

Perfil Epidemiológico e análise de sobrevida de pacientes com neoplasia de ovário refratário à platina atendidos em um hospital público em Santo André-SP

Epidemiologic profile and survival analysis of patients with platinum resistant ovarian cancer in a public hospital of the city of Santo Andre-SP

Sette CV¹, Penido BB¹, Schoueri JH², Camargo CR², Santi PX¹, Truffelli DC¹, Cubero DI³, del Giglio A⁴

| Resumo

Introdução: O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum e ocupa a primeira posição no que diz respeito à letalidade. Pacientes portadores de câncer de ovário resistente à platina tem pior prognóstico e não são passíveis de cura. Estas pacientes apresentam sobrevida livre de progressão (SLP) de 3 a 4 meses e sobrevida global (SG) de 9 a 12 meses na maioria dos estudos clínicos de fase III. **Objetivos:** Avaliar fatores epidemiológicos e a sobrevida de pacientes com neoplasia de ovário refratária à platina (RP) de um hospital público de Santo André-SP-Brasil e correlacioná-los com os dados apresentados em estudos internacionais. **Método:** Trata-se de um estudo descritivo, cujos dados utilizados são provenientes de pacientes com câncer de ovário atendidas no serviço de oncologia de um hospital universitário em Santo André-SP entre julho de 2008 e maio de 2015. Apenas pacientes com diagnóstico de câncer de ovário RP foram incluídos no estudo. **Resultados:** Um total de 29 pacientes com câncer de ovário RP foram incluídas, com mediana de idade de 56 anos, sendo 43% do tipo histológico seroso e aproximadamente 60% pouco diferenciado. Cerca de 60% já eram avançadas ao diagnóstico e quase 80% com ECOG 0 ao diagnóstico. Entretanto, quando se tornaram refratárias à platina, 58% já apresentava ECOG igual ou maior que 2. Em relação à quimioterapia, 80% recebeu carboplatina e paclitaxel como tratamento inicial. No período estudado, 25 pacientes evoluíram à óbito, com mediana de sobrevida global de 41 meses e, considerando o tempo após RP, a sobrevida foi de 6 meses, sendo a principal causa de óbito as complicações relacionadas à suboclusão intestinal e ascite. **Conclusão:** Os dados aqui apresentados demonstram que as pacientes tratadas fora de um estudo clínico e num hospital do sistema público brasileiro apresentam evolução menos favorável do que a população tratada dentro de protocolos clínicos.

| Abstract

Introduction: Ovarian cancer is the second most common gynecological neoplasia and the leading one in lethality. Patients with platinum resistant (PR) ovarian cancer present worse prognosis and are incurable. These patients present 3 to 4 months of progression-free survival (PFS) and 9 to 12 months of over-

| Palavras-chave

Neoplasias Ovarianas;
Carboplatina; Cisplatina;
Resistência à Medicamentos;
Análise de Sobrevida.

¹ Oncologista e Preceptora da Disciplina de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André - SP

² Acadêmico da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André - SP

³ Doutor e Professor Auxiliar da Disciplina de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André - SP

⁴ Livre Docente e Professor Titular da Disciplina de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André - SP

Autor correspondente:
Claudia Vaz de Melo Sette
Av. Príncipe de Gales, 821, Anexo
3 - CEPHO, Santo André/ SP, CEP
09060-650
Tel (11) 4993-5491
cvmsette@gmail.com

all survival (OS) in most phase III clinical trials. **Aim:** Evaluate epidemiologic factors and survival rates of patients with platinum resistant ovarian cancer assisted at a public hospital in Santo Andre-SP-Brazil and correlate them with international data. **Methods:** This is a descriptive study, and the data is provenient from patients diagnosed with ovarian cancer assisted at the oncology service of a university hospital in Santo Andre-SP-Brazil between July 2008 and May 2015. Only patients diagnosed with PR ovarian cancer were included in the study, and Kaplan-Meier curves with log rank tests and Cox Regression model were used for the survival analysis. **Results:** 29 PR patients were included in the study, being that 56 years old was the median age, 43% of the histologic classifications were serosal and 60% of all cases were low differentiated. Around 60% of them were advanced at diagnosis and almost 80% were ECOG 0. However, when they became resistant to platinum, 58% were ECOG equal or smaller than 2. Regarding chemotherapy, 80% of them received Carboplatin or Paclitaxel as initial treatment. During the period studied, 25 patients died, and the median of OS was of 41 months. Considering the time after PR, the survival was 6 months, with the main cause of death being complications related to bowel sub occlusion and ascites. **Conclusion:** The data presented here shows that the patients assisted by the Brazilian public health service at a reference university service had worse prognosis that the one described in international studies.

| Keywords

Ovarian Neoplasm;
Carboplatin; Cisplatin; Drug
Resistance; Survival Analysis

| Introdução

O câncer de ovário é a sexta neoplasia mais incidente e a sétima causa mais frequente de morte por câncer no mundo¹. Entre os tumores ginecológicos, ele se apresenta como a segunda neoplasia mais comum e a mais letal². Cerca de 75% das mulheres são diagnosticadas já em estádios mais avançados (III e IV), uma vez que a patologia permanece assintomática por muito tempo^{3,4,5}.

Esta neoplasia é classificada por subtipos histológicos: epitelial, estromal e células germinativas. Os tumores de origem epitelial são responsáveis por mais de 90% das malignidades ovarianas e, tipicamente, acomete mulheres na pós-menopausa, entre a sexta e sétima década de vida⁶. Pacientes diagnosticadas em estágio I, apresentam taxa de cura de cerca de 90%⁷. No entanto, quando diagnosticadas em estádios mais avançados, a sobrevida em 5 anos cai para 25%, apesar do tratamento oncológico^{8,9}.

O tratamento inicial compreende ressecção cirúrgica primária ou de intervalo, acrescido de quimioterapia, seja ela neoadjuvante ou adjuvante¹⁰. No entanto, apesar da maioria dos pacientes, inicialmente, responder bem ao tratamento, aproximadamente três quartos de todas as mulheres tratadas desenvolverão doença recidivante e não serão mais consideradas passíveis de cura¹¹.

O tratamento quimioterápico destas pacientes normalmente é baseado em uma combinação dupla, contendo agentes platinantes. Paciente que progrediram durante este tratamento ou em até 6 meses após o término são chamadas de resistente e refratária a platina (RP) respectivamente. Estas pacientes apresentam sobrevida livre de progressão (SLP) de 3 a 4 meses e sobrevida global (SG) de 9 a 12 meses na maioria dos estudos clínicos de fase

III¹². Os tumores apresentam taxa de resposta variando de 10 a 15% e o objetivo do tratamento neste momento é a melhora dos sintomas e da qualidade de vida e prolongar a sobrevida^{12,13}.

De maneira geral, os casos de câncer de ovário RP tem pior prognóstico e não são curáveis^{14,15}. Existem vários quimioterápicos ativos para tais situações, como taxanos, topotecano, gencitabina¹⁶ e mais recentemente à adição de bevacizumabe a estas drogas^{17,18}. Não há consenso de qual sequência deve ser usada.

Baseado na importância dessa doença, optamos por analisar em um ambiente fora protocolos clínicos, as características epidemiológicas a sobrevida de nossas pacientes.

| Objetivo

Avaliar fatores epidemiológicos e sobrevida de pacientes com neoplasia de ovário refratária ou resistente à platina (RP) e correlacionar com os dados apresentados nos estudos clínicos.

| Métodos

Trata-se de um estudo transversal realizado no serviço de oncologia do Hospital Estadual Mário Covas, em Santo André-SP. Foram analisados prontuários de pacientes portadores de neoplasia de ovário (Código Internacional de Doenças 10ª edição-CID 10: C56), atendidas consecutivamente de Julho de 2008 a maio de 2015.

Foram incluídas pacientes maiores de 18 anos, em tratamento oncológico, portadoras de doença RP. Os dados coletados foram tabulados, descritos através de médias, medianas, frequências absolutas e relativas. Para análise de

sobrevida, utilizou-se curvas de Kaplan-Meier com teste de log rank e o modelo de regressão de Cox. O nível de significância assumido foi de 5% e o software utilizado para as análises foi o SPSS® versão 17.0.

| Resultados

Neste período foram atendidos em primeira consulta na oncologia 67 casos de neoplasia de ovário avançado. Foram incluídas neste estudo 29 pacientes com doença RP, com mediana de idade de 56 anos, sendo 43% do tipo histológico seroso e aproximadamente 60% pouco diferenciado. Cerca de 60% já tinham doença avançada ao diagnóstico e quase 80% apresentava *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status* de 0. Entretanto, quando se tornaram refratárias à platina, 58% destas mulheres possuíam ECOG igual ou maior que 2. A maioria (58%) não foi submetida à cirurgia ótima, um terço nunca foi submetida a qualquer procedimento cirúrgico para sua doença e, após serem consideradas RP, apenas 3% foram submetidas à cirurgia. Em relação à quimioterapia, 80% recebeu carboplatina e paclitaxel como tratamento inicial e a média de linhas subsequentes após falha de platina foi 2, variando de 0 a 7, sendo as drogas mais usadas a gencitabina, seguida de topotecano e doxorubicina lipossomal. As características clínicas e demográficas estão na tabela 1.

No período estudado, 25 pacientes evoluíram à óbito, com mediana de sobrevida global de 41 meses (figura 1) e, se considerarmos o tempo após RP, a sobrevida foi de 6 meses (figura 2), sendo a principal causa de óbito as complicações relacionadas a suboclusão intestinal e ascite (tabela 1).

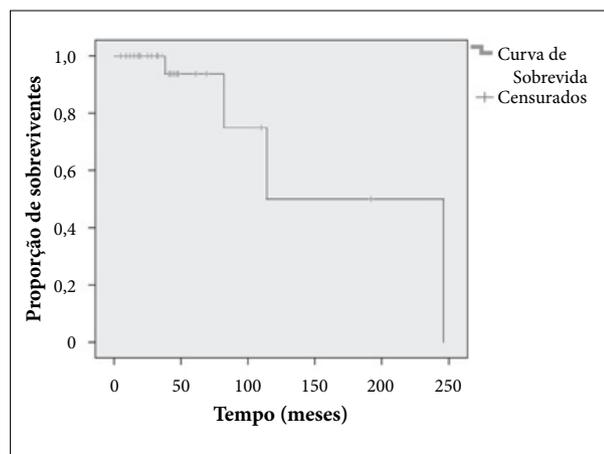


Figura 1. Curva de Sobrevida Global

Na análise exploratória de potenciais fatores prognósticos associados à sobrevida global como idade, tempo do diagnóstico e ECOG em pacientes RP não foram observadas relações estatisticamente significativas.

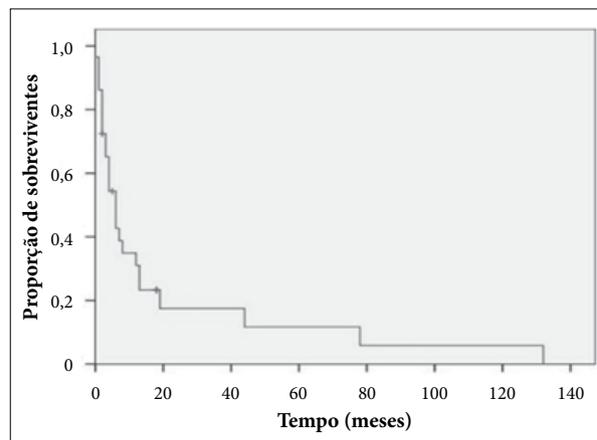


Figura 2. Sobrevida Global após RP

| Discussão

Nesse estudo transversal realizado em um centro de referência em oncologia, em Santo André, evidenciou-se que a SG de 41 meses foi inferior aos dados da literatura, que variam de aproximadamente 60 a 100 meses (58 meses para pacientes com câncer ovariano endometrióide e 70 meses para aqueles com o subtipo seroso)^{19,20}. O mesmo ocorre para a sobrevida após doença RP, que foi de 6 meses no presente estudo e variou de 12 a 14 meses na literatura.^{21,22}

Provavelmente, este achado deve-se ao fato que, no sistema público brasileiro, as pacientes ainda são diagnosticadas em estádios avançados da doença. Esta hipótese é corroborada pelo fato de que uma parte significativa das pacientes não pode ser submetida a uma citorredução ótima, já que a maioria dos diagnósticos são feitos em estádios tardios, o que em certas condições, contraindicam este procedimento.²³ Além disso, é sabido que indivíduos que participam de estudos clínicos controlados, triados por critérios de inclusão e exclusão bastante seletivos, costumam não representar a população em geral.

Outra possível causa para explicar o nosso resultado seria o acesso a determinados medicamentos oncológicos. Neste serviço de saúde não há disponível drogas alvo moleculares recém aprovadas como, por exemplo, o bevacizumabe¹⁸ e o olaparibe²⁴. Estas drogas demonstraram resultados promissores, sendo incorporados na prática clínica. Entretanto, não há consenso acerca do quimioterápico que deva ser utilizado como o tratamento padrão ouro para câncer ovariano epitelial, bem como a sequência ideal. Uma revisão sistemática do Cochrane (n = 1323) acerca desta patologia concluiu que tanto topotecano, quanto paclitaxel e doxorubicina lipossomal peguilada (PLD) apresentam eficácia similar, diferindo apenas nos padrões de efeitos adversos.²⁵

Cabe ressaltar, que as pacientes que participaram desse estudo apresentaram mediana de idade de 56 anos (variando de 39 a 74anos) compatível com a faixa etária esperada para a incidência da doença (entre 55 e 64 anos).^{26,27}

Tabela 1. Características Clínicas e Demográficas

Características Clínicas		%	(n = 29)
Idade	Mediana	56	
	Intervalo	39 - 74	
Histologia	Mucinoso	3.44%	(n = 1)
	Seroso	41.37%	(n = 12)
	Endometrióide	10.34%	(n = 3)
	Células Claras	3.44%	(n = 1)
	Indiferenciado	37.93%	(n = 11)
	Não classificado	3.44%	(n = 1)
Grau Histológico	1	10.34 %	(n = 3)
	2	31.03%	(n = 9)
	3	55.17%	(n = 16)
	Não classificado	3.44%	(n = 1)
Estadiamento Clínico Inicial	I C	3.44%	(n = 1)
	II	10.34 %	(n = 3)
	III/ IIIA	17.24%	(n = 5)
	III B	3.44%	(n = 1)
	III C/ IV	62.06%	(n = 18)
	Não classificado	3.44%	(n = 1)
ECOG ao Diagnóstico	0	79.31%	(n = 23)
	1	20.68%	(n = 6)
	2 ou maior	0	0
ECOG após doença RP	0	20.68%	(n = 6)
	1	20.68%	(n = 6)
	2	34.48%	(n = 10)
	3	20.68%	(n = 6)
	4	3.44%	(n = 1)
Quimioterapia de primeira linha	Carboplatina + Paclitaxel	82.75	(n = 24)
	CDDP + Gemcitabina	3.44%	(n = 1)
	CDDP + Paclitaxel	10.34 %	(n = 3)
	CDDP + Ciclofosfamida	3.44%	(n = 1)
Complicações	Ascite	6.89%	(n = 2)
	Suboclusão	34.48%	(n = 10)
	Outras	10.34 %	(n = 3)
	Combinadas	41.37%	(n = 12)
Óbitos	Sim	86.20%	(n = 25)
	Não	13.79%	(n = 4)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; RP: Resistente a Platina; CDDP: Cisplatina: cis-diaminodichloroplatina.

O estudo em questão foi realizado em um único centro oncológico público, com casuística pequena. Dados mais abrangentes, em âmbito nacional, envolvendo múltiplos centros de referência em oncologia poderiam fornecer informações mais precisas para melhor correlação com a literatura internacional.

| Conclusão

Apesar da coleta de informações através da revisão de prontuários ser passível de falhas, os dados aqui apresentados demonstram que as pacientes atendidas através do sistema público brasileiro em um serviço universitário de referência apresentam uma sobrevida inferior à descrita na literatura médica. Esta constatação deve servir de ponto de partida para uma melhor avaliação das causas deste problema, abordando questões como diagnóstico precoce, acesso e tempo até os tratamentos preconizados.

Sette, C.V. *et al.* Perfil Epidemiológico e análise de sobrevida de pacientes com neoplasia de ovário refratário à platina atendidos em um hospital público em Santo André-SP. *Clinical Oncology Letters*. 2016;2(2):9-13.

| Referências

- Chornokur G, et al. Global ovarian cancer health disparities. *Gynecol Oncol*. Author manuscript; available in PMC 2014 Apr 1. Published in final edited form as: *Gynecol Oncol*. 2013 Apr; 129(1): 258–264. Published online 2012 Dec 22. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.016.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7–30.
- Shen C, et al. Hypermethylated APC in serous carcinoma based on a meta-analysis of ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research* 2016, DOI: 10.1186/s13048-016-0271.
- Mantia-Smaldone GM, Edwards RP, Vlad AM. Targeted treatment of recurrent platinum-resistant ovarian cancer: current and emerging therapies. *Cancer Manag Res*. 2011; 3: 25–38. Published online 2010 Dec 30. doi: 10.2147/CMR.S8759.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43–66. 2.
- Jelovac D, et al. Recent Progress in the Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *CA Cancer J Clin* 2011 ; 61(3): 183–203. doi:10.3322/caac.20113.
- Gupta D, et al. Role of CA125 in predicting ovarian cancer survival - a review of the epidemiological literature. *Journal of Ovarian Research* 2009, 2:13 doi:10.1186/1757-2215-2-1.
- Hoskins P, et al. Phase II feasibility study of sequential couplets of Cisplatin/Topotecan followed by paclitaxel/Cisplatin as a primary treatment for advanced epithelial ovarian cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *J Clin Oncol*. 200;18:4038–4044.
- Jacobs IJ, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomized controlled trial. 1999; 353:1207–1210. doi:10.1016/S0140-6736(98)10261-1.
- Luo Y. Effect of neoadjuvant chemotherapy on platinum resistance in stage IIIc and IV epithelial ovarian cancer. *Medicine* (2016) 95:36(e4797).
- Oza AM, et al. Progression-free survival in advanced ovarian cancer: a Canadian review and expert panel perspective. *Curr Oncol*. 2011 Oct; 18(Suppl 2): S20–S27.
- Naumann RW, Coleman RL. Management strategies for recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Drugs* 71:1397–1412, 2011.
- Friedlander M, Butow P, Stockler M, et al. Symptom control in patients with recurrent ovarian cancer: Measuring the benefit of palliative chemotherapy in women with platinum refractory/resistant ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 19:S44–S48, 2009 (suppl 2).
- Griffiths RW, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer*, 21:58–65, 2011.
- Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3120–5.
- Edwards SJ. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, VOLUME 19 ISSUE 7 JANUARY 2015 ISSN 1366-5278*.
- Tomao F. Combination of Bevacizumab and Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Some Observations About the AURELIA Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2014.
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 32:1302–1308, 2014.
- Five years survival in patients with endometrioid ovarian cancer versus patients with serous ovarian cancer]. Ivanov S, Akush Ginekol (Sofia). 2008;47(5):9–11.
- Katsumata N, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):1020.
- Naumann RW, Coleman RL. Management strategies for recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Drugs* 71:1397–1412 (2011).
- Araujo L, Vieira F, Small I, et al. Uso de topotecano no tumor de ovário refratário à platina: Experiência do INCA. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2008; 54(2): 131–138.
- Os benefícios da ressecção anterior baixa em monobloco para o câncer de ovário avançado: dez anos de experiência em um único centro terciário, Sergio Renato Pais Costa, *Rev bras. colo-proctol*. vol.28 no.2 Rio de Janeiro Apr./June 2008).
- Kaufman B, Shapira-Frommer R, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 33(3):244, 2015.
- Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. Fung-Kee-Fung *MCurr Oncol*. 2007 Oct;14(5):195–208).
- <https://ocrf.org/patients/about-ovarian-cancer/statistics/> accessed 24/10/2016, 9pm.
- A mediana de idade foi de 58 anos (24-77) Os benefícios da ressecção anterior baixa em monobloco para o câncer de ovário avançado: dez anos de experiência em um único centro terciário, *Rev bras. colo-proctol*. vol.28 no.2 Rio de Janeiro Apr./June 2008.