamente documentada para intestino delgado ou omento. IIIA: Metástases peritoneais microscópicas além da pelve (sem tumor macroscópico). IIIB: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve com até 2 cm de diâmetro. IIIC: Metástases peritoneais além da pelve com mais de 2 cm de diâmetro ou metástases em linfonodos regionais. Estádio IV (EC IV) O tumor acomete um ou ambos os ovários e apresenta metástases à distância. Se houver derrame pleural, deve ser documentada a presença de células malignas para confirmar tratar-se de EC IV. Metástase(s) no parênquima hepático determina(m) EC IV. Grau de diferenciação tumoral (escore baseado na avaliação microscópica tumoral) 27,28 Além do estádio, a definição do grau de diferenciação tumoral ao exame histopatológico também é determinante da terapêutica a se adotar. Os graus de diferenciação subdividem-se em: Gx: O grau de diferenciação não pode ser avaliado G1: Tumor bem diferenciado (baixo grau) G2: Tumor moderadamente diferenciado (grau intermediário) G3: Tumor pouco diferenciado (alto grau) G4: Tumor indiferenciado (alto grau). 4 OPÇÕES TERAPÊUTICAS O tratamento do câncer de ovário pode apresentar potencial curativo ou paliativo, dependendo do estádio da neoplasia e da diferenciação tumoral. Nos casos de potencial curativo, com doença potencialmente ressecável, a interação multidisciplinar com envolvimento do cirurgião e do oncologista clínico é de extrema importância, pois o tratamento pode envolver a indicação de quimioterapia prévia ou adjuvante à intervenção cirúrgica. 4.1 CIRURGIA Todas as mulheres com suspeita de câncer epitelial invasivo de ovário devem ser avaliadas por um cirurgião ginecologista ou cirurgião oncológico antes do início da terapia para determinar quais as pacientes são candidatas à cirurgia citorredutora primária. Nas pacientes com estádios IA e IB (G1 ou G2), é recomendado o tratamento cirúrgico isolado. Para as pacientes em idade fértil que desejam gestar e apresentam tumores bem diferenciados, a salpingo-ooforectomia unilateral pode ser considerada uma opção devido ao baixo índice de recidiva20 . Nos demais casos, procede-se à histerectomia abdominal total com salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia, avaliação e biópsia do peritônio diafragmático, goteiras parietocólicas, peritônio pélvico, amostragem ou linfadenectomia pélvica e de para-aórticos, além de lavado peritoneal para pesquisa de células malignas. Para pacientes com neoplasia de histologia mucinosa, indica-se apendicectomia e investigação do trato gastrointestinal (endoscopia e colonoscopia) com o intuito de verificar se a lesão ovariana não é uma metástase do trato gastrointestinal29 . A conduta em relação à linfadenectomia intra-abdominal ainda é muito heterogênea. Inexistem evidências de nível um sobre o papel da linfadenectomia pélvica e para-aórtica sistemática em pacientes com câncer de ovário avançado com ressecção macroscópica completa de linfonodos clinicamente negativos. Recentemente, Harter et al. publicaram ensaio clínico prospectivo e randomizado demostrando que a linfadenectomia completa intra-abdominal sistêmica em pacientes com câncer de ovário avançado não melhora a SG nem a SLP. Esse estudo indica que a linfadenectomia sistemática de linfonodos clinicamente negativos deveria ser omitida para reduzir a morbimortalidade pós-operatória30 . Cerca de 75% das mulheres são diagnosticadas com doença de estágio avançado, estágio IIIC ou IV31 . O tratamento com cirurgia citorredutora primária seguido de quimioterapia - ou mesmo quimioterapia pré-operatória (prévia ou neoadjuvante) - tem sido a conduta para essas mulheres32 . A cirurgia citorredutora ótima compreende a ressecção completa de todas as lesões visíveis ou de no máximo de 1 cm32 . Está bem consolidado na literatura que o tumor residual ainda é o preditor mais importante da SG14,32 . A citorredução é uma cirurgia complexa, com riscos e complicações associadas ao procedimento. Estudos demonstraram que as mulheres com câncer de ovário que são tratadas por um cirurgião oncológico são mais propensas a passar por um bom estadiamento e uma cirurgia citorredutora adequada em comparação àquelas atendidas por ginecologistas e cirurgiões gerais, além de apresentar uma sobrevida maior6,20 . A revisão sistemática (RS) da Cochrane avaliou a efetividade de salpingo-ooferectomia redutora de risco (SORR) versus vigilância em mulheres portadoras de mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 sem neoplasia, atual ou prévia, de ovário, de tuba uterina ou de mama. Uma meta-análise de nove estudos de coorte, com qualidade de evidência muito baixa segundo a avaliação pela metodologia GRADE, incluindo 7.927 mulheres, detectou redução da mortalidade total (2.548 pacientes; HR 0,32; IC 95% 0,19 a 0,54) e – em portadoras de mutação do gene BRCA1, mas não do BRCA2 – redução da mortalidade por adenocarcinoma seroso de alto grau (HR 0,10; IC 95% 0,02 a 0,41), favorecendo a SORR. Nenhum estudo primário incluído avaliou efeitos adversos da SORR. Os autores concluem que as evidências de benefício da SORR devem ser interpretadas com cautela devido ao elevado risco de vieses dos estudos primários33 . Obtenção do diagnóstico anátomo-patológico O diagnóstico patológico deve ser obtido antes do início do tratamento para confirmar a existência de uma doença maligna, identificar o local de origem e planejar o tratamento adequado. Assim, as pacientes devem ter uma avaliação histológica ou citológica para confirmar o diagnóstico de tumor primário invasivo de ovário ou de tuba uterina ou de câncer peritoneal primário e excluir outras causas primárias antes de receber o tratamento6 . Quando nem a cirurgia inicial nem um exame laparoscópico podem ser realizados devido às condições clínicas da paciente ou por extensão tumoral maciça, a obtenção diagnóstica em exame citológico do líquido peritoneal deve ser realizada para comprovação diagnóstica de malignidade14,20 . Cirurgia de second look A cirurgia de second look seria realizada após o término da quimioterapia adjuvante para avaliação da resposta tumoral e ressecção de possíveis lesões residuais. Todavia, este tratamento não acrescenta resultados positivos à sobrevida, estando de modo geral contraindicado 6 . Cirurgia secundária (debulking ou citorredução de intervalo) Nos tumores em estádios avançados, nem sempre é possível uma cirurgia primária citorredutora ótima, e alguns centros procedem a uma cirurgia sub-ótima. Nesses casos, existe um fundamento teórico para uma segunda intervenção cirúrgica, no intervalo da quimioterapia, com o intuito de ressecção máxima. Contudo, os resultados dessa conduta em estudos randomizados são conflitantes34,35,36,37 . Uma RS avaliou os três principais estudos randomizados com um total de 781 pacientes tratadas com cirurgia subótima primária, três ciclos de quimioterapia seguidos de cirurgia de citorredução e mais três ciclos de quimioterapia, ou tratadas com cirurgia primária e quimioterapia por seis ciclos. Não foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa para sobrevida (HR 0,80, IC 95%, 0,61 - 1,06). Entretanto, a análise de subgrupo realizada em dois dos estudos, nos quais a cirurgia primária não foi realizada por cirurgiões oncológicos ou foi menos extensa, mostrou benefício para a cirurgia citorredutora secundária (HR 0,68, IC 95%, 0,53 - 0,87). A conclusão dos autores foi que a heterogeneidade dos resultados impede uma recomendação definitiva e que a escolha entre cirurgia primária extensa ou quimioterapia prévia seguida de cirurgia de citorredução deve considerar o caso específico da paciente e a disponibilidade de cirurgiões altamente treinados38 . Uma nova RS, publicada em 2018, chegou a conclusão semelhante39 . 4.2 QUIMIOTERAPIA O tratamento padrão de primeira linha do câncer de ovário avançado tem sido seis ciclos de carboplatina e paclitaxel. Esse tratamento evoluiu na última década, e vários grandes estudos de fase III demonstraram atividade na doença com alternativas de tratamento. O advento da associação da quimioterapia intraperitoneal, o uso de quimioterapia em dose densa e a adição de outros fármacos, como bevacizumabe, em pacientes com doença avançada são opções terapêuticas que podem ser consideradas6,20,23 . Quimioterapia prévia (neoadjuvante) Nos casos em que não é possível proceder-se a uma cirurgia primária completa, seja pela condição clínica da paciente limitante, seja pela presença de ascite volumosa ou em razão de extensão tumoral maciça, indica-se a quimioterapia neoadjuvante à base de taxano (paclitaxel) e composto de platina (cisplatina ou carboplatina) por três a seis ciclos, seguidos de cirurgia para citorredução máxima e, após, de quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema, no caso de resposta à quimioterapia neoadjuvante. Ou seja, o número mínimo total é de seis ciclos de quimioterapia prévia e adjuvante no caso de resposta tumoral ao esquema quimioterápico empregado na neoadjuvância40,41,42 . Estudos randomizados compararam o esquema convencional de carboplatina e paclitaxel a cada três semanas versus paclitaxel em dose densa, ou seja, carboplatina no D1 e paclitaxel semanal (D1, D8, D15) a cada três semanas, demonstrando benefícios significativos em termos de SLP e SG43,44 . No entanto, esses esquemas foram administrados na sua maioria na adjuvância ou associados ao bevacizumabe, podendo ser extrapolados para a quimioterapia neoadjuvante. O uso do bevacizumabe como primeira linha de tratamento da doença avançada (antes ou depois da cirurgia) parece ser bem tolerado conforme RS recente45 . Quimioterapia neoadjuvante versus citorredução primária A avaliação inicial das pacientes com câncer epitelial invasivo de ovário em estágio IIIC ou IV deve ser realizada por especialista experiente. Este deve determinar se a paciente tem indicação para submeter-se à citorredução primaria ótima ou se deverá se submeter à quimioterapia neoadjuvante para redução das lesões, proporcionando a possibilidade de uma citorredução ótima. Um estudo multicêntrico e uma meta-análise avaliaram achados clínicos associados à citorredução sub-ótima que foram as seguintes: idade > 60 anos, CA-125 > 500 U/ml, Estado Físico da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) de 3 ou 4, baixos valores de albumina (< 3,5 g/dl), EC IV e diagnóstico recente de tromboembolismo vascular20,46 . Os preditores radiológicos de citorredução sub-ótima foram os linfonodos retroperitoneais acima do hilo renal (incluindo supradiafragmáticos) > 1 cm, aderências ou espessamentos do intestino delgado, lesões mesentéricas > 1 cm, lesões na raiz da artéria mesentérica superior > 1 cm, lesões perisplênicas > 1 cm47 . As evidências reforçam que as pacientes que apresentam evidência de doença disseminada para pulmões ou mediastino, metástases hepáticas parenquimatosas não ressecáveis ou linfonodos periportais volumosos são mais bem tratadas com quimioterapia neoadjuvante, pois existe baixa probabilidade de haver uma citorredução de lesões < 1 cm (idealmente sem doença visível) devido à distribuição da doença20,47 . Em meta-análise de 4 estudos clínicos randomizados (ECR) que incluíram mulheres estadiadas como FIGO III ou IV, a quimioterapia neoadjuvante foi superior à citorredução primária, alcançando taxas mais elevadas de citorredução completa (RR: 1,95 [95% IC, 1,33 a 2,87]; p = 0,0006; I 2 = 77%) e citorredução ótima (RR: 1,61 [IC95%, 1,05 a 2,47], p = 0,01, I 2 = 96%). Contudo, a taxa de doença residual (0 cm a 1 cm) foi semelhante entre os dois grupos (p = 0,49)48 . Para as mulheres elegíveis para a citorredução primária, este é o tratamento de escolha, associado à quimioterapia adjuvante. Um estudo clínico randomizado (ECR) de fase III e uma meta-análise demonstram que a quimioterapia antes da cirurgia não é inferior à citorredução primária em relação à SLP e SG. No entanto, a prática atual é de reservar a neoadjuvância apenas a pacientes não candidatas a citorredução primária23,49 . A cirurgia primária pode oferecer uma sobrevida superior em pacientes selecionadas. A análise de subgrupo do estudo randomizado de Vergote et al. do EORTC demostrou que os pacientes com neoplasia em estádio IIIC e lesões metastáticas menores de 45 mm tiveram maior sobrevida com a citorredução primária comparada à quimioterapia neoadjuvante40 . A Sociedade de Ginecologia Oncológica e a Sociedade Americana de Oncologia Clínica esquematicamente recomendam que as pacientes com alto perfil de risco perioperatório ou com uma baixa probabilidade de se conseguir uma citorredução ótima devem receber quimioterapia neoadjuvante. Para as mulheres que são aptas para a cirurgia de citorredução primária e com doença potencialmente ressecável recomenda-se a quimioterapia neoadjuvante ou a cirurgia citorredutora primária. No entanto, esta é preferível se houver uma probabilidade alta de se conseguir uma citorredução da doença < 1 cm ou idealmente sem doença visível com uma morbidade aceitável20 . Além disso, o tratamento deve ser adaptado à paciente e deve levar em consideração as suas vontade, idade e capacidade funcional (performance status) e o tipo histoátológico e estadiamento da neoplasia39 . Quimioterapia adjuvante O papel da quimioterapia adjuvante baseada em composto de platina associada a taxano (carboplatina + paclitaxel) para pacientes com câncer de ovário em estágios iniciais de alto risco ou avançados após a cirurgia de citorredução está bem consolidado na literatura50,51 . A combinação terapêutica de dose densa (carboplatina AUC 6 no D1 e paclitaxel 80 mg/m², nos D1, D8 e D15) não foi estudada em pacientes com neoplasia em estádio I 43,50 . Nos demais estádios, pode-se usar o esquema de dose densa. Acredita-se que um maior número de infusões e uma maior duração da exposição ao paclitaxel com um esquema de dose densa aumentam a perfusão de medicamentos intratumorais e inibem a angiogênese. Esses achados estão embasados principalmente no estudo japonês de fase III, que contou com 637 pacientes em estádios II a IV e comparou o esquema estabelecido a cada três semanas, por seis ciclos, com carboplatina AUC 6 no D1 associada a paclitaxel 80 mg/m² nos D1, D8 e D15, repetidos a cada três semanas, também por seis ciclos. Os resultados mostraram aumento significativo na SLP (28,2 versus 17,5 meses; HR=0,76 IC 95%,0,62-0,91; p=0,0037) e SG (100,5 versus 62,2 meses; HR=0,79 HR 0,79, IC 95% 0,63-0,99; p=0,039). Não foi observado benefício de SG com o esquema de dose densa em pacientes com os tipos histológicos mucinosos ou de células claras. A toxicidade hematológica foi maior com o esquema semanal43 . Um estudo randomizado com 692 pacientes comparou o esquema estabelecido a cada três semanas por seis ciclos, em que 84% das pacientes receberam bevacizumabe associado à carboplatina e paclitaxel. Nas pacientes que não receberam bevacizumabe, o paclitaxel semanal foi associado à mediana de SLP, que foi 3,9 meses mais que a observada com paclitaxel administrado a cada três semanas (14,2 contra 10,3 meses). No entanto, entre os pacientes que receberam bevacizumabe, o paclitaxel semanal não prolongou significativamente a SLP, em comparação com o paclitaxel administrado a cada três semanas (14,9 meses e 14,7 meses, respectivamente). Nesse estudo também houve maior toxicidade hematológica com a dose densa, como anemia, neuropatia e neutropenia44 . A adição de um terceiro fármaco ao esquema de composto de platina e taxano não parece apresentar benefícios, além de aumentar a incidência de eventos adversos. O uso de gencitabina, por exemplo, além de acrescentar toxicidade ao esquema, demonstrou redução no tempo de SLP51 . A associação de interferona (alfa ou gama) à quimioterapia pós-operatória também não se mostrou superior à quimioterapia isoladamente em termos de SG e SLP, conforme resultado de meta-análise de ensaios clínicos52 . Quimioterapia intraperitoneal associada à citorredução A carcinomatose peritoneal representa uma forma devastadora de progressão do câncer de ovário com um mau prognóstico53 . Ao se fazer o diagnóstico, dois terços das pacientes com câncer de ovário já desenvolveram carcinomatose peritoneal e mais de um terço já se apresenta com ascite. A gênese dessa entidade clínica pode ser explicada por vários modelos biológicos. Quando os tumores grandes são reduzidos, as células tumorais residuais tornam-se mais sensíveis à quimioterapia e são estimuladas a voltar à fase proliferativa do ciclo celular, tornando-se mais ativas e suscetíveis ao efeito citotóxico da terapia antiblástica53,54,55 . Alguns quimioterápicos que atuam na terapia sistêmica do câncer de ovário podem ser considerados para administração intraperitoneal. O efeito sinérgico com o calor é devido ao fato de o aumento da temperatura poder aumentar a capacidade de resposta das células tumorais aos agentes citotóxicos. A cisplatina, a doxorubicina, a oxaliplatina e a mitomicina C foram mais utilizadas. O paclitaxel e o docetaxel também demonstraram eficácia devido à farmacocinética favorável. Estudos demonstram que, em comparação ao plasma, as concentrações máximas de paclitaxel na cavidade peritoneal excedem as concentrações plasmáticas em 1.000 vezes, e a cisplatina, 12 vezes56 , possibilitando assim um efeito antineoplásico máximo, diminuindo a resistência à quimioterapia ao atingir maiores concentrações intracelulares com toxicidade sistêmica mínima53,57 . Pacientes com doença primária ou recorrente após cirurgia citorredutora completa, sem doença macroscópica, podem se beneficiar da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). Uma meta-análise de estudos comparativos recente demonstrou que a HIPEC, associada à cirurgia citorredutora completa e à quimioterapia endovenosa, resultou em uma sobrevida significativamente maior em um ano em comparação com a cirurgia citorredutora completa associada à quimioterapia endovenosa (OR 3,76, IC 95%, 1,81-7,82)58 . As evidências disponíveis sugerem que a quimioterapia intraperitoneal adjuvante aumenta a SG em pacientes com citorredução ótima; no entanto, devido à toxicidade significativa do esquema, associada à baixa experiência da maioria dos centros com seu uso, esse tratamento tornou-se menos disseminado59 . A HIPEC associada à citorredução de intervalo pode ser uma opção para pacientes estadiadas como FIGO IIIC e IV, desde que realizada em centros especializados que tenham expertise nessa técnica60 . No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM), em seu Parecer no 6/2017, em resposta à demanda apresentada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/), reconheceu a HIPEC como procedimento terapêutico de tumores mucinosos do apêndice cecal, do pseudomixoma peritoneal e do mesotelioma peritoneal. Este procedimento, em 2018, foi demandado pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO) para avaliação pela CONITEC. 4.3 RECIDIVA TUMORAL A escolha do tratamento na recidiva depende basicamente da resposta ao tratamento prévio. Classificam-se as pacientes em sensíveis, resistentes ou refratárias à quimioterapia com composto de platina de acordo com o intervalo livre de progressão: se a recidiva ocorrer em seis meses ou mais, as pacientes são consideradas sensíveis; se ocorrer em menos de seis meses, resistentes; e se não houver resposta ou se houver progressão tumoral durante a quimioterapia, refratárias. A resistência ao tratamento prévio com composto de platina é um importante fator prognóstico e preditivo6 . Cirurgia de resgate na recidiva tumoral A resposta ao tratamento com cirurgia citorredutora associada à quimioterapia adjuvante à base de composto de platina costuma ser muito satisfatória. No entanto, as taxas de recidiva ainda são bastante elevadas61 . Até o momento, entretanto, a cirurgia em câncer de ovário recorrente não foi definida por evidência de nível 1. As taxas de complicações perioperatórias e de mortalidade dos procedimentos cirúrgicos secundários para câncer epitelial de ovário são relativamente altas, e a seleção cuidadosa de pacientes é extremamente relevante. Nos últimos anos, numerosos estudos relataram que o tratamento cirúrgico do câncer epitelial de ovário recorrente pode prolongar significativamente a sobrevida. Alguns critérios de seleção para cirurgia secundária devem ser considerados, como um intervalo maior que 12 meses entre o final do primeiro tratamento até a recorrência, uma boa resposta à quimioterapia anterior, a possibilidade de ressecção completa do tumor, boas condições gerais e, principalmente, as pacientes serem jovens62 , 63 . Um estudo recente de fase III controlado e randomizado foi apresentado em um encontro da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) em 2017 e avaliou o impacto da cirurgia de citorredução secundária em câncer de ovário recorrente. Foram randomizadas 407 pacientes, das quais a grande maioria estava sem uso de composto de platina por pelo menos um ano. A ressecção completa foi alcançada em 67% dos casos; A SLP foi de 19,6 meses no grupo de pacientes que receberam a citorredução secundária, comparada a 14 meses nas pacientes em que não se conseguiu proceder-se à cirurgia (p 6 meses) O início do tratamento das pacientes com neoplasia de ovário com recidiva tumoral baseia-se na recidiva clínica, quando a paciente apresentar sintomas ou quando houver progressão radiológica da doença. Não há indicação de início do tratamento quando há apenas elevações do CA-1256 . Em estudo com 1.442 pacientes com neoplasia epitelial de ovário após remissão completa posterior à quimioterapia, foram randomizadas mulheres para tratamento precoce com apenas elevação do CA-125, com resultados comparados ao tratamento tardio, nos casos em que este foi clinicamente indicado. Não houve diferença em SG entre os dois grupos, e as pacientes que receberam o tratamento precoce tiveram pior qualidade de vida64 . Na doença recorrente sensível a composto de platina, a citorredução secundária, quando indicada, deve ser seguida de nova quimioterapia com esse quimioterápico. Estudos sugerem que, quanto mais distante do tratamento inicial, isto é, quanto maior o intervalo livre do composto de platina, maior a taxa de resposta com a reintrodução desse quimioterápico. As opções de quimioterapia são [carboplatina e paclitaxel] ou [gencitabina] ou [carboplatina e doxorrubicina lipossomal peguilada]. A RS da Cochrane avaliou a eficácia da doxorrubicina lipossomal peguilada em pacientes com câncer de ovário recorrente. Os estudos que avaliaram a associação da doxorrubicina lipossomal peguilada/carboplatina vs. paclitaxel/carboplatina (dois ECR) em pacientes sensíveis a composto de platina não demonstraram benefício significativo na SG, somente na SLP (1.164 pacientes, HR 0,85, IC95% 0,74 – 0,97; I² = 7%; p = 0,01). A doxorrubicina lipossomal peguilada/carboplatina foi associada com significativamente mais anemia e trombocitopenia do que o paclitaxel/carboplatina, enquanto o paclitaxel/carboplatina foi associado com mais alopecia, neuropatias, reações de hipersensibilidade e artralgias/mialgias65 . Vários estudos têm analisado, ainda, o papel dos antiangiogênicos na recidiva tumoral. Carboplatina com paclitaxel ou gencitabina associado ao bevacizumabe, seguido de bevacizumabe de manutenção como monoterapia até progressão de doença ou toxicidade podem ser alternativas. Inúmeras meta-análises mostraram aumento da SLP com a associação do bevacizumabe, porém nem todos os trabalhos mostraram aumento da SG66,67,68 . Outras classes de medicamentos estão sendo estudadas. Os inibidores da enzima poli-ADP-ribose polimerase [PARP – Poly (ADP-ribose) polymerase] possuem atividade em pacientes com câncer de ovário, principalmente naquelas com mutação em BRCA 1 e 2. O olaparibe está indicado e aprovado para uso no Brasil em mulheres com adenocarcinoma seroso de alto grau de ovário, tuba uterina ou peritônio que sejam portadoras de mutações germinativas ou somáticas nos genes BRCA1 e BRCA269 . O agente olaparibe prolongou a SLP quando associado à terapia convencional e como tratamento de manutenção em mulheres com câncer de ovário recorrente e sensíveis a composto de platina (HR 0,42, IC95% 0,29 - 0,60, n=426, dois estudos), mas sem benefício na SG (HR 1,05, IC95% 0,79 – 1,39; n=426; dois estudos). A terapia foi associada a uma maior incidência de eventos adversos em graus 3/4 durante a fase de manutenção do tratamento, mas, de modo geral, apresenta um perfil de tolerabilidade aceitável. No entanto, mais estudos são necessários para avaliação da sua efetividade na prática clínica70 . Estudos com outros análogos, ainda indisponíveis no Brasil, apresentam benefício em SLP. Em um estudo utilizando o análogo rucaparibe em pacientes com carcinoma de ovário de alto grau, sensível a composto de platina e recidivado, os efeitos antitumorais foram analisados de acordo com a presença ou não de mutações de BRCA e na presença ou não de perdas ou duplicações de regiões cromossômicas (LOH – loss of heterozygosity). A mediana de SLP foi significativamente superior nos indivíduos com BRCA mutado, 12,8 meses, e com alto LOH, 5,7 meses. Os resultados sugerem que pacientes com BRCA selvagem, mas na presença de alto LOH, possam ter benefício com essa conduta71 . O niraparibe apresentou mediana da duração de SLP significativamente superior, quando comparado a placebo, como manutenção em pacientes com tumores sensíveis a composto de platina na situação de doença recorrente, independentemente da presença ou não de mutações em BRCA ou de status de deficiência de recombinação homóloga, com efeitos adversos moderados sobre a medula óssea72 . Doença refratária ou resistente a composto de platina Apesar de verificar-se uma melhora significativa na terapia primária para a neoplasia de ovário com a cirurgia citorredutora e quimioterapia, pode haver um acelerado desenvolvimento de resistência ao tratamento, e as taxas de recorrência ainda são muito frequentes. Cerca de 80% das pacientes com câncer epitelial avançado de ovário recaem durante ou após a quimioterapia adjuvante com taxano/composto de platina. Desses pacientes, um quarto é resistente ao composto de platina, embora todos os pacientes com doença recorrente cedo ou tarde desenvolvam resistência ao medicamento63,73 . Para os pacientes resistentes ou refratários a composto de platina, não há uma terapia padrão. A terapia com agente único é semelhante à poliquimioterapia em termos de SLP, embora o principal objetivo nessa fase seja manter a qualidade de vida. Os esquemas poliquimioterápicos aumentam toxicidade sem benefícios claros. Portanto, não é recomendada nenhuma sequência de agentes quimioterápicos individuais65,74,75 . Enquanto nenhum tratamento padrão de segunda linha se destaca como superior em termos de segurança ou eficácia, as opções de quimioterapia são monoterapia com bevacizumabe, docetaxel, doxorrubicina lipossomal peguilada, topotecano, gencitabina, etoposido, vinorelbina ou ifosfamida76 . As taxas globais de resposta variam de 10% a 35% em estudos de fase II com respostas relativamente curtas, menores de oito meses6 . O estudo Aurelia randomizou 361 pacientes resistentes a composto de platina para avaliar a adição de bevacizumabe à monoquimioterapia por critérios do investigador, sendo possível o uso de paclitaxel semanal, topotecano e doxorubicina lipossomal peguilada. Esse estudo demonstrou um aumento de SLP favorecendo a combinação com bevacizumabe, com mediana de SLP de 6,7 vs. 3,4 meses ([HR] 0,48, IC 95% 0,38-0,60). Tal benefício foi demonstrado em todos esquemas quimioterápicos. Todavia, não foi possível demonstrar benefício em SG77 . Terapia endócrina A terapia endócrina é uma opção em pacientes com doença em progressão e oligossintomáticas. Estudos observacionais com tamoxifeno demonstraram a atividade do medicamento, e uma revisão publicada na Cochrane mostrou resposta objetiva em 10% dos casos. Um estudo randomizado comparando tamoxifeno com quimioterapia na condição supracitada também demonstrou a atividade da hormonioterapia, cujo SLP foi menor, porém sem diferença em SG e com menor toxicidade relacionada. Estudos menores também já demonstraram atividade de inibidores de aromatase78,79,80,81 . Tratamento de manutenção ou consolidação Devido à alta taxa de recidiva do carcinoma ovariano, foram avaliadas condutas de manutenção de tratamento, com a finalidade de observar potenciais mudanças na evolução da doença. O uso de seis ciclos extras de paclitaxel em casos de pacientes em remissão clínica após quimioterapia com composto de platina e paclitaxel não demonstrou aumento na SLP ou na SG em pacientes tratadas de neoplasia em estádio EC IIB a IV76,82 . Já a manutenção com 12 ciclos demonstrou aumento na SLP (22 meses vs 14 meses), mas não na SG83 . Em metaanálise de ensaios clínicos para avaliação da manutenção ou consolidação, foi observada uma vantagem marginal na SG (HR 0,84, 95% IC, 0,84-0,99, p = 0,4). A suposição teórica é que nenhum estudo pode detectar esta diferença individualmente, e a conclusão geral até o momento é que a vantagem possivelmente não se justifique perante a toxicidade e os custos relacionados ao tratamento de manutenção ou consolidação84 . A revisão da Cochrane com oito ECR concluiu que não há evidência de benefício do uso de quimioterapia de manutenção comparado com a observação vigilante85 . 5 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO 5.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA Após o término do tratamento primário para o câncer epitelial de ovário, é de interesse avaliar se houve resposta completa por meio de exames de imagem e verificar os níveis de CA-125. A ressonância magnética mostrou-se superior à tomografia computadorizada, devido à maior acurácia em mostrar lesões de menores dimensões6,20 . Segundo resultado de um ECR, não parece haver benefício de quimioterapia imediata, isto é, antes do desenvolvimento de sintomas ou de evidência de progressão radiológica da neoplasia em mulheres com remissão confirmada da doença que permanecem assintomáticas após cirurgia associada à quimioterapia de primeira linha, mas que apresentam elevação dos níveis séricos de CA-12586 . Outro biomarcador sérico, o HE4, teve seu valor prognóstico avaliado isoladamente ou em associação com CA-125 em múltiplas séries de casos com amostras pequenas. O HE4 sérico parece ser um teste mais sensível que o CA-125 para a detecção precoce de recidiva tumoral; todavia, mais estudos são necessários 87 . Historicamente, as cirurgias de second look foram utilizadas para avaliar a resposta da doença ao tratamento primário. No entanto, esse procedimento não é mais rotina e é raramente utilizado devido a achados negativos, como taxas de recorrência que variam de 35% a 50% e nenhum benefício em SG1 . 5.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO Durante a quimioterapia, a cada ciclo a paciente deve ser avaliada com relação a sintomas e sinais clínicos de toxicidade e ser submetida a exames laboratoriais (hemograma, plaquetometria e dosagem sérica de creatinina). A quimioterapia adjuvante consiste em um total de seis ciclos. Quando utilizada quimioterapia prévia, o esquema mais empregado é o de três ciclos antes da cirurgia e três ciclos após. O tratamento paliativo é realizado de acordo com a resposta objetiva e com o benefício clínico obtido, devendo ser interrompido na vigência de progressão da doença. A progressão da doença é definida por meio de exames de imagem (tomografia computadorizada, radiografia ou ecografia, de acordo com o exame de primeira avaliação das lesões), quando houver aumento de 25% no tamanho de pelo menos uma lesão – no caso de existirem lesões mensuráveis para avaliação por exames de imagem –, surgimento de nova(s) lesão(ões) de caráter neoplásico ou aumento ou surgimento de ascite maligna. Nesse caso, outra opção terapêutica deve ser indicada, tal como mudança do esquema quimioterápico ou cuidados paliativos, no caso de pacientes com doença resistente e toxicidade elevada e com pobre performance status. Os exames de reavaliação devem ser realizados no período de três a quatro ciclos de quimioterapia, ou quando houver sintomas ou sinais clínicos de progressão que possam indicar necessidade de mudança de tratamento. 6 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO Apesar de se obter uma resposta clínica completa, as taxas de recorrência permanecem altas para o câncer de ovário, ocorrendo em torno de 25% dos pacientes com doença em estágio inicial e 80% daquelas com doença avançada. Embora as pacientes com câncer de ovário recorrente raramente sejam curadas, elas podem ter respostas significativas aos tratamentos de resgate88 . O papel da vigilância nessa neoplasia é fornecer práticas clínicas que devem ser direcionadas para a detecção de recorrências que possam ser tratadas, com intuito paliativo, curativo ou de controle. O acompanhamento das pacientes com câncer de ovário, após término do tratamento, pode seguir as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para câncer epitelial de ovário89 . Recomendam-se visitas de acompanhamento a cada dois a quatro meses nos primeiros dois anos, seguidas de intervalos de seis meses nos três anos seguintes. Em cada visita, são recomendados o exame físico e a identificação dos níveis de CA-125. Exames de imagem como tomografia computadorizada devem ser solicitadas apenas se indicados clinicamente. Aproximadamente 80% dos tumores epiteliais terão um nível elevado de CA-125 no momento do diagnóstico52 . Por esse motivo, os níveis de CA-125 correlacionam-se com o estado da doença na maioria dos casos e são frequentemente elevados de dois a cinco meses antes da detecção clínica da recaída88,89 . A tomografia computadorizada pode não ter a capacidade de detectar um pequeno volume de doença. O uso de ressonância magnética também foi avaliado por seu papel na vigilância do câncer de ovário e demonstrou melhores taxas de detecção de doença nos estados mais precoces. No entanto, essa modalidade ainda apresenta limitações devido ao seu alto custo89 . A PET-CT não é usado como parte da vigilância de rotina para mulheres tratadas com câncer epitelial de ovário. Por outro lado, ela pode ser útil na avaliação de um CA-125 crescente para analisar uma extensão da doença, antecipando uma discussão sobre o papel da cirurgia e o tempo de tratamento. Porém, a PET-CT é ligeiramente mais sensível do que a tomografia computadorizada para a detecção da doença recorrente. Estudos demonstraram que a PET-CT pode alterar o tratamento em aproximadamente 60% dos pacientes com doença recorrente e diversos estudos recomendam a PET-CT antes da citorredução secundária88,90 . Recorda-se que esse uso não foi recomendado pela CONITEC. 7 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR Pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna epitelial de ovário ou de tuba uterina (trompa de Falópio) devem ser atendidas em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar acompanhamento. Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle de efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados. A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e a garantia do atendimento das pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Entre tais açõesincluem-se a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES), a autorização prévia dos procedimentos, o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos) e a verificação dos percentuais da frequência dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda e segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotados no hospital, a regulação do acesso assistencial, a qualidade da autorização, a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses), a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod), a compatibilidade da cobrança com os serviços executados, a abrangência e a integralidade assistenciais e o grau de satisfação dos doentes. O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. A exceção é feita ao mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo; do nilotinibe e do dasatinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônca; do rituximabe para a poliquimioterapia do linfoma folifcular e do linfoma difuso de grandes células B; e do trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama, que são adquiridos pelo Minsitério da Saúde e fornecido aos hospitais habilitados em oncologia no SUS, por meio das secretarias estaduais de saúde. Os procedimentos quimioterápicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (“Tabela do SUS”) não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais as terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento de medicamento antineoplásico é do hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. Os procedimentos da Tabela do SUS para a quimioterapia de neoplasia maligna epitelial de ovário e da tuba uterina são os seguintes: Quimioterapia paliativa – adulto 03.04.02.027-3 - Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) – 1 a linha. 03.04.02.028-1 - Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) – 2 a linha. Quimioterapia prévia (neoadjuvante ou citorredutora) – adulto 03.04.04.014-2 – Quimioterapia Prévia de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (estádio III ou IV) – 1 a linha. 03.04.04.013-4 – Quimioterapia Prévia de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (estádio III ou IV) – 2 a linha. Quimioterapia adjuvante (profilática) – adulto 03.04.05.020-2 – Quimioterapia Adjuvante de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (em estádio IA ou IB com grau G3 ou G4/estádio IC ou II/estádio III ou estádio IV sem doença residual pós-operatória). Há ainda o procedimento 03.04.08.006-3 - Quimioterapia Intracavitária, sem especificação de finalidade