Citorredução de intervalo no carcinoma avançado do ovário: experiência da Santa Casa de São Paulo

Interval cytoreduction in advanced ovarian cancer: Santa Casa São Paulo experience

Renato de Lima Rozenowicz, ACBC-SP[1]; Roberto Euzébio dos Santos[2]; Fabio Francisco Oliveira Rodrigues, TCBC-SP[1]; Ricardo da Fonseca Nadais[4]; Adriana Bitencourt Campaner[5]; Tsutomu Aoki[6]

R E S U M O

Objetivo: Analisar a citorredução de intervalo em pacientes com carcinoma avançado do ovário. **Métodos:** Estudo prospectivo com 25 pacientes portadoras de carcinoma avançado do ovário (IIIC ou IV) submetidas à citorredução de intervalo. Os critérios de irresecabilidade foram baseados nos do Instituto *Gustave-Rousy*. Após quimioterapia de indução e reabordagem avaliamos as taxas de cirurgia ótima e a morbi-mortalidade do procedimento além da sobrevida global em dois anos. **Resultados:** Foi possível citorreduçao ótima em 17 pacientes (68%) com morbidade de 8% e mortalidade de 4%. A sobrevida global em dois anos foi de 68%. **Conclusão:** A citorredução de intervalo constitui alternativa terapêutica no carcinoma avançado do ovário possibilitando oportunidade de citoredução ótima a pacientes outrora portadoras de doença irressecável, com morbi-mortalidade aceitável.

Descritores: Neoplasias Ovarianas. Estadiamento de neoplasia. Análise de sobrevida. Feminino.

INTRODUÇÃO

O câncer do ovário apresenta a maior taxa de letalidade entre os tumores ginecológicos; no Brasil estima-se cerca de 3500 casos novos/ano com 2000 óbitos/ano[1].

Até o momento não se dispõe de métodos de rastreamento eficazes para a detecção precoce dessa neoplasia, sendo apenas 25% dos casos diagnosticados nos estádios iniciais. Apesar dos grandes avanços no tratamento quimioterápico e cirúrgico, a sobrevida para o carcinoma de ovário tem permanecido estável nas últimas décadas, com sobrevida global em cinco anos de 30%[2].

Desde o trabalho pioneiro de Griffiths, em 1975, até os dias atuais, numerosos estudos comprovam que a citorredução primária ótima, ou seja, tumor residual menor que 1cm implica em ganho de sobrevida[3-6]; porém esta só pode ser alcançada em 50% das pacientes com doença avançada não sendo isenta de morbidade e mortalidade, 30% e 10% respectivamente[7].

Visando melhorar as taxas de cirurgia ótima bem como diminuir a morbidade do *debulking* primário, surge como opção, a laparotomia de intervalo, que consiste em reabordagem após quimioterapia neoadjuvante para pacientes com doença irressecável ou baixo desempenho na primeira laparotomia[8].

Tendo em vista as evidências que apresentam a laparotomia de intervalo como uma opção terapêutica à citorredução primária, apresentando sobrevida semelhante mas com menor morbi-mortalidade, motivou-nos o estudo desta abordagem em pacientes com carcinoma avançado do ovário.

MÉTODOS

No período de 09/2004 a 01/2007, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (Protocolo número 424/06), realizamos estudo prospectivo com 25 pacientes portadoras de carcinoma avançado do ovário (IIIC ou IV) submetidas inicialmente à laparotomia durante a qual diagnosticamos doença irressecável e procedemos à biópsia. Os critérios de irresecabilidade foram baseados nos do Instituto *Gustave-Rousy*[9], os quais foram: presença de, ao menos, um destes

Trabalho realizado no Setor de Oncologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de São Paulo (DOGI-IMSCSP).

1. Médico Assistente da Clínica de Oncologia Pélvica do DOGI da Irmandade da Santa Casa de São Paulo (IMSCSP)- SP-BR; 2. Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)- SP-BR; 3. Chefe da Clínica de Oncologia Pélvica do DOGI da Irmandade da Santa Casa de São Paulo (IMSCSP)- SP-BR; 5. Chefe da Clínica de Patologia do Trato Genital Inferior da Irmandade da Santa Casa de São Paulo (IMSCSP)- SP-BR; 6. Diretor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de São Paulo (IMSCSP)- SP-BR.

fatores, ressecção de mais de três segmentos de intestino, realização de esplenopancreatectomia, ressecção hepática, presença de linfonodos maiores de 2cm, pelve congelada, carcinomatose difusa ou invasão da raiz do mesentério.

Empregamos protocolo de quimioterapia neoadjuvante com paclitaxel 175 mg/m2 e carboplatina AUC 5 a cada 21 dias, por três ciclos. Na sequência, as pacientes foram examinadas e avaliadas por tomografia de pelve-abdômen e dosagem do CA 125. Em não havendo progressão de doença, as pacientes foram submetidas à laparotomia de intervalo com o objetivo de citorredução ótima.

Após reabordagem avaliamos a taxa de cirurgia ótima, bem como, a morbi-mortalidade do procedimento além da sobrevida global em dois anos.

RESULTADOS

Foi possível citorredução ótima em 17 pacientes (68%), a operação standard, ou seja, histerectomia com salpingo-oforectomia bilateral, linfadectomia pélvica e para-aórtica, além da omentectomia, foi realizada em 13 pacientes, havendo necessidade de ressecção ampliada em 12 (Tabela 1). Os resultados de nossa experiência inicial com a laparotomia de intervalo são expostos na tabela 2.

Tabela 1 - Procedimentos realizados nas 12 pacientes submetidas à laparotomia de intervalo com operação alargada por carcinoma de ovário.

Procedimento	Número de procedimentos
Esplenectomia	2
Enterectomia	6
Retosigmoidectomia anterior	7
Pancreatectomia distal	1
Total de procedimentos	15

DISCUSSÃO

Van der Burg *et al.*[10] comparando a laparotomia de intervalo com quimioterapia exclusiva em 278 pacientes portadoras de carcinoma de ovário estádio IIB a IV[11] submetidas à citorredução inicial sub-ótima, observaram sobrevida livre de doença em dois anos em 56% para o grupo submetido a laparotomia de intervalo versus 46% para o grupo controle submetido apenas à quimioterapia (p<0,01). Concluíram que a laparotomia de intervalo apresenta ganho de sobrevida em relação à quimioterapia isolada para pacientes submetidas à citorredução sub-ótima inicial[10]. Entretanto estes dados não foram corroborados no estudo GOG152[11].

Morice *et al.*[12] comparando pacientes submetidas à laparotomia de intervalo com as submetidas a citorredução primária, obtiveram taxas de citorredução ótima de 94% em ambos os grupos. Porém, a morbidade no grupo da laparotomia de intervalo foi menor do que a da citorredução primária. Após seguimento de cinco anos, as taxas de sobrevida global foram de 24% em ambos os grupos. Os autores concluíram que, embora não haja ganho de sobrevida com laparotomia de intervalo, ela constitui-se em opção terapêutica eficaz e com menor morbidade no tratamento do câncer de ovário avançado[12].

Chan *et al.*[13] avaliaram, através de questionário de qualidade de vida do EORTC (QLQ-C30), pacientes com estádio IIIC e IV submetidas à laparotomia de intervalo ou citorredução primária. Demonstraram que o grupo submetido à laparotomia de intervalo apresentou melhor pontuação no questionário em relação ao grupo que recebeu tratamento convencional[13].

A proposta deste estudo foi avaliar a segurança e eficácia da laparotomia de intervalo em pacientes com carcinoma avançado do ovário. Com a utilização desta abordagem, obtivemos citorredução em 88% da nossa casuística, corroborando com os dados de Onda *et al.*[14]. Em relação à obtenção de cirurgia ótima nosso resultado de 77% (68%) também foi condizente com os resultados encontrados na literatura (50% – 90%)[15].

A morbidade decorrente da citorredução em carcinoma avançado do ovário é de 12% sendo que em

Tabela 2 - Tempo mediano da operação, taxa média de transfusão (unidades de concentrado), tempo de internação (dias), número de óbitos no intra-operatório, morbidade, seguimento mediano (meses) e sobrevida global (%) das pacientes com carcinoma de ovário submetidas à laparotomia de intervalo.

Tempo mediano a operação (minutos)	240	(200 - 420)
Taxa média de transfusão (unidades de concentrado de hemácias)	2	(0 - 4)
Tempo mediano de internação (dias)	7	(6 - 9)
Óbito peri-operatório	1	(4%)
Evisceração seguida de ressutura (morbidade)	2	(8%)
Seguimento mediano (meses)	24	(6 - 36)
Sobrevida global (%)	68	

nosso Serviço obtivemos 8%. A mortalidade peri-operatória em nossa casuística foi de 4%, próxima aos dados da literatura[16].

A necessidade de operação alargada na laparotomia de intervalo resulta do comportamento biológico mais agressivo do tumor conferindo pior prognóstico, e assim, a citorredução de intervalo só deve ser realizada com procedimentos standard[17]. Nesta casuística foi necessária a ressecção alargada em 48% das pacientes, e a citoredução ótima ocorreu em 83%.

Nossa sobrevida global, após mediana de 24 meses, foi de 68% resultado que corrobora com estudos prévios[18].

Nossos dados sugerem que a citorredução de intervalo constitui alternativa terapêutica no carcinoma avançado do ovário possibilitando oportunidade de cirurgia ótima a pacientes outrora portadoras de doença irressecável, com morbi-mortalidade aceitável.

A B S T R A C T

***Objective**: To analyze the interval cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. **Methods**: A prospective study was carried out with 25 patients with advanced ovarian cancer (stages IIIC or IV) who underwent interval cytoreduction. Non-resectability criteria were based on the ones from Gustave-Rousy Institute. After induction chemotherapy and rapprochement we evaluated the rates of optimal surgery and the morbidity and mortality of the procedure in addition to the overall survival at two years. **Results**: optimal cytoreduction was possible in 17 patients (68%) with morbidity and mortality from 8% to 4%. The overall survival at two years was 68%. **Conclusion**: The interval cytoreduction is an alternative therapy in advanced ovarian cancer, allowing optimal cytoreduction opportunity to patients suffering from unresectable disease, with acceptable morbidity and mortality.*

***Key words:** Ovarian Neoplasms. Neoplasm stanging. Survival amalysis. Female.*

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Brasil. Instituto Nacional do Câncer (INCa). Estimativa 2009: Incidência de câncer no Brasil [online]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2009/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5. Acessado em maio 2010.
2. Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000; 70(2):209-62.
3. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl Cancer Inst Monogr 1975; 42:101-4.
4. Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. New York: MacMillan; 1934.
5. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1994; 170(4):974-9; discussion 979-80.
6. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002; 20(5):1248-59.
7. Ozols RF, Rabin SC, Thomas G, et al. Epithelial ovarian cancer. In: Hospkins WJ, Perez CA, Young RC editores. Principles and practice of gynecologic oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot; 2000. 1005.
8. Chambers JT, Chambers SK, Voynick IM, Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy in stage X ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1990; 37(3):327-31.
9. Morice P, Leblanc E, Narducci F, Pomel C, Pautier P, Chevalier A, Lhommé C, Castaigne D. Initial or interval debulking surgery for advanced stage ovarian cancer: state-of-the-art. How to select patients ? Gynecol Obstet Fertil 2005; 33(1-2):55-63.
10. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi M, Renard J, Pecorelli S. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1995; 332(10):629-34.
11. Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, Moore DH. A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:(abstr802).
12. Morice P, Brehier-Ollive D, Rey A, Atallah D, Lhommé C, Pautier P, Pomel C, Camatte S, Duvillard P, Castaigne D. Result of interval debulking surgery in advanced stage ovarian cancer: an exposed-non-exposed study. Ann Oncol 2003, 14(1):74-7.
13. Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. Gynecol Oncol 2003; 88(1):9-16.
14. Onda T, Kobayashi H, Nakanishi T, Hatae M, Iwasaka T, Konishi I, Shibata T, Fukuda H, Kamura T, Yoshikawa H. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. Gynecol Oncol 2009; 113(1):57-62.
15. Vergote IB, De Wever I, Decloedt J, Tjalma W, Van Gramberen M, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced ovarian cancer. Semin Oncol 2000;27(3 Suppl 7):31-6.
16. Magtibay PM, Adams PB, Silverman MB, Cha SS, Podratz KC. Splenectomy as part of cytoreductive surgery in ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006; 102(2):369-74.
17. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009; 15(2):CD006014.
18. Schwartz PE. Contemporary considerations for neoadjuvant chemotherapy in primary ovarian cancer. Curr Oncol Rep 2009; 11(6):457-65.

Recebido em 02/03/2010
Aceito para publicação em 04/05/2010
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:
Rozenowicz RL, Santos RE, Rodrigues FFO, Nadais RF, Campaner AB, Aoki T. Citorredução de intervalo no carcinoma avançado de ovário: experiência da Santa Casa de São Paulo. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2011; 38(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Renato de Lima Rozenowicz
E-mail: rozenowicz.r@uol.com.br