



**A.C. Camargo Cancer Center**

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente  
Área de Oncologia

**Comparação entre paclitaxel regime dose densa  
*versus* convencional em combinação com carboplatina  
no tratamento de primeira linha do câncer epitelial de  
ovário.**

Pós-Graduanda: Rafaela Pirolli

Nível: Mestrado

Orientador: Alexandre André Balieiro Anastácio da Costa

Co-Orientador: Glauco Baiocchi Neto

São Paulo, 18 de outubro de 2022

## FICHA CATALOGRÁFICA

Pirolli, Rafaela.

**Comparação entre paclitaxel regime dose densa versus convencional em combinação com carboplatina no tratamento de primeira linha do câncer epitelial de ovário.** / Rafaela Pirolli – São Paulo, 2022.

21p.

Dissertação (Mestrado) - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Alexandre André Balieiro Anastácio da Costa

1. Câncer de ovário. 2. Dose-densa. 3. Paclitaxel semanal.

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

**Nome:** Rafaela Pirolli

**Título:** Mestrado

**Aprovado em:** 18/07/2022

### **Banca Examinadora**

**Orientador:** Alexandre André Balieiro Anastácio da Costa

**Instituição:** Fundação Antônio Prudente

**Co-Orientador:** Glauco Baiocchi Neto

**Instituição:** Fundação Antônio Prudente

**Membro da banca:** Andreia Cristina de Melo

**Instituição:** Instituto Nacional de Câncer

**Membro da banca:** Levon Badiglian Filho

**Instituição:** Fundação Antônio Prudente

**Membro da banca:** Louise De Brot Andrade

**Instituição:** Fundação Antônio Prudente

## RESUMO

Pirolli R. **Comparação entre paclitaxel regime dose densa *versus* convencional em combinação com carboplatina no tratamento de primeira linha do câncer epitelial de ovário.**

[Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2021.

**INTRODUÇÃO:** O benefício da carboplatina e do paclitaxel em dose densa semanal no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de ovário foi diferente em estudos ocidentais e asiáticos. **OBJETIVOS:** Comparar a sobrevida livre de progressão da carboplatina a cada 3 semanas e paclitaxel semanal (dose densa) com carboplatina e paclitaxel, ambos a cada três semanas (convencional), no tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de ovário em uma única instituição de população ocidental. **MATERIAL E MÉTODOS:** Realizamos um estudo de coorte retrospectivo, com base nos prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de câncer de ovário tratadas em um centro terciário de tratamento de câncer no período de 2007 a 2018. Foram incluídas todas as pacientes que receberam tratamento de primeira linha com paclitaxel regime dose densa ou convencional combinado à carboplatina. As pacientes que receberam bevacizumabe no tratamento de primeira linha não foram incluídas. Para abordar um potencial viés de seleção, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram comparadas em uma coorte com análise por *Propensity Score Matching*. As pacientes foram pareadas na proporção de 1:2, de acordo a idade, *performance status* (ECOG), CA 125 ao diagnóstico, estágio FIGO, doença residual e subtipo histológico. **RESULTADOS:** 588 eram elegíveis para o *Propensity Score Matching*, a coorte final constituiu-se de 69 pacientes tratadas com regime dose densa e 138 pacientes no grupo do regime convencional. As características clínicas eram bem equilibradas entre os grupos. Após um acompanhamento médio de 65,1 meses, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 29,3 *versus* 20,0 meses, favorecendo o tratamento com esquema dose densa ( $p = 0,035$ ). Na regressão de cox multivariada, o esquema dose densa mostrou um risco 18% menor de progressão de doença (HR 0,82, IC 95% 0,68–0,99,  $p = 0,04$ ). Os dados de sobrevida global são imaturos, mas sugeriram melhores resultados para o esquema com dose densa (não alcançado *versus* 78,8 meses;  $p = 0,07$ ). **CONCLUSÕES:** Nosso estudo retrospectivo mostrou sobrevida livre de progressão superior com regime dose densa em relação ao regime

convencional no tratamento de primeira linha de carcinoma ovariano em uma população ocidental não tratada com bevacizumabe.

**Palavras-chave:** câncer de ovário, dose densa, quimioterapia, paclitaxel semanal, carboplatina.

## ABSTRACT

Pirolli R. **Comparison between dose-dense versus conventional paclitaxel regimen in combination with carboplatin in the first-line treatment of epithelial ovarian cancer.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2021.

**INTRODUCTION:** Benefit of carboplatin and dose-dense weekly paclitaxel (dose-dense) in first line treatment of ovarian cancer patients has been different in Western and Asian studies. **OBJECTIVES:** To compare progression-free survival of three-weekly carboplatin and weekly paclitaxel (dose-dense) to three-weekly carboplatin and paclitaxel (conventional) in first-line treatment of ovarian carcinoma in a single institution in a Western population. **MATERIAL AND METHODS:** We conducted a retrospective review of medical records from patients with ovarian carcinoma treated in a tertiary cancer center from 2007 to 2018. All patients treated with dose-dense or conventional in the first-line setting were included. Patients who received first-line bevacizumab were not included. Progression-free survival and overall survival were compared in a propensity score-matched cohort to address selection bias. Patients were matched according to age, ECOG performance status, CA 125, FIGO stage, residual disease, and histological subtype, in a 1:2 ratio. **RESULTS:** 588 patients were eligible for propensity score matching, the final cohort consisted of 69 patients treated with dose-dense and 138 conventional group. Baseline characteristics were well-balanced. After a median follow-up of 65.1 months, median progression-free survival was 29.3 *versus* 20.0 months, favouring dose-dense treatment ( $p=0.035$ ). In the multivariate cox regression dose-dense showed a 18% lower risk of progression (HR 0.82, 95% CI 0.68–0.99,  $p=0.04$ ). Overall survival data is immature, but suggested better outcomes for dose-dense (not reached *versus* 78.8 months;  $p=0.07$ ). **CONCLUSION:** Our retrospective study has shown superior progression-free survival of dose-dense over conventional regimen in first-line treatment of ovarian carcinoma in a Western population not treated with bevacizumab.

**Keywords:** ovarian cancer, dose-dense, chemotherapy, weekly paclitaxel, carboplatin.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**AUC** *Area under the curve*

**BRCA** *Breast cancer gene*

**CA 125** *Cancer antigen 125*

**DNA** *Deoxyribonucleic acid*

**ECOG** *Eastern Cooperative Oncology Group Cancer Antigen*

**FIGO** *Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia*

**HIPEC** *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*

**HR** *Hazard ratio*

**IC** *Intervalo de confiança*

**p** *Valor-p*

**PARP** *Poli (adenosina difosfato–ribose) polimerase*

**SG** *Sobrevida global*

**SLP** *Sobrevida livre de progressão*

**SEER** *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*

## SUMÁRIO

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....                                      | 1  |
| 1.1 Epidemiologia e Fatores de Risco .....              | 1  |
| 1.2 Câncer de Ovário Hereditário.....                   | 2  |
| 1.3 Estadiamento e Tratamento do Câncer de Ovário.....  | 3  |
| 1.3.1 Estadiamento.....                                 | 3  |
| 1.3.2 O procedimento cirúrgico no câncer de ovário..... | 4  |
| 1.3.3 Quimioterapia na doença inicial.....              | 5  |
| 1.3.4 Quimioterapia na doença avançada.....             | 5  |
| 1.3.4.1 Carboplatina e paclitaxel em dose densa.....    | 6  |
| 1.3.4.2 Bevacizumabe.....                               | 8  |
| 1.3.4.3 Quimioterapia intraperitoneal .....             | 9  |
| 1.3.4.4 Inibidores de PARP .....                        | 10 |
| 1.4 Justificativa .....                                 | 10 |
| 2. OBJETIVOS .....                                      | 11 |
| 2.1 Objetivo primário .....                             | 11 |
| 2.2 Objetivos secundários .....                         | 11 |
| 3. METODOLOGIA.....                                     | 11 |
| 3.1 Desenho do estudo.....                              | 11 |
| 3.2 Casuística .....                                    | 12 |
| 3.2.1 Critérios de Inclusão .....                       | 12 |
| 3.2.2 Critérios de Exclusão .....                       | 12 |
| 3.3 Análise Estatística .....                           | 12 |
| 4. ASPECTOS ÉTICOS .....                                | 13 |
| 5. ARTIGO CIENTÍFICO .....                              | 14 |



|                           |    |
|---------------------------|----|
| 6. DADOS ADICIONAIS ..... | 14 |
| 7. CONCLUSÃO.....         | 16 |
| 8. REFERÊNCIAS .....      | 17 |

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Epidemiologia e Fatores de Risco

O câncer de ovário é a oitava neoplasia mais frequente entre as mulheres no mundo, com 313.959 novos casos estimados para 2020, e a oitava em mortalidade entre as mulheres, com 207.252 óbitos estimados em 2020.<sup>1</sup> Nos Estados Unidos, foi prevista como sendo a décima neoplasia mais frequente entre as mulheres em 2022, com estimativa de 19.880 novos casos, e a quinta em mortalidade entre as mulheres, com estimativa de 12.810 óbitos.<sup>2</sup> No Brasil, estima-se uma incidência de 6.650 casos em 2020, correspondendo à sétima neoplasia mais frequente entre as mulheres.<sup>3</sup> Com base nos dados do SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) de 2016 a 2018, aproximadamente 1,2% das mulheres nos Estados Unidos serão diagnosticadas com câncer de ovário em algum momento de suas vidas e a idade mediana ao diagnóstico é de 63 anos.<sup>4</sup>

Os tumores primários de tuba uterina ou peritônio são considerados apresentações distintas de uma mesma doença, recebendo abordagem e tratamento idênticos ao câncer de ovário.<sup>5</sup> O carcinoma epitelial é o tipo histológico mais comum, sendo responsável por aproximadamente 95% de todas as neoplasias de ovário. Os tumores não epiteliais representam até 5% dos cânceres de ovário e incluem predominantemente neoplasias de células germinativas e estromais.<sup>6</sup> O carcinoma epitelial de ovário é uma doença heterogênea que consiste em tumores com diferentes subtipos histológicos, graus, características moleculares e microambiente, levando a diferentes respostas ao tratamento. Os cinco subtipos principais são carcinoma seroso de alto grau, seroso de baixo grau, células claras, endometrióide e mucinoso.<sup>6</sup>

Aproximadamente 75% das pacientes são diagnosticadas com doença em estágio avançado devido à natureza assintomática do câncer epitelial de ovário em estágios iniciais. Pacientes que se apresentam com doença avançada têm sobrevida em 5 anos de 29%, enquanto a sobrevida em 5 anos é de 92% para as pacientes com doença em estágio inicial.<sup>7</sup> Se considerarmos apenas os tumores serosos de ovário, a sobrevida em 10 anos é de 55% para pacientes diagnosticadas com câncer em estágios I e II e de 15% para pacientes com doença em estágio III e IV.<sup>8</sup>

Os fatores de risco para desenvolver câncer de ovário estão relacionados a um dos quatro mecanismos de carcinogênese propostos: (1) as ovulações contínuas seriam um estímulo para carcinogênese das células do epitélio de revestimento ovariano; (2) as gonadotrofinas circulantes estimulariam as células epiteliais ovarianas, induzindo alterações neoplásicas; (3) um estímulo direto dos hormônios sexuais, de forma que os hormônios estrogênicos e androgênicos induziriam e os progestágenos inibiriam a carcinogênese; (4) estímulos inflamatórios relacionados a própria ovulação ou doenças ginecológicas como a endometriose e a doença inflamatória pélvica.<sup>9</sup>

Os fatores que aumentam o risco de câncer de ovário são a idade, nuliparidade, infertilidade, menarca precoce, menopausa em idade mais avançada, exposição perineal a talco, endometriose e doença inflamatória pélvica. São fatores que diminuem o risco de câncer de ovário a multiparidade, amamentação, uso de contraceptivos orais, cirurgia de ligadura tubária e histerectomia mesmo sem ooforectomia ou salpingectomia. Porém, o fator com maior impacto no risco de câncer de ovário é a história familiar de câncer de ovário ou câncer de mama.<sup>9,10</sup>

## 1.2 Câncer de Ovário Hereditário

Aproximadamente 15% dos cânceres de ovário epiteliais estão relacionados a predisposição hereditária e ocorrem em pacientes com mutações germinativas em genes de alta penetrância. A principal síndrome hereditária relacionada ao câncer de ovário é a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário, relacionada a mutações germinativas em genes de reparo a danos no DNA da via da recombinação homóloga, especialmente *BRCA1* e *BRCA2*, sendo responsável por 65-75% dos cânceres epiteliais de ovário hereditários.<sup>7</sup>

Os cânceres de ovário relacionados às mutações do *BRCA1* e *BRCA2* são mais prevalentes em mulheres com história familiar de câncer de mama ou ovário, idade mais jovem ao diagnóstico e com histologia serosa de alto grau. Estimativas sugerem que o risco de câncer de ovário ao longo da vida é de 39 a 46% para pacientes com mutação em *BRCA1* e 12 a 20% naquelas com mutação em *BRCA2*.<sup>11,12</sup> Os carcinomas de ovário hereditários relacionados ao *BRCA1* e *BRCA2* são morfológicamente semelhantes aos demais; há uma prevalência maior de mutações germinativas do *BRCA1* e *BRCA2* entre os tumores serosos de alto grau, porém essas mutações germinativas também foram detectadas em pacientes com adenocarcinomas endometrioides, de células claras, e mesmo em subtipos mais raros, como

os de células transicionais e carcinosarcomas. Apenas a frequência de tumores mucinosos entre pacientes portadoras de mutação parece ser menor do que na população geral, ainda que alguns casos já tenham sido detectados em pacientes com este subtipo histológico.<sup>12</sup>

Pacientes com mutações patogênicas em *BRCA* apresentam melhor prognóstico, sendo a sobrevida mediana mais longa em portadoras de mutação *BRCA2* do que em portadoras de mutação *BRCA1*, seguidas por pacientes sem mutações patogênicas em *BRCA1* ou *BRCA2*. O melhor prognóstico em portadoras de mutação de *BRCA* pode ser explicado por uma maior quimiossensibilidade à platina e intervalos mais longos sem doença observados nessas pacientes.<sup>12</sup>

A segunda síndrome hereditária mais frequentemente relacionada à neoplasia de ovário é a Síndrome de Lynch, identificada em 10-15% das pacientes com câncer de ovário hereditário.<sup>7</sup> Mutações germinativas mais raras ocorrem em outros genes relacionados ao reparo do DNA: *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*, *BRIP1*, *MRE11A*, *NBN*, *RAD50* e *FANCN/PALB2*.<sup>13,14</sup>

Pacientes com história pessoal de câncer epitelial de ovário em qualquer idade, independente da sua história familiar, devem ser encaminhadas para aconselhamento genético e discussão da realização do teste genético, especialmente considerando-se a alta probabilidade de ser portadora de mutações germinativas do *BRCA*, o que além das medidas preventivas para a paciente e para a família, traria também implicações no tratamento da neoplasia.<sup>15</sup>

### **1.3 Estadiamento e Tratamento do Câncer de Ovário**

#### **1.3.1 Estadiamento**

O sistema de estadiamento mais utilizado para o câncer de ovário é o estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). O estágio I inclui doença restrita ao ovário, IA - unilateral, IB - bilateral, IC1 - ruptura da cápsula durante cirurgia, IC2 - ruptura da cápsula prévia a cirurgia ou acometimento da superfície ovariana, IC3 - lavado peritoneal positivo. Estágio II, doença restrita à pelve; IIA - extensão para tubas uterinas ou útero, IIB - extensão para outros órgãos pélvicos ou peritônio pélvico. Estágio III, doença com extensão para cavidade peritoneal ou linfonodos retroperitoneais; IIIA1 - linfonodos retroperitoneais acometidos, IIIA1(i) metástase menor ou igual a 10mm, IIIA1(ii) metástase maior que 10mm, IIIA2 - doença microscópica, IIIB - doença macroscópica menor que 2cm,

IIIC - doença macroscópica maior que 2cm. Estágio IV com doença extra cavidade peritoneal, IVA - derrame pleural neoplásico, IVB - doença parenquimatosa e órgãos extra-abdominais, incluindo linfonodos inguinais.<sup>16</sup>

### 1.3.2 O procedimento cirúrgico no câncer de ovário

Em todos os estágios, o pilar do tratamento é a cirurgia. A cirurgia para o câncer de ovário tem papel diagnóstico, de estadiamento e terapêutico. O procedimento mínimo para uma cirurgia ser considerada adequada envolve: histerectomia total, salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia, biópsias do peritônio e lavado peritoneal. Em algumas situações bastante particulares pode-se optar por não realizar algum desses procedimentos, como é o caso, por exemplo, das cirurgias com preservação de fertilidade. Recentemente, o estudo LION (do inglês, *Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms*) mostrou que as linfadenectomias pélvicas e paraaórticas sistemáticas podem ser omitidas, para reduzir a morbidade e mortalidade pós-operatória, em pacientes com neoplasia epitelial de ovário avançada, com linfonodos clinicamente negativos e ressecção completa.<sup>17</sup> Em caso de doença pélvica e peritoneal, o objetivo da cirurgia é retirar toda a doença visível, com ressecção de todos os implantes macroscópicos. Essa cirurgia é denominada de citorredução.<sup>18</sup>

A citorredução pode ser classificada quanto ao volume de doença residual e quanto ao momento do tratamento. Até há alguns anos, a citorredução com doença residual menor que 10 milímetros era considerada o objetivo do tratamento, sendo denominada de citorredução ótima, e cirurgias com doença residual maior que 10 milímetros eram chamadas de citorredução subótima. A citorredução completa confere um prognóstico melhor quando comparada à citorredução com doença residual macroscópica, mesmo em relação às pacientes com doença residual menor que 10 milímetros. Sendo assim, hoje o termo citorredução ótima deve ser empregado para as cirurgias que chegam à ressecção completa, com ausência de doença residual macroscópica. O volume de doença residual é um dos principais fatores prognósticos no câncer de ovário, juntamente com estágio e subtipo histológico da paciente, sendo o único modificável pelo tratamento.<sup>19,20</sup> Quanto ao momento da citorredução, classificamos como primária quando realizada antes do tratamento de quimioterapia, citorredução de intervalo quando realizada imediatamente após alguns ciclos de quimioterapia, e secundária quando realizada no momento da recidiva da doença.<sup>18</sup>

### 1.3.3 Quimioterapia na doença inicial

Aproximadamente 25% das pacientes são diagnosticadas em estágio inicial (estágios I a IIA). Nesses casos, o tratamento após a cirurgia é realizado com quimioterapia baseada em platina por 4 a 6 ciclos para as pacientes com doença a partir do estágio IC ou histologias de alto grau. A indicação de quimioterapia é controversa em tumor de baixo grau estágio IB e para pacientes com tumores de células claras e mucinosos estágio IA e IB. O diagnóstico de tumores mucinosos e de células claras era critério de elegibilidade para o estudo de fase III que estabeleceu o benefício da quimioterapia adjuvante no cenário de doença inicial, entretanto, análises posteriores mostraram que esses subtipos histológicos têm um bom prognóstico quando diagnosticados nos estágios IA e IB.<sup>21</sup> Em relação ao número de ciclos de quimioterapia, ao menos um estudo demonstrou que 6 ciclos são melhores que 3 ciclos, especialmente nos carcinomas serosos de ovário.<sup>22</sup> Pacientes com doença inicial geralmente apresentam um bom prognóstico, com uma sobrevida livre de progressão em 5 anos de 62%-88% e uma sobrevida global em 5 anos de 75-88%, mas que pode variar de acordo com os fatores de risco apresentados, como idade ao diagnóstico, grau histológico e estágio da doença.<sup>23</sup>

### 1.3.4 Quimioterapia na doença avançada

Aproximadamente 75% das pacientes são diagnosticadas com doença avançada (estágio IIB a IV). Nesses casos, o tratamento após citorredução é quimioterapia baseada em platina. O esquema de quimioterapia tradicionalmente realizado após a cirurgia consiste na associação de carboplatina com paclitaxel, que se mostrou superior aos esquemas anteriores de combinações de platina com agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, e tão eficaz quanto a combinação de cisplatina e paclitaxel, com benefício de apresentar menor toxicidade.<sup>24-27</sup> Outras combinações de platina, que incluem docetaxel e doxorrubicina lipossomal, foram testadas e mostraram-se igualmente eficazes ao paclitaxel, podendo ser uma alternativa de tratamento, levando-se em consideração o perfil de efeitos adversos.<sup>28,29</sup>

Apesar do uso da quimioterapia, o prognóstico das pacientes com doença avançada é ruim, especialmente para pacientes com estágio IIIC e IV, com sobrevida global em 5 anos de acordo com estágio: IIB - 70,2%, IIC - 64,1%, IIIA - 52%, IIIB - 45,2%, IIIC - 32,1%, IV - 15,3%.<sup>30</sup>

O esquema de carboplatina e paclitaxel permanece como padrão do tratamento adjuvante/1ª linha para pacientes com doença avançada há mais de 20 anos. Diferentes estratégias, como por exemplo a adição de uma terceira droga citotóxica, não mostraram benefícios. No entanto, existem ao menos 4 alternativas de tratamentos testados em estudos de fase III que apresentam resultados melhores que a combinação de carboplatina e paclitaxel a cada três semanas: o esquema de carboplatina e paclitaxel em dose densa,<sup>31,32</sup> a associação de bevacizumabe às duas drogas,<sup>33,34</sup> a quimioterapia intraperitoneal<sup>35–37</sup> e uso de terapia de manutenção com inibidores da poli (adenosina difosfato–ribose) polimerase (PARP).<sup>38–41</sup>

#### **1.3.4.1 Carboplatina e paclitaxel em dose densa**

Uma forma de melhorar os desfechos obtidos com o tratamento é através de mudanças na periodicidade e intensidade da dose dos quimioterápicos. O paclitaxel age interferindo na função dos microtúbulos. Ele estimula a polimerização dos microtúbulos e promove sua estabilização, evitando a despolimerização microtubular, impedindo que os filamentos sejam desfeitos. O resultado final é a inibição da dinâmica normal de reorganização da rede de microtúbulos essencial para as funções celulares, inibindo a mitose na fase G2-M tardia do ciclo celular. Portanto, as células em mitose têm maior probabilidade de serem sensíveis ao paclitaxel.<sup>42</sup>

Ao tratar pacientes com paclitaxel semanal, o menor intervalo entre as doses (densidade da dose) mantém as células tumorais em exposição mais sustentada à droga, o que pode minimizar o crescimento do tumor entre os ciclos, mas também limitar o surgimento de populações de células resistentes à quimioterapia, maximizando a chance de erradicação do tumor. A exposição mais frequente ao paclitaxel também pode aumentar seus efeitos apoptóticos e antiangiogênicos.<sup>43</sup>

Teoricamente, o regime semanal de paclitaxel também seria mais bem tolerado do que o esquema a cada três semanas. A gravidade da mielossupressão depende da duração em que a concentração plasmática de paclitaxel está acima de 50nM. Portanto, o tempo de infusão reduzido (de uma hora) e a dose semanal de 80mg/m<sup>2</sup> podem potencialmente reduzir a mielossupressão, mantendo maior intensidade da dose em comparação à dose a cada três semanas de 175mg/m<sup>2</sup>. As concentrações plasmáticas de paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> administrado semanalmente por uma hora apresentam uma taxa de declínio mais rápida que 175mg/m<sup>2</sup> administradas por três horas a cada três semanas, minimizando assim as toxicidades dose-

limitantes.<sup>44</sup> Apesar deste conceito teórico, essa menor toxicidade não foi vista nos trabalhos de fase III e demonstrou-se semelhante entre os regimes ou mesmo maior para o regime dose densa.<sup>31,32,45,46</sup>

Em 2009, o *Japanese Gynecologic Oncology Group* publicou o primeiro estudo (JGOG 3016) demonstrando benefício significativo na sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) com a administração de paclitaxel dose densa (80mg/m<sup>2</sup> por semana) combinada com carboplatina a cada 3 semanas, em comparação ao padrão estabelecido de administração a cada 3 semanas de ambos os medicamentos. No entanto, estudos de fase III subsequentes, em populações ocidentais, falharam em demonstrar os benefícios de SLP e SG do paclitaxel semanal em dose densa.<sup>31,32,45,46</sup>

No estudo de fase III, JGOG 3016, 631 pacientes com câncer epitelial de ovário em estágio II-IV foram randomizadas para receber o tratamento convencional com paclitaxel 180mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias ou o esquema em dose densa (paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> semanal), ambos combinados à carboplatina *area under the curve* (AUC) 6mg/mL por min a cada 21 dias. Após seguimento mediano de 76,8 meses, foi evidenciada melhora significativa na SLP (28,2 *versus* 17,5 meses; *hazard ratio* [HR]=0,76; intervalo de confiança [IC] 95%=0,62–0,91; p=0,0037) e na SG (100,5 *versus* 62,2 meses; HR=0,79, IC 95%=0,63–0,99; p=0,039) a favor do grupo que recebeu o regime em dose densa. O benefício em SLP e SG com o regime dose densa parece ocorrer em todos os subgrupos de pacientes, exceto em pacientes com tumores com histologia de células claras ou mucinosos.<sup>31,32</sup>

O estudo de fase III GOG 0262 comparou a dosagem padrão de carboplatina AUC 6mg/mL por min combinada ao paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas ou ao esquema semanal de paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> (semelhante ao JGOG 3016). O estudo permitiu associação de bevacizumabe 15mg/kg a cada 3 semanas em ambos os braços, conforme opção da paciente e médico assistente. Entre as 692 pacientes, 84% receberam bevacizumabe. Na análise por intenção de tratar não houve diferença na SLP entre os grupos, sendo 14,7 meses no grupo de paclitaxel semanal e 14,0 meses no grupo de paclitaxel a cada 3 semanas. Em uma análise entre as pacientes que não receberam bevacizumabe, o paclitaxel semanal foi associado a um aumento de SLP em 3,9 meses quando comparado ao paclitaxel administrado a cada 3 semanas (14,2 *versus* 10,3 meses).<sup>45</sup>

Outro estudo de fase III, chamado ICON 8, comparou 3 grupos: carboplatina AUC 5 ou 6mg/mL por min e paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas; carboplatina AUC 5 ou 6mg/mL por



min a cada 3 semanas e paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> semanal; carboplatina AUC 2mg/mL por min e paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> semanal. Foram incluídas 1.566 pacientes e não houve diferença estatisticamente significativa em SLP e SG entre o grupo de tratamento padrão em comparação aos dois grupos de tratamento semanal.<sup>46,47</sup>

Possíveis causas para os resultados discordantes são: as diferenças étnicas farmacogenômicas, já que o estudo do JGOG 3016 envolve uma população japonesa, enquanto os ensaios clínicos subsequentes foram predominantemente em populações ocidentais; o uso de bevacizumabe, que foi divergente no estudo GOG 0262 em relação ao demais; a proporção de pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante seguido de citorredução de intervalo, que foi superior no estudo ICON 8; uma possível desproporção em relação ao volume de doença residual, já que este dado não está disponível para as pacientes submetidas a citorredução primária no estudo ICON 8. Podemos ainda considerar a possibilidade de haver diferenças em relação à proporção de pacientes de acordo com subtipos histopatológicos e moleculares, e presença de mutação de *BRCA1/2* ou deficiência da recombinação homóloga nos diferentes estudos.<sup>48-51</sup>

#### **1.3.4.2 Bevacizumabe**

O crescimento endotelial vascular é essencial na promoção da angiogênese e progressão de doença no câncer de ovário. O bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado contra o fator de crescimento endotelial vascular, mostrou atividade no tratamento em primeira linha do câncer de ovário.

Estudo randomizado, duplo-cego, fase III, randomizou 1.873 mulheres com câncer epitelial de ovário em estágios III-IV submetidas a citorredução para receber um dos 3 tratamentos seguintes: carboplatina e paclitaxel em dose convencional a cada 3 semanas por 6 ciclos no grupo controle e 2 grupos com bevacizumabe, um deles receberia a droga durante a quimioterapia, por 6 ciclos, e o outro seguiria com bevacizumabe até completar 22 ciclos. Apesar de não demonstrar ganho em SG, o desfecho primário foi atingido, com aumento de SLP significativamente maior a favor do grupo que recebeu o anticorpo de manutenção.<sup>33</sup>

Outro estudo fase III, com desenho semelhante, publicado no mesmo ano, o ICON 7, mostra aumento significativo de SLP em favor do grupo que recebeu bevacizumabe na população geral, e aumento significativo também de SG no subgrupo de alto risco (estágio FIGO IV ou III com doença residual maior que 1cm).<sup>34,52</sup>

O estudo de fase III AGO-OVAR 17 avaliou se haveria benefício em SLP em prolongar o tratamento com bevacizumabe por até 30 meses. Foram randomizadas 927 pacientes com câncer epitelial de ovário em estágios IIB-IV submetidas a citorredução para tratamento com carboplatina e paclitaxel em dose convencional a cada 3 semanas por 6 ciclos associado a bevacizumabe a cada 3 semanas por 15 ou 30 meses. O estudo mostrou que é seguro prolongar o tempo de uso de bevacizumabe, porém não houve aumento significativo de SLP ou SG com maior tempo de exposição à droga, mesmo em análises de subgrupo das pacientes de mais alto risco, com doença estágio IIB-IIIC com doença residual após citorredução ou estágio IV.<sup>53</sup>

#### **1.3.4.3 Quimioterapia intraperitoneal**

A cavidade peritoneal é o principal sítio de disseminação no câncer de ovário. Embora a intensidade da quimioterapia intravenosa seja limitada principalmente pela mielotoxicidade, várias drogas podem ser administradas diretamente na cavidade peritoneal. O racional para a quimioterapia intraperitoneal no câncer de ovário é que o peritônio recebe exposição a altas concentrações de agentes antitumorais, enquanto os tecidos normais, como medula, são relativamente poupados.

Estudo de fase III publicado em 1996 randomizou 654 pacientes com câncer de ovário estágio III após citorredução para receber ciclofosfamida intravenosa associada a cisplatina intraperitoneal ou intravenosa a cada 3 semanas, e observou redução significativa do risco de morte a favor do grupo que utilizou a terapia intraperitoneal (HR=0,76; IC 95%=0,61- 0,96; p=0,02).<sup>35</sup>

Outro estudo fase III, publicado 10 anos depois, randomizou 429 pacientes com câncer de ovário estágio III após citorredução para receber quimioterapia com paclitaxel associado a cisplatina intravenosa no D2 ou cisplatina intraperitoneal no D2 e no D8, a cada 3 semanas, por 6 ciclos. Os resultados apontam ganho significativo em SG, com medianas de 49,7 e 65,6 meses a favor do grupo que recebeu a terapia intraperitoneal.<sup>37</sup>

A quimioterapia intraperitoneal também pode ser administrada na forma de quimioterapia hipertérmica (HIPEC). Esta modalidade de tratamento foi testada em estudo de fase III, que randomizou 245 pacientes submetidas a tratamento com quimioterapia neoadjuvante com carboplatina e paclitaxel e que apresentavam pelo menos doença estável após três ciclos de quimioterapia para se submeter a citorredução de intervalo com ou sem

administração de HIPEC com cisplatina (100mg/m<sup>2</sup>). Três ciclos adicionais de quimioterapia foram administrados no pós-operatório. Neste trabalho houve benefício estatisticamente significativo em SG para o grupo de cirurgia mais HIPEC, com medianas de 33,9 meses no grupo de cirurgia isolada e 45,7 meses no grupo de cirurgia mais HIPEC.<sup>54</sup>

#### 1.3.4.4 Inibidores de PARP

As enzimas PARP, particularmente PARP-1 e PARP-2, apresentam funções críticas em múltiplas vias de reparo de DNA, especialmente no reparo de quebras de fita simples de DNA na via de reparo por excisão de bases. Tumores de ovário com mutações em *BRCA1/BRCA2* apresentam deficiência da via de reparo por recombinação homóloga e se tornam dependentes das funções da PARP. Com isso, o uso de inibidores de PARP leva à morte celular. Os inibidores de PARP foram a primeira classe de drogas a explorar o conceito de letalidade sintética, que descreve o fenômeno em que a deficiência em uma via leva as células tumorais à dependência de uma segunda via, passando essa a ser um ponto de vulnerabilidade do tumor que pode ser explorado através de tratamento com inibidores dessa segunda via.<sup>6</sup>

Inibidores de PARP demonstraram efeito especialmente no carcinoma seroso de alto grau. Esse subtipo apresenta deficiência da via de recombinação homóloga em cerca de 50% dos casos, devido a mutações em *BRCA1/BRCA2* ou outros genes da via de recombinação homóloga, ou por inativação epigenética através da metilação.<sup>7</sup>

Os inibidores de PARP olaparibe,<sup>38,39</sup> niraparibe<sup>40</sup> e veliparibe<sup>41</sup> demonstraram ganho significativo em SLP em estudos de fase III no cenário de tratamento adjuvante/1ª linha. Nesses estudos eles foram usados como terapia de manutenção após resposta à quimioterapia à base de platina em pacientes com carcinoma seroso de alto grau ou endometriode e estágio da FIGO III ou IV. O benefício foi maior entre as pacientes que apresentam mutação em *BRCA1/BRCA2*, seguido pelas pacientes com deficiência em recombinação homóloga e menos evidente nas pacientes com a via da recombinação homóloga proficiente.

#### 1.4 Justificativa

Concluimos, portanto, que o câncer epitelial de ovário tem um mau prognóstico. A maioria das mulheres é diagnosticada com doença em estágio avançado e apresenta altas taxas de recidiva, mesmo após tratamento padrão com citorredução e quimioterapia de

primeira linha com carboplatina e paclitaxel administrados a cada 3 semanas. Novas estratégias com terapias de manutenção demonstraram melhorar a sobrevida destas pacientes, porém a seleção das pacientes para cada tipo de tratamento e a melhor forma de combiná-los ainda são grandes desafios.

Neste contexto, a quimioterapia com paclitaxel em dose densa apresenta dados conflitantes e os diferentes resultados encontrados levaram ao descrédito do uso deste esquema na população ocidental. Apesar dos resultados negativos em população ocidental, estes estudos apresentam algumas limitações, levantando questionamentos sobre se devemos realmente abandonar o tratamento com quimioterapia com paclitaxel em dose densa. Neste estudo, avaliamos o efeito do regime dose densa *versus* convencional com carboplatina e paclitaxel, sem bevacizumabe, em uma população brasileira.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

Comparar a sobrevida livre de progressão entre o tratamento com paclitaxel regime dose densa e regime convencional, ambos em combinação com carboplatina, no tratamento de primeira linha do câncer epitelial de ovário.

### **2.2 Objetivos secundários**

Descrever as características da população tratada com paclitaxel regime dose densa e convencional em combinação com carboplatina no AC Camargo Cancer Center.

Identificar fatores prognósticos clínicos e patológicos relacionados a sobrevida livre de progressão.

Comparar a sobrevida global entre os dois regimes de tratamento.

## **3. METODOLOGIA**

### **3.1 Desenho do estudo**

Estudo de coorte retrospectivo, analítico, unicêntrico.

### 3.2 Casuística

Foram avaliados retrospectivamente os dados das pacientes com diagnóstico de câncer epitelial de ovário tratadas no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2018. As pacientes foram identificadas no banco de dados eletrônico do AC Camargo Cancer Center por meio de uma busca pelo código internacional da doença (CID) C56 e diagnóstico histológico de tumor epitelial de ovário. Os dados clínicos foram coletados dos registros em prontuário médico eletrônico.

Foram coletados dados sobre: data de nascimento, data de diagnóstico, história familiar de câncer, presença de mutações em *BRCA1/2* conhecidas, subtipo histológico do câncer de ovário, estadiamento ao diagnóstico definido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), performance status no início do tratamento definido pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), valor do CA 125 ao diagnóstico, data da citorredução, doença residual após citorredução, tratamentos recebidos e respectivas respostas, data da recidiva, data do último seguimento, data do óbito.

#### 3.2.1 Critérios de Inclusão

Pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de câncer epitelial de ovário tratadas no AC Camargo Cancer Center no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2018, que receberam tratamento de primeira linha com paclitaxel semanal na dose de 80mg/m<sup>2</sup> (regime dose densa) ou dose de 175mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas (regime convencional), ambos combinados à carboplatina AUC 5 ou 6mg/mL por min a cada 3 semanas, independente da data do diagnóstico.

#### 3.2.2 Critérios de Exclusão

Pacientes com dados clínicos disponíveis em prontuário insuficientes no julgamento dos investigadores. Pacientes não submetidas a citorredução primária ou de intervalo. Pacientes que receberam tratamento com bevacizumabe na primeira linha.

### 3.3 Análise Estatística

Foi usada estatística descritiva para caracterização das amostras com determinação de frequências, médias, medianas e medidas de dispersão central.

Para a análise de interação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui-quadrado. Para comparação entre as medianas de variáveis contínuas de acordo com as categorias das variáveis categóricas foi aplicado o teste U de Mann-Whitney.

Curvas de Kaplan-Meier foram geradas para análise de sobrevida e o impacto das diversas variáveis avaliadas pelo teste de log-rank. Sobrevida livre de progressão foi definida como o tempo a partir do diagnóstico até a recorrência ou óbito por qualquer causa. Sobrevida global foi definida como o tempo a partir do diagnóstico até óbito por qualquer causa.

Empregamos análise multivariada para predição do impacto combinado de variáveis independentes na sobrevida usando-se o modelo de regressão de Cox com riscos proporcionais. Variáveis com p menor que 0,2 na análise univariada foram incluídas na análise multivariada.

Para minimizar um potencial viés de seleção, realizamos a análise utilizando o *Propensity Score Matching*. Identificamos todas as pacientes tratadas com regime de dose densa e cada uma delas foi pareada com 2 pacientes tratadas com o regime convencional, considerando o valor do *Propensity Score Matching* mais próximo para realizar a correspondência. O modelo do *Propensity Score Matching* foi gerado usando todas as covariáveis que potencialmente poderiam afetar a alocação da paciente em um determinado grupo, com o objetivo de obter resultados mais confiáveis. As pacientes foram pareadas de acordo idade inferior ou superior a 65 anos, performance status (ECOG) de 0 ou  $\geq 1$ , CA 125 inferior ou superior a 200 ao diagnóstico, estágio FIGO I-II ou III-IV, cirurgia primária ou de intervalo, doença residual e subtipo histológico.

Consideramos estatisticamente significativas as análises cujos valores de p foram menores que 0,05. Empregamos os pacotes estatísticos SPSS v.24.0 e R versão 4.0.

#### **4. ASPECTOS ÉTICOS**

O trabalho foi realizado de acordo com os aspectos éticos orientados pela Resolução n.º 466/2012 sobre pesquisas envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde e foi submetido para avaliação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C. Camargo Cancer Center n.º 2389/17.

Há risco de perda de confidencialidade, caso dados de pacientes sejam identificados, todavia foram tomadas todas as medidas cabíveis para que isto não ocorra.

Pela característica retrospectiva do estudo, solicitamos dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## **5. ARTIGO CIENTÍFICO**

Foram realizadas a coleta dos dados clínicos, a análise estatística, elaboração do manuscrito e submissão para publicação. O artigo contendo os resultados da dissertação foi aceito e publicado, e encontra-se disponível publicamente em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-08270-0>.<sup>55</sup>

## **6. DADOS ADICIONAIS**

O câncer de ovário é uma doença heterogênea, com subtipos histológicos distintos, que apresentam características clínicas, resposta à quimioterapia e prognóstico diferentes.<sup>44</sup> Diferenças na distribuição dos subtipos histológicos e moleculares entre os estudos de dose densa podem estar relacionadas aos resultados divergentes obtidos.

No estudo JGOG 3016, o benefício da SLP e SG foi observado principalmente no subtipo seroso de alto grau, enquanto o aumento da densidade e intensidade da dose de paclitaxel não se demonstrou ser suficiente para superar a quimiorresistência dos cânceres de ovário de células claras e mucinosos.<sup>31,32</sup>

Esta variação de resposta ao regime de dose densa por subtipo histológico impacta na decisão de utilizar este esquema de tratamento mais frequentemente em pacientes com subtipo seroso de alto grau, o que pode ser visto em nosso estudo retrospectivo, em que 88% das pacientes submetidas ao regime dose densa apresentavam o subtipo carcinoma seroso de alto grau. Em uma análise de subgrupo para SLP no nosso trabalho, o benefício do regime de dose densa foi maior no grupo com carcinoma seroso de alto grau em relação aos outros subtipos, que foram agrupados, conforme visto na figura 4 do artigo, possivelmente o baixo número de pacientes no subgrupo com outros tipos histológicos influenciou este resultado. Considerando o número limitado de pacientes com outros subtipos histológicos em nosso trabalho, que não carcinoma seroso de alto grau, não foi possível uma análise do impacto da utilização de cada regime de quimioterapia por subtipo histológico.





## 7. CONCLUSÃO

Nosso estudo é o primeiro realizado em uma população brasileira a mostrar o benefício do regime de dose densa quando comparado ao regime convencional de paclitaxel a cada 3 semanas, semelhante ao estudo JGOG 3016. Embora o desenvolvimento de drogas para o tratamento do câncer de ovário esteja direcionado para a incorporação de novas drogas-alvo e imunoterapia no tratamento de primeira linha, acreditamos que os dados dos estudos ICON 8 e GOG 0262 não oferecem evidências suficientes para descartar a quimioterapia com paclitaxel dose densa como uma opção de tratamento adjuvante para pacientes não asiáticas, e que este esquema de quimioterapia ainda deve ser considerado como uma opção de base para novos regimes de tratamento.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3).
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1).
3. INCA. Incidência de câncer no Brasil: Estimativa 2020. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2019;
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. [cited 2021 Jun 20]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
5. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *The Lancet Oncology.* 2008.
6. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;
7. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *The Lancet.* 2019.
8. Narod S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? Vol. 13, *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2016.
9. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: Etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;
10. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factors. Vol. 11, *International Journal of Women's Health.* 2019.
11. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2017;317(23).
12. Amin N, Chaabouni N, George A. Genetic testing for epithelial ovarian cancer. Vol. 65, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2020.
13. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clinical Cancer Research.* 2014;20(3).
14. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(4).

15. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021. Vol. 19, JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2021.
16. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2018;143.
17. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *New England Journal of Medicine*. 2019;
18. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007.
19. Bois A du, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the arbeitgemeinschaft gynaekologische onkologie studiengruppe ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the groupe d'Investigateurs nationaux pour les etudes des cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;
20. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2013;
21. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, 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. *J Natl Cancer Inst*. 2003;
22. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: An exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010;
23. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2008;

24. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 1996;
25. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin- cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: Three-year results. *J Natl Cancer Inst*. 2000;
26. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;
27. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, 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*. 2003;
28. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004;
29. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: The MITO-2 randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;
30. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III A. 7th ed 2010 AJCC Cancer Staging Manual Seventh Edition. *AJCC Cancer Staging Manual Seventh Edition*. 2010.
31. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) [Internet]. 2009;374. Available from: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
32. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, 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 Sep;14(10):1020–6.

33. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(26).
34. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011 Dec 29;365(26):2484–96.
35. Alberts DS, Liu PY, Hannigan E v., O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 1996;
36. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the gynecologic oncology group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(4).
37. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(1).
38. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(26).
39. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(25).
40. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(25).
41. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(25).

42. Baird RD, Tan DSP, Kaye SB. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2010.
43. Marchetti P, Urien S, Cappellini GA, Ronzino G, Ficarella C. Weekly administration of paclitaxel: Theoretical and clinical basis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2002.
44. Lee MX, Tan DSP. Weekly versus 3-weekly paclitaxel in combination with carboplatin in advanced ovarian cancer: Which is the optimal adjuvant chemotherapy regimen? Vol. 29, *Journal of Gynecologic Oncology*. Korean Society of Gynecologic Oncology and Colposcopy; 2018.
45. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Feb 25;374(8):738–48.
46. Clamp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim JW, O'Donnell DM, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIg phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10214).
47. Clamp AR, James EC, McNeish I, Dean A, Kim JW, O'Donnell DM, et al. 8050 ICON8: Overall survival results in a GCIg phase III randomised controlled trial of weekly dose-dense chemotherapy in first line epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma treatment. *Annals of Oncology*. 2020;31.
48. Kommoss S, Winterhoff B, Oberg AL, Konecny GE, Wang C, Riska SM, et al. Bevacizumab may differentially improve ovarian cancer outcome in patients with proliferative and mesenchymal molecular subtypes. *Clinical Cancer Research*. 2017;
49. Murakami R, Matsumura N, Michimae H, Tanabe H, Yunokawa M, Iwase H, et al. The mesenchymal transition subtype more responsive to dose dense taxane chemotherapy combined with carboplatin than to conventional taxane and carboplatin chemotherapy in high grade serous ovarian carcinoma: A survey of Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG3016A1). *Gynecol Oncol*. 2019;
50. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019;37. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.01.0001>.

51. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: An NRG oncology/Gynecologic oncology group study. *Clinical Cancer Research*. 2018 Feb 15;24(4):777–83.
52. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug 1;16(8):928–36.
53. Pfisterer J, Joly F, Kristensen G, Rau J, Mahner S, Pautier P, et al. Optimal treatment duration of bevacizumab (BEV) combined with carboplatin and paclitaxel in patients (pts) with primary epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FTC) or peritoneal cancer (PPC): A multicenter open-label randomized 2-arm phase 3 ENGOT/GCIG trial of the AGO Study Group, GINECO, and NSGO (AGO-OVAR 17/BOOST, GINECO OV118, ENGOT Ov-15, NCT01462890). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15\_suppl).
54. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(3).
55. Pirolli R, de Alencar VTL, Estati FL, Ribeiro ARG, Honda DYT, de Oliveira M, et al. Comparison of dose-dense vs. 3-weekly paclitaxel and carboplatin in the first-line treatment of ovarian cancer in a propensity score-matched cohort. *BMC Cancer*. 2021;21(1).