

M 2015

**TERAPIAS DIRIGIDAS COMO
ESTRATÉGIA NO TRATAMENTO DE
MANUTENÇÃO DO CANCRO DO OVÁRIO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

CARINA TALICE STUBE HERMAN
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM ONCOLOGIA
APRESENTADA AO INSTITUTO DE
CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
DA UNIVERSIDADE DO PORTO

CARINA TALICE STUBE HERMAN

TERAPIAS DIRIGIDAS COMO ESTRATÉGIA NO TRATAMENTO DE
MANUTENÇÃO DO CANCRO DO OVÁRIO: revisão sistemática e metanálise de
estudos clínicos randomizados

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em
Oncologia submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas
de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador – Professor Doutor Rui Manuel de Medeiros
Melo Silva

Categoria – Professor associado com Agregação

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
da Universidade do Porto/ Grupo de Oncologia Molecular e
Patologia Viral do IPO-Porto

Co-orientador – Doutora Ana Carina Pereira

Categoria – Investigador de Pós-Doutoramento

Afiliação – Instituto Português de Oncologia do Porto

INFORMAÇÃO TÉCNICA

TÍTULO:

Terapias dirigidas como estratégia no tratamento de manutenção do cancro do ovário: revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Oncologia, Especialização em Oncologia Clínica, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

AUTOR:

Carina Talice Stube Herman

DATA:

Setembro de 2015

EDITOR:

Carina Talice Stube Herman

CORREIO ELETRÓNICO:

carina.tsherman@hotmail.com

1ª EDIÇÃO:

Setembro de 2015

“Ninguém escapa ao sonho de voar, de ultrapassar os limites do espaço onde nasceu; de ver novos lugares e novas gentes. Mas saber ver em cada coisa, em cada pessoa, aquele algo que a define como especial, um objeto singular, um amigo,- é fundamental. Navegar é preciso, reconhecer o valor das coisas e das pessoas, é mais preciso ainda”

Antoine de Saint-Exupéry

AGRADECIMENTOS

Este espaço é dedicado para aqueles que, de alguma forma, contribuíram para que esta dissertação fosse realizada. Não sendo viável nomeá-los a todos, há alguns a quem não posso deixar de manifestar o meu apreço e agradecimento sincero.

Gostaria de começar agradecendo a toda comissão coordenadora do Curso de Mestrado em Oncologia, pela oportunidade de ingressar neste mestrado, o que me permitiu aprimorar meus conhecimentos nessa área em ampla expansão de conhecimentos e de extrema importância para saúde pública.

Ao Professor Doutor Rui Medeiros, meu orientador, pela oportunidade de desenvolver este projeto, pelo seu profissionalismo, dedicação e disponibilidade demonstrada durante todo desenvolvimento da Tese. Agradeço também as palavras de incentivo quando precisei e a simpatia com a qual fui recebida.

À Doutora Ana Carina Pereira, minha coorientadora, por todo conhecimento transmitido, pela enorme paciência, apoio, disponibilidade manifestada e a confiança depositada que contribuíram decisivamente para que esta metanálise fosse concluída.

Aos meus familiares pelo incentivo recebido ao longo desses dois anos que estive longe de casa. Aos meus pais, Marga e Gilberto Herman, obrigada pelo amor, paciência e sobretudo compreensão com todas minhas decisões profissionais e pessoais.

A minha tia, comadre e melhor amiga Mariléia Stube, pelo apoio demonstrado em todo meu percurso pessoal e profissional. Obrigado por acreditares em mim!

Por último, ao meu namorado Luís Miguel, por ter me apoiado desde o início nessa “loucura número 13”. Foi ouvinte atento de muitas dúvidas, inquietações, desânimos e sucessos. Obrigado pelo apoio, confiança e pela valorização sempre tão entusiasta do meu trabalho, dando-me, desta forma, coragem para concluir essa etapa. Sem você nada disso seria possível!

ABREVIATURAS

B

BRCA Breast Cancer Gene

F

FIGO Internation Federation of Gynecology and Obstetrics

H

HR Hazard Ratio

I

IC Intervalo de Confiança

O

OR Odds Ratio

P

PARP Poly (ADP-ribose) Polymerase

S

SG Sobrevivência Global

SLP Sobrevivência livre de Progressão

V

VEGFR Vascular Endothelial Growth Factor

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....	IX
ÍNDICE DE TABELAS.....	X
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	XI
RESUMO.....	XII
ABSTRACT.....	XIV
INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Epidemiologia.....	2
1.2 Histologia.....	2
1.3 Fatores de risco e prognóstico.....	3
1.4 Diagnóstico.....	4
1.5 Tratamento.....	5
1.6 Terapia de Manutenção no cancro do ovário.....	7
1.7 Terapia dirigida no cancro do ovário.....	9
1.7.1 Inibidores da angiogénese (VEGFR/ TKIs).....	9
1.7.2 Inibidores da PARP.....	10
1.8 Justificativa da Revisão Sistemática e Metanálise.....	12
OBJETIVOS.....	15
2.1. Objetivo principal.....	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
MÉTODOS.....	17
3.1 Tipos de estudos.....	18
3.2 Estratégia de busca e seleção dos artigos.....	18

3.3. Extração de dados	19
3.4 Análise estatística	19
3.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	20
RESULTADOS	21
4.1 Descrição dos estudos	22
4.2 Número de participantes e características dos estudos incluídos.....	23
4.3. Avaliação da qualidade e risco de viés	26
4.4 Sobrevivência livre de progressão.....	27
4.5 Sobrevivência global	29
4.6 Eventos adversos graves	29
DISCUSSÃO	31
CONCLUSÃO DOS AUTORES.....	35
REFERÊNCIAS	37
APÊNDICE.....	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Incidência do cancro do ovário a nível mundial, por 100.000 habitantes, em 2012 (Adaptado de International Agency for Research on Cancer 2012) GLOBOCAN 2012.

Figura 2 Fluxograma de identificação e seleção dos estudos incluídos na metá-análise com base nos critérios PRISMA.

Figura 3 Representação esquemática do risco de viés: julgamento da revisão dos autores sobre cada item de risco de viés apresentados com percentagens em todos os estudos incluídos.

Figura 4 Representação esquemática do risco de viés: julgamento da revisão dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Representação das características gerais dos estudos incluídos na metanálise.

Tabela 2 Representação dos principais resultados relatados pelos estudos incluídos na metanálise.

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Forest plot representando a sobrevivência livre de progressão

Gráfico 2 Forest plot representando a sobrevivência livre de progressão através da análise de subgrupos consoante o período do tratamento em que a terapia de manutenção foi realizada.

Gráfico 3 Forest plot representando a sobrevivência global

Gráfico 4 Forest plot representando os eventos adversos graves (grau 3-5).

RESUMO

Introdução: A maioria das pacientes com cancro do ovário avançado desenvolvem recorrência da doença após terapia convencional baseada em cirurgia citorrredutora e quimioterapia com platinos/taxanos. Dessa forma, um grande esforço tem sido realizado para estabelecer o papel das terapias de manutenção nesse modelo tumoral. Resultados promissores são provenientes de ensaios clínicos randomizados investigando tratamentos de manutenção com agentes inibidores da angiogénese e da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP).

Objetivos: Avaliar a eficácia e segurança de terapias dirigidas no tratamento de manutenção em pacientes com cancro epitelial do ovário.

Métodos: Buscamos estudos clínicos randomizados nas bases de dados PubMed, EMBASE e CENTRAL (até Abril 2015). Também procuramos registos de ensaios clínicos em andamento através da base de dados clinicaltrial.gov. Foram incluídos estudos clínicos randomizados comparando terapias dirigidas versus placebo ou terapias dirigidas versus quimioterapia sozinha no tratamento de manutenção do cancro do ovário. Os resultados avaliados foram sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global e eventos adversos graves. A extração dos artigos foi realizada através do software Endnote X7. Os dados foram analisados através do software Review Manager 5.3 (RevMan5.3) disponibilizado pela Cochrane Reviews. Utilizamos o modelo de efeitos aleatórios. O método estatístico foi de Mantel-Haenszel para os dados dicotômicos e Inverse Variance para os dados que relataram o tempo decorrido até o evento. O intervalo de confiança foi de 95%.

Resultados: Dez estudos contemplando 7403 pacientes foram incluídos na metanálise. A adição de terapias dirigidas como manutenção resultou em um aumento estatisticamente significativo de 34% (HR 0,66; IC 95% 0,56-0,78) na sobrevivência livre de progressão em comparação com placebo ou quimioterapia convencional. Na doença recorrente, verificou-se um aumento de 50% na SLP (HR = 0,50; 95% IC 0,41-0,60). Não houve evidência de uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência global HR 0,89 (IC 95% 0,78-1,01). Quando comparados ao grupo controlo, os pacientes que realizaram tratamento de manutenção com terapias dirigidas tiveram um aumento de 1.57 (IC 95% 1.34-1.84). vezes no risco de desenvolverem eventos adversos graves

Conclusão: Nossa metanálise sugere que o uso de terapias dirigidas como manutenção no cancro epitelial do ovário resulta numa melhoria significativa na sobrevivência livre de progressão, porém não apresentou benefícios na sobrevivência global. Além disso, quando comparados ao grupo controlo, os pacientes que realizaram tratamento de manutenção com terapias dirigidas tiveram um aumento significativo nos eventos adversos graves.

Palavras-chave (Medical Subject Heading): Ovarian neoplasms, Molecular Targeted therapy, Angiogenesis Inhibitors, Poly (ADP-ribose) Polymerases (PARP) Inhibitors, Survival Analysis, Maintenance.

ABSTRACT

Introduction: The majority of patients with advanced ovarian cancer develop recurrent disease after conventional therapy based on cytoreductive surgery and platinum-taxane chemotherapy. Thus, a great effort has been made to establish the role of maintenance therapy in this tumor model. Targeted therapies with angiogenesis and poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors have demonstrated promising results

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of targeted therapies in maintenance treatment in ovarian cancer patients.

Methods: We researched randomized clinical trials in PubMed, EMBASE and CENTRAL databases (until April 2015). Clinical trials in progress were also researched through clinicaltrial.gov database. Randomized clinical trials were included comparing targeted therapy versus placebo or conventional chemotherapy alone in maintenance treatment of ovarian cancer. The evaluated endpoints were progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and serious adverse events. Extraction of articles was performed using Endnote X7 software. Data was analyzed using Review Manager 5.3 software (RevMan5.3) provided by Cochrane Reviews. We used the random-effects model. Mantel-Haenszel was the statistical method used for dichotomous data and Inverse Variance for time-to-event data. Confidence interval was 95%.

Results: Ten studies covering 7403 patients were included in the meta-analysis. Addition of maintenance therapy resulted in a statistically significant increase of 34% (HR 0.66, 95% CI 0.56-0.78) in progression-free survival compared to placebo or conventional chemotherapy alone. In recurrent disease, there was an increase of 50% in PFS (HR = 0.50, 95% CI 0.41-0.60). There was no evidence of a statistically significant improvement in overall survival 0.89 HR (95% CI 0.78 to 1.01). When compared to the control group, patients that undergone maintenance treatment with targeted therapies had a 1.57 times (95% CI 1.34-1.84) increased risk of developing serious adverse events.

Conclusion: Our meta-analysis suggests that the use of targeted therapies as maintenance in ovarian cancer results in a significant improvement in progression-free survival, but showed no benefit in overall survival. In addition, when compared to the control group, patients that undergone maintenance treatment with targeted therapies had a significant increase in severe adverse events.

KEYWORDS: Ovarian neoplasms, Molecular Targeted therapy, Angiogenesis Inhibitors, Poly (ADP-ribose) Polymerases (PARP), Survival Analysis, Maintenance.

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

O cancro do ovário apresenta a maior taxa de mortalidade entre os tumores ginecológicos a nível mundial, nos países desenvolvidos é a quinta maior causa de mortes por cancro em mulheres¹. A incidência mundial é de 238.719 diagnósticos por ano (figura 1). Apesar das constantes pesquisas nessa área, a mortalidade global ainda mantém-se elevada, 151.917 mortes ao ano ².

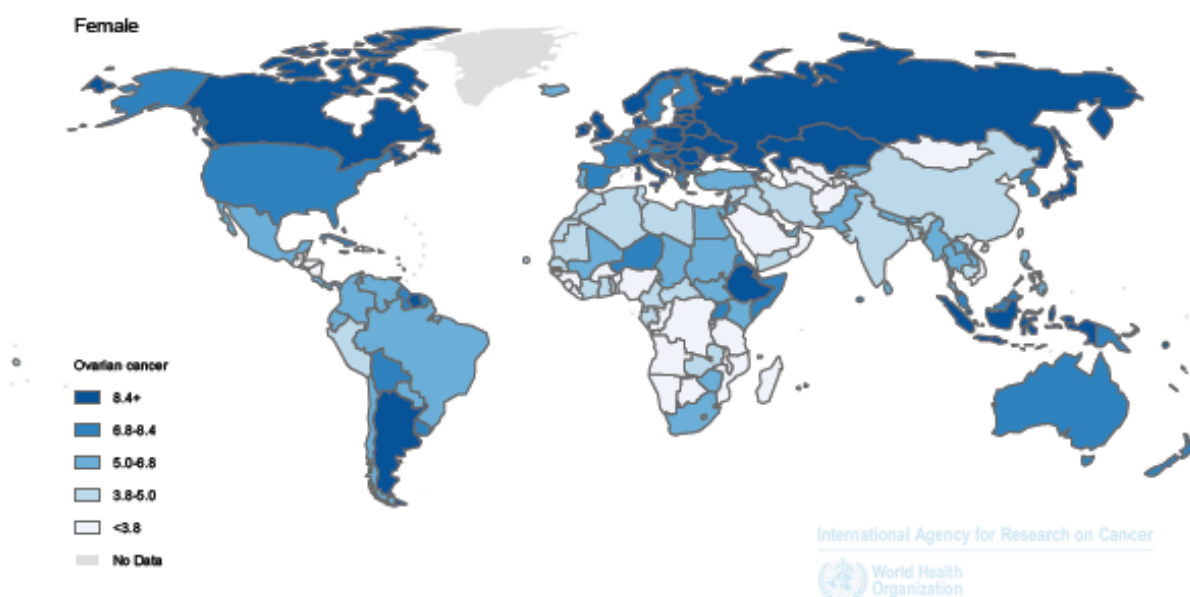


Figura 1 Incidência do cancro do ovário a nível mundial, por 100.000 habitantes, em 2012 (Adaptado de International Agency for Research on Cancer 2012) GLOBOCAN 2012

1.2 Histologia

O cancro do ovário pode ser definido como um crescimento anormal de células produzidas no ovário³. Ele apresenta uma elevada heterogeneidade a nível celular, podendo ter origem em três tipos de células distintas: células germinativas, células estromais e células epiteliais^{4,5}. Embora a superfície epitelial do ovário represente apenas uma pequena fracção de todos os tipos celulares presentes neste órgão, cerca de 90 % das neoplasias do ovário são do tipo epitelial³.

Os tumores do ovário, tal como outras neoplasias ginecológicas, são também classificados consoantes o seu padrão de disseminação no momento do diagnóstico. O sistema internacional de estadiamento utilizado é o estadiamento FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)⁶ e, de forma geral, divide o cancro do ovário em quatro fases: Estadio I (o tumor está limitado ao(s) ovário(s)), Estadio II (o tumor envolve um ou ambos os ovários, com extensão pélvica), Estadio III (o tumor envolve um

ou ambos os ovários, com metastização peritoneal confirmada fora da pelve e/ou metastização ganglionar) e Estágio IV (metastização à distância, excluindo metastização peritoneal⁵.

O cancro epitelial do ovário pode ser subdividido em diferentes subtipos: serosos, de células claras, mucinosos, Brenner (células de transição), tumores epiteliais mistos, indiferenciados e não identificados⁷. Carcinomas serosos invasores é o subtipo histológico mais comum representando até 80% dos cancros do ovário avançado⁸. Ensaios clínicos demonstraram que o subtipo histológico possui grande importância no prognóstico das pacientes⁹.

1.3 Fatores de risco e prognóstico

A incidência do cancro do ovário aumenta com a idade, cerca de 80% dos casos são diagnosticados em mulheres com mais de 50 anos, a maioria na pós-menopausa¹⁰. Pela falta de modelos experimentais adequados para o estudo desta neoplasia, a etiologia e os eventos iniciais da carcinogénese do ovário permanecem ainda pouco conhecidos¹¹.

No entanto, alguns fatores de risco estão bem descritos, tais como menopausa em idade avançada, terapia de reposição hormonal de longa duração, alto índice de massa corporal e histórico familiar, enquanto que a ovariectomia unilateral, maior duração do uso de contraceptivos orais, e maior número de gestações, foram descritos como fatores de proteção contra o cancro do ovário⁸.

O risco de desenvolvimento de cancro do ovário de forma esporádica, ao longo da vida, é de 1,7 %⁴. O histórico familiar desempenha um papel importante no desenvolvimento de cancro do ovário. Mulheres portadoras da mutação genética *BRCA1* possuem um risco aumentado de 15-45% de desenvolverem cancro do ovário, bem como as que possuem a mutação no gene *BRCA2* possuem um risco acrescido de 10-20%¹⁰. Essas mulheres tendem a desenvolver o cancro do ovário cerca de 10 anos mais cedo quando comparadas as mulheres que não possuem cancro hereditário^{4,10}. Atualmente, ainda não existem diretrizes claras para realização de testes de identificação dessa mutação, eles são realizados de acordo com o histórico familiar e origens étnicas¹². No que diz respeito a indivíduos portadores de mutações características do Síndrome de Lynch (mutações nos genes *MLH1* e *MSH2*), estes indivíduos apresentam um risco estimado de 7 % de virem a desenvolver cancro do ovário ao longo da vida⁴.

Fatores de prognóstico no cancro do ovário incluem o estadiamento e grau histológico no momento do diagnóstico, a presença ou ausência de doença residual após a cirurgia de citorredução, estado funcional, idade da paciente e a sensibilidade à quimioterapia baseada em platinos⁹. Quando o cancro do ovário é detectado e tratado enquanto ainda está confinado ao ovário (fase I), a taxa de sobrevivência em 5 anos é de aproximadamente 90%¹³. Entretanto, quando detectado em estádios III-IV a taxa de sobrevivência em 5 anos cai para 20-30%¹.

O estadiamento e avaliação de FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) continua o indicador mais poderoso de prognóstico no cancro do ovário^{6,12}.

1.4 Diagnóstico

Clinicamente o cancro do ovário apresenta-se como uma massa cística complexa situada na região pélvica. Embora o cancro do ovário seja denominado "assassino silencioso", mais de 80% dos pacientes apresentam sintomas, mesmo quando a doença ainda é limitada aos ovários⁹. No entanto, esses sintomas são semelhantes a eventos gastrointestinais comuns ou ainda alterações nas condições do trato genitourinário e ginecológico, por isso, não provaram ser úteis para diagnóstico clínico precoce⁴.

Por desenvolve-se de maneira silenciosa e pela falta de sintomatologia específica, 75 % dos casos são diagnosticados nos estádios III e IV (FIGO)⁶. Os sintomas são identificados mais comumente na doença avançada e incluem dor abdominal ou pélvica, constipação, diarreia, aumento na frequência urinária, sangramento vaginal, distensão abdominal e fadiga⁵. A ocorrência de ascite e massas abdominais podem levar ao aumento da circunferência abdominal, distensão abdominal, náuseas, anorexia, dispepsia e saciedade precoce. A extensão da doença para as cavidades pleurais pode produzir derrames pleurais e o desenvolvimento de sintomas respiratórios¹².

A ultra-sonografia de abdômen e pelve é geralmente a primeira investigação por imagem recomendada para mulheres nos quais se suspeita de cancro do ovário¹². A ultra-sonografia transvaginal melhora a visualização das estruturas do ovário, facilitando a classificação das massas tumorais em malignas ou benignas¹⁴.

A tomografia computadorizada (TAC) é rotineiramente utilizada para determinar a extensão da doença e para ajudar no planeamento cirúrgico. Imagem raio-X e tomografia computadorizada de tórax devem ser realizadas para investigação de derrame pleural e

doença acima do diafragma. O risco de malignidade pode ser calculado a partir dos fatores clínicos, da realização de uma ultrassonografia e/ou doseamento de CA 125 ¹².

Na sequência de uma avaliação clínica completa, a medição dos níveis de CA 125 no soro é rotineiramente utilizada como auxiliar no diagnóstico¹². No entanto, a sua utilidade em detectar a doença na fase inicial é questionável, uma vez que apenas 50% dos pacientes em estadio I apresentam alteração de Ca125. Na doença avançada, CA 125 é elevada em cerca de 90% dos pacientes ¹⁵. Entretanto, cabe salientar que concentrações aumentadas de CA 125 não são específicas para cancro do ovário, podem ser encontradas em outras neoplasias como, por exemplo, mama, pulmão, cólon e pâncreas além de doenças benignas como endometriose, doença pélvica inflamatória e cistos ovarianos ¹².

1.5 Tratamento

No que se refere à terapêutica, o tratamento de primeira-linha no cancro epitelial do ovário em estadios avançados consiste em cirurgia citorrredutora seguida de quimioterapia adjuvante a base de platinos (carboplatina ou cisplatina) e taxanos (paclitaxel ou docetaxel)¹⁶. Uma combinação de paclitaxel 175 mg / m² e carboplatina AUC 6-5 é administrado por via intravenosa a cada 3 semanas^{16 17 18}. Normalmente, são realizados seis ciclos de tratamento da quimioterapia padrão (platinos e taxanos), não existe evidência para sugerir que mais de seis ciclos apresentem melhores resultados¹⁹.

Análogos de platinos, como a carboplatina e cisplatina, são os agentes mais ativos no tratamento do cancro do ovário e exercem o seu efeito pela formação de ligações entre as cadeias de ADN. Os taxanos, como o paclitaxel e docetaxel, medeiam o seu efeito citotóxico através da polimerização e estabilização dos microtúbulos, que irá resultar numa paragem do ciclo celular na transição G2/M e, em ultima análise, irá conduzir a apoptose³.

Platinos e taxanos tem sido o tratamento padrão no cancro epitelial do ovário há mais de 15 anos²⁰. Muitas estratégias foram estudadas como forma de superar as altas taxas de recorrência da doença no cancro do ovário avançado. A administração de quimioterapia intraperitoneal começou a ser investigada pelo fato de a maioria dos casos de recidivas clínicas estarem confinadas na cavidade peritoneal, a adoção dessa terapêutica aumentaria a dose de quimioterapia que entra em contato com o tumor residual além de evitar a toxicidade sistémica adicional. Ensaios clínicos com quimioterapia intraperitoneal apresentaram resultados favoráveis na sobrevivência livre de progressão e sobrevivência

global^{21 22 23}, entretanto a alta toxicidade evidenciada, a falta de familiaridade com a colocação e utilização de cateteres peritoneais e a preocupação com a concepção dos ensaios clínicos têm gerado controvérsias e impedido a sua utilização como tratamento padrão do cancro do ovário avançado²⁰.

Outra estratégia para melhorar a terapia no cancro do ovário avançado seria a “terapia de dose densa” ou “*dose-dense*” Atualmente, o paclitaxel e a carboplatina são administradas a cada 3 semanas, como agentes no tratamento padrão de primeira linha no cancro epitelial do ovário avançado. O conceito de “terapia de dose densa” baseia-se na hipótese de Norton-Simon que um intervalo mais curto entre as doses de agentes citotóxicos é mais eficaz na redução a carga tumoral do que o aumento da dose²⁴.

Estudo de fase III comparando o paclitaxel e carboplatina administrados a cada 3 semanas versus administração semanal “*dose-dense*” de paclitaxel combinado com a administração a cada 3 semanas de carboplatina em pacientes com diagnóstico de cancro epitelial do ovário avançado, trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário, demonstrou uma melhoria na sobrevivência livre de progressão no grupo de tratamento de *dose-dense* (28 vs 17,2 meses, hazard ratio [HR]: 0,71 IC 95%: 0,58-0,88, P = 0,0015). Resultados da sobrevivência global também foram animadores com uma mediana de 100,5 meses (IC 95% 65,2-∞) no regime de dose-densa e 62,2 meses (52,1-82,6) no esquema convencional (HR, 0,79; 95% CI, 0,63-0,99, P = 0,039; teste log-rank). Entretanto, cabe salientar que esse ensaio foi desenvolvido em uma população quase que exclusivamente asiática²⁵.

O ensaio clínico MITO 7 buscou verificar o impacto da terapia *dose-dense* na população caucasiana. Esse estudo multicêntrico, randomizado, de fase III realizado em 67 instituições na Itália e França não teve resultados tão satisfatórios como os obtidos em populações asiáticas. A sobrevivência livre de progressão foi de 17,3 meses (IC 95% 15,2-20,2) em pacientes designados para tratamento a cada três semanas, versus 18,3 meses (16 · 20/08 · 9) em mulheres atribuídas a terapia semanal (hazard ratio 0.96, 95% CI 0.80-1.16; p = 0.66)²⁶.

Outra abordagem com o objetivo de aperfeiçoar o tratamento do cancro do ovário foi o desenvolvimento de ensaios clínicos com a adição de um terceiro fármaco à quimioterapia baseada em platinos e taxanos. No ensaio InterGroup (gCig) ICON-5 / GOG 182 adicionou-se fármacos como gencitabina, metoxipolietileno glicosilada, doxorubicina lipossomal ou topotecano comparativamente com carboplatina e paclitaxel. Não foram demonstradas melhorias na sobrevivência livre de progressão ou sobrevivência global nestes pacientes¹⁹. A combinação de cisplatina e paclitaxel foi

demonstrada igualmente eficaz a carboplatina e paclitaxel em ensaios clínicos, entretanto, resultam em uma maior toxicidade além de sua forma de administração ser menos conveniente²⁷.

Dessa forma, até o momento nenhum estudo baseado em quimioterapia citotóxica conseguiu apresentar resultados para uma possível melhora no tratamento das pacientes com cancro do ovário em estadios avançados. Apesar da taxa de resposta a terapêutica inicial baseada em platinos e taxanos ser de cerca de 80%²⁸, a maioria das mulheres com doença avançada (estadios III-IV) acaba por apresentar recidiva. Assim, terapias de manutenção eficazes são necessárias com a finalidade de atrasar ou prevenir a recorrência da doença.

1.6 Terapia de Manutenção no cancro do ovário

Nas últimas décadas foram relatadas melhorias modestas na evolução da terapêutica em mulheres com diagnóstico de cancro do ovário, entretanto a doença continua a ser diagnosticada em estadios avançados e associada a um mau prognóstico^{6,9}. Dessa forma, novos conhecimentos gerados através da conduta rigorosa e bem concebidos de ensaios clínicos são fundamentais para melhorar os resultados das mulheres com esse diagnóstico.

Atualmente, acredita-se que 60-65% de todas as pacientes com diagnóstico de cancro do ovário poderiam potencialmente beneficiar-se de uma terapia de manutenção eficaz²⁹.

A terapia de manutenção é definida como a administração do tratamento depois de um número definido de ciclos de quimioterapia, quando o tumor de um paciente não apresentou progressão. O tratamento é continuado até que ocorra toxicidade inaceitável ou a progressão da doença³⁰. Os principais resultados avaliados em ensaios clínicos randomizados com terapia de manutenção no cancro do ovário são sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, cabe ressaltar ainda, que nestes ensaios a sobrevivência livre de progressão pode ser considerada o resultado principal avaliado no estudo³¹. A força da sobrevivência livre de progressão (SLP) como um substituto para sobrevivência global (SG) é especialmente clara em terapia de primeira linha. SLP parece correlacionar-se com SG, especialmente quando um grande efeito sobre a SLP é observado. No tratamento de doença recorrente, pode ser mais difícil aumentar significativamente a sobrevivência global. Portanto, o aumento da sobrevivência livre de progressão é um desfecho válido para a aprovação de fármacos e decisão terapêutica, apesar da sobrevivência global ser ainda verificada na grande maioria dos estudos³¹.

Terapias de manutenção baseadas em quimioterapia citotóxica ou com agentes biológicos têm sido propostas em diversos ensaios clínicos nos últimos anos, entretanto, nenhum tratamento conseguiu demonstrar eficácia e segurança que levasse a aprovação de um fármaco para tal finalidade. Estudo clínico randomizado de fase III realizado para avaliar o papel do interferon-alfa (INF alpha) como terapia de manutenção após a cirurgia e/ou quimioterapia em pacientes com carcinoma epitelial do ovário não demonstrou nenhum benefício na sobrevivência global ou sobrevivência livre de progressão³².

O anticorpo monoclonal oregovomab administrado endovenoso mensalmente como terapia de manutenção após terapia de primeira linha no cancro epitelial do ovário, demonstrou segurança e induziu uma resposta imune mensurável, entretanto não demonstrou resultados satisfatórios na sobrevivência livre de progressão ou sobrevivência global. Sobrevivência livre de progressão foi de 10,3 meses para oregovomab (IC 95%, 9,7-13,0 meses) e 12,9 meses (IC 95%, 10,1-17,4 meses) para placebo³³.

Ensaio clínico de fase III que avaliou abagovomab administrado por via endovenosa mensalmente como terapia de manutenção em pacientes com cancro do ovário recorrente, demonstrou-se seguro e induziu uma resposta imune mensurável, entretanto, não prolongou a sobrevivência livre de progressão e/ou sobrevivência global³⁴.

Ensaio de Fase III com paclitaxel 175 mg/m² a cada 3 semanas como terapia de manutenção em pacientes que completaram 6 ciclos de platinos/taxanos com resposta completa, não demonstrou benefícios significativos para o paclitaxel contra observação em relação SLP (59% vs 54%) SG (87% vs 90%)³⁵.

Atualmente a melhor experiência de terapia de manutenção no cancro do ovário é com agentes inibidores da angiogénese e da Poli (ADP-ribose) polimerase (PARP). O primeiro fármaco aprovado para terapia de manutenção no cancro do ovário foi o olaparib. Em Dezembro de 2014 a Food and Drug Administration (FDA) aprovou olaparib cápsulas (Lynparza, AstraZeneca Pharmaceuticals LP) como monoterapia para o tratamento de manutenção em pacientes com cancro do ovário avançado que foram tratados com três ou mais linhas de quimioterapia anteriores³⁶. A terapia de manutenção com olaparib, um inibidor da PARP administrado após terapia padrão a base de platina na doença recorrente, levou a um prolongamento significativo da sobrevivência livre de progressão, principalmente, em pacientes com uma mutação *BRCA*³⁷.

1.7 Terapia dirigida no cancro do ovário

Terapias dirigidas buscam atingir vias moleculares específicas, dessa forma, têm como benefício uma redução ou desaparecimento de eventos adversos graves ocasionados pela quimioterapia citotóxica tais como a supressão da medula óssea, mucosites e alopecia. Entretanto, sabe-se que esses agentes apresentam efeitos tóxicos específicos consoantes ao seu mecanismo de ação⁴.

No cancro epitelial do ovário, terapias dirigidas vem sendo exaustivamente estudadas. Como citado anteriormente, duas vias moleculares têm demonstrado resultados satisfatórios em ensaios clínicos com terapia de manutenção, são elas a via VEGFR representada pelos inibidores da angiogénese e a via da enzima poli (ADP-ribose) polimerase (PARP)^{38,39}.

1.7.1 Inibidores da angiogénese (VEGFR/ TKIs)

A angiogénese consiste na formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos já existentes. Este é um fenómeno normal associado com processos de rotina, incluindo a cicatrização de feridas e embriogénese^{40,41}. Em condições fisiológicas, esse mecanismo é estritamente controlado através do equilíbrio dinâmico entre fatores pró e anti-angiogénicos⁴². A angiogénese apresenta um aspecto crítico na progressão e metástase do tumor à medida que os vasos são responsáveis pelo transporte de nutrientes, oxigênio e demais elementos⁴³. A formação de novos vasos sanguíneos é necessária para suportar o crescimento de um tumor sólido para além de 1-2 mm³⁴¹. Os tumores tem a capacidade de emitir sinais químicos que induzem a angiogénese e/ou estimulam as células normais vizinhas a produzirem essas moléculas sinalizadoras⁴².

Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um dos elementos-chave para a estimulação da angiogénese. O VEGF é libertado por células cancerígenas e liga-se a um receptor nas células endoteliais (VEGF-R), estimulando a atividade de ligação de tirosina-quinase no VEGF-R que por sua vez estimula a sinalização a jusante e a ativação de células endoteliais^{41,44}.

Sabe-se que a angiogénese é importante no desenvolvimento do cancro do ovário e assim tem sido um dos alvos de investigação clínica. Agentes anti-angiogénicos têm sido extensivamente estudados no tratamento do carcinoma epitelial do ovário e verificou-se uma eficácia clínica como agentes isolados, bem como em combinação com quimioterapia⁴⁵.

Bevacizumab (Avastin, Genentech/Roche, South San Francisco, CA, EUA), um anticorpo monoclonal anti-VEGF foi o primeiro agente antiangiogénico que demonstrou benefício como terapia de primeira linha e terapia de manutenção no carcinoma epitelial do ovário (EOC), através dos ensaios clínicos GOG 218⁴⁶ e ICON 7⁴⁷, ambos estudos de fase III revelaram um aumento significativo na sobrevivência livre de progressão da doença (SLP) para carboplatina/paclitaxel mais bevacizumab seguido de manutenção bevacizumab contra carboplatina/paclitaxel sozinho.

Atualmente, o bevacizumab é aprovado pela FDA para o tratamento do cancro do ovário resistente a platinos na doença recorrente⁴⁸. A aprovação foi realizada em Dezembro de 2014 com base no estudo AURELIA III. Este estudo comparou bevacizumab mais quimioterapia versus quimioterapia sozinha em 361 pacientes: 179 pacientes foram designados para receber bevacizumab mais quimioterapia, e 182 pacientes foram designadas para receber quimioterapia sozinha. A sobrevivência livre de progressão em pacientes que receberam bevacizumab mais quimioterapia foi 6,8 meses (IC 95%; 5,6-7,8) em comparação com 3,4 meses (IC 95%; 2,1-3,8) para aqueles que receberam apenas quimioterapia. Este ensaio clínico não demonstrou diferença significativa na sobrevivência global (16,6 versus 13,3 meses; HR = 0,89, IC95% = 0,69-1,14). A análise exploratória estratificada por regime quimioterápico, demonstrou resultados ainda mais satisfatórios quando se fez a adição do bevacizumab a quimioterapia com paclitaxel com uma melhoria de 5,7 meses na sobrevivência livre de progressão (9,6 versus 3,9 meses; HR = 0,47, IC95% = 0,31-0,72). Foi observado também uma melhoria na taxa de resposta global de 23% (53% vs 30%), e uma melhoria de 9,2 meses na sobrevivência global mediana (22,4 vs 13,2 meses; HR = 0,64, IC 95% = 0,41-1,01)⁴⁹.

Na doença platinos sensível, a European Medicines Agency (EMA) aprovou a utilização do bevacizumab na dose de 15mg/m² de 3 em 3 semanas em associação com a carboplatina e gencitabina após a apresentação dos resultados do ensaio clínico OCEANS que demonstrou um impacto estatisticamente significativo na sobrevivência livre de progressão da doença (p< 0.0001 e HR 0,48)⁵⁰.

1.7.2 Inibidores da PARP

Polyadenosine 5' inibidores diphosphosphoribose polimerase (PARP) é uma classe de fármacos utilizados na terapia oncológica concebidos para atingir tumores com déficits de recombinação homóloga⁵¹. Atualmente os tumores com esses déficits bem estudados são aqueles associados com mutação *BRCA* linha germinal (*BRCAMut*). A poli (ADP-

ribose) polimerase (PARP) é uma enzima envolvida no processo de reparação do ADN. Cada vez que as células multiplicam-se e dividem-se, existe um risco de ocorrer danos no ADN. Dessa forma, os inibidores da PARP impossibilitam o processo de reparação do ADN celular, matando as células tumorais. Tumores que possuem recombinação homóloga com defeitos, incluindo a cancro do ovário com mutação *BRCA1*, apresentam especial sensibilidade aos inibidores da PARP⁵¹.

Os inibidores da PARP vêm sendo incluídos em diversos estudos clínicos como agentes promissores no tratamento do cancro do ovário seja pela facilidade de administração posológica (via oral), toxicidade geralmente aceitável, alta frequência de déficits de recombinação homóloga no cancro do ovário seroso de alto grau, e eventual sinergia com outros agentes específicos, tais como drogas anti-angiogénicas⁵².

No conceito de terapia de manutenção, estudo clínico de fase II, com dupla ocultação, randomizado, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da terapia de manutenção com olaparib em pacientes com cancro do ovário seroso de alto grau, sensível à platina, com ou sem a presença da mutação germinativa *BRCA*, encontrou melhoria significativa na progressão mediana da sobrevivência livre de progressão: 8,4 meses versus 4,8 meses, para olaparib versus placebo respectivamente (hazard ratio [HR] = 0,35; P <0,001)⁵³. Olaparib apresentou resultados ainda mais promissores em pacientes sensíveis a platina com mutação germinativa *BRCA* que apresentaram doença recorrente. Os resultados de sobrevivência livre de progressão para essas pacientes foram de 11,2 meses para olaparib versus 4,3 meses para o placebo (HR = 0,18; P <0,0001)³⁷. Até o momento, não houve benefício de sobrevivência global relatados na terapia de manutenção com olaparib.

Recentemente foi publicado estudo clínico de randomizado de fase II o qual demonstrou uma melhora na sobrevivência livre de progressão através da associação de olaparib mais quimioterapia, seguido de monoterapia de manutenção em mulheres com cancro do ovário recorrente, sensível à platina. A sobrevivência livre de progressão foi significativamente maior no grupo olaparib mais quimioterapia (mediana de 12,2 meses [95% IC 0 7-15]) quando comparado ao grupo do que realizou apenas quimioterapia (mediana de 9,6 seis meses [IC 95% 9,1- 9,7] (HR 0,51 [IC 95% 0,34- 0,77]; p = 0.0012), resultados foram ainda mais animadores em pacientes com mutações de *BRCA* (HR 0,21 [IC 95% 0, 08-0,55]; p = 0.0015⁵⁴.

Os eventos adversos graves mais frequentemente reportados com o uso de olaparib foram fadiga (7 vs. 3% para o placebo) anemia (5 vs 1%) e a neutropenia (4 vs\ 1%)^{37,53,54}. Toxicidade associada com olaparib incluiu problemas gastrointestinais, como

náuseas, vômitos, dor abdominal, perda de apetite, diarreia e dispepsia⁵⁵. As toxicidades hematológicas incluíram anemia, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia; aumentos da creatinina, artralgia, mialgia e também foram relatados com olaparib. Casos raros de desenvolvimento de leucemia mielóide aguda e síndromes mielodisplásicas em pacientes pré-tratados intensivamente foram reportados, dessa forma, a contagem de células sanguíneas devem ser cuidadosamente monitorizados⁵⁵. No caso de toxicidade, a dose de olaparib pode ser reduzido para 200 mg duas vezes por dia ou 100 mg duas vezes ao dia^{55 56}.

Além do olaparib (AstraZeneca), existem vários outros inibidores de PARP em ensaios clínicos para o cancro do ovário, incluindo os agentes orais niraparib (Tesar/Merck), rucaparib (Clovis Oncology, Pfizer), veliparib (Abbott), e BMN-673 (Abbott). Atualmente, niraparib, rucaparib, e veliparib estão em estudos de fase III. Inibidores da PARP estão também a ser investigados em combinação com outros agentes, incluindo inibidores da angiogénese. A combinação de olaparib e cediranib, um inibidor do fator de crescimento endotelial do receptor vascular 2 (VEGFR-2) administrado por via oral, demonstrou resultados animadores⁵⁷. O regime de combinação resultou em um aumento da sobrevivência livre de progressão de 17,7 meses versus 9,0 meses, para olaparib agente único (HR = 0,42; P = 0,005). A taxa de resposta global foi maior para a terapia em combinação do que para o olaparib como agente único, 80% versus 48%, respectivamente (P = 0,002). Além disso, o benefício da terapia de combinação foi especialmente acentuado nos pacientes com cancro do ovário, do tipo selvagem de *BRCA* linha germinal, o que sugere que a hipoxia induzida por cediranib potencia os defeitos de recombinação homóloga da célula e conduz a atividade de inibidor de PARP aumentada. A toxicidade foi aumentada no grupo em que recebeu a terapia em combinação e incluiu hipertensão, fadiga e efeitos colaterais gastrointestinais⁵⁷.

1.8 Justificativa da Revisão Sistemática e Metanálise

A revisão sistemática é um estudo secundário que tem por objetivo sumarizar de forma qualitativa os resultados de vários estudos primários, através da utilização de métodos adequados para identificação, seleção e avaliação criteriosa dos estudos incluídos. Em seguida, os dados dos diferentes estudos podem ser quantitativamente combinados por métodos estatísticos através de uma metanálise⁵⁸.

A grande quantidade de evidência científica disponível atualmente torna imprescindível que essas informações sejam transformadas em conhecimento, isto é, reunidas,

organizadas, criticamente avaliadas e quantitativamente mensuradas⁵⁹. As diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas são meios que permitem essa transformação. A revisão sistemática é uma técnica científica objetiva, eficiente e reproduzível, que permite extrapolar achados de estudos independentes, avaliar a consistência de cada um deles e explicar as possíveis inconsistências e conflitos. Além disso, é uma técnica que melhora a precisão das estimativas de efeito de uma determinada intervenção clínica⁶⁰.

Dessa forma, as revisões sistemáticas e metanálises têm por objetivo demonstrarem de forma resumida as evidências clínicas atuais através da compilação de resultados de diversos autores⁵⁹. Fornece uma visão geral e imparcial da visão do conhecimento atual sobre determinado tema em específico⁶⁰. Metáanálise pode ser definida como "a análise estatística de uma grande coleção de resultados de estudos individuais com a finalidade de integrar os resultados". Ao combinar estudos individuais, é possível proporcionar uma estimativa simples e mais precisa dos efeitos do tratamento⁶¹.

O uso de métodos explícitos em revisões sistemáticas limita a ocorrência de viés (erros sistemáticos) e reduz os efeitos de chance, proporcionando assim resultados mais fiáveis sobre os quais os profissionais da saúde possam tirar conclusões e tomar decisões⁶². Atualmente a Colaboração Cochrane tem papel fundamental a medida que fornece diretrizes específicas para construção de metanálises com elevados parâmetros de qualidade⁵⁹.

O tratamento de pacientes com carcinoma do ovário avançado constitui-se num grande desafio atualmente. Dessa forma, a identificação de terapias num conceito de manutenção é de fundamental importância. À medida que surgem novas estratégias de tratamento do cancro do ovário baseadas em terapias dirigidas, torna-se importante verificar se a adição destes novos medicamentos como terapia de manutenção tem benefício adicional em termos de sobrevivência. Além disso, é necessário avaliar os efeitos prejudiciais adicionais no que diz respeito à toxicidade e qualidade de vida das pacientes.

Atualmente os fármacos inibidores da angiogénese e inibidores da PARP têm demonstrado resultados empolgantes em estudos clínicos randomizados que envolvam a terapia de manutenção no cancro do ovário. Contudo, muitas questões ainda são relevantes, tais como, a definição do melhor fármaco para essa terapia, os grupos de pacientes que apresentam maiores benefícios, a via de administração adequada, dosagem, tempo de tratamento⁶³.

Assim, buscamos estudos clínicos randomizados que descrevessem terapias dirigidas com inibidores da angiogénese e inibidores da PARP num conceito de manutenção no tratamento do cancro do ovário com o objetivo de sintetizar as informações pertinentes para a clínica e reuni-las em uma metanálise.

Capítulo 2

OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Avaliar a eficácia e segurança de terapias dirigidas no tratamento de manutenção em pacientes com cancro do ovário.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar desfechos clínicos, nomeadamente sobrevivência livre de progressão da doença, sobrevivência global e eventos adversos graves (grau 3-5) no tratamento com terapias dirigidas em pacientes com cancro do ovário, trompa de falópio ou cancro peritoneal primário num conceito de manutenção da doença;

Identificar a melhor abordagem terapêutica para inserir a terapia de manutenção no tratamento do cancro do ovário: tratamento de primeira linha ou doença recorrente.

Capítulo 3
MÉTODOS

3.1 Tipos de estudos

Realizamos uma revisão sistemática seguida de metanálise através de estudos clínicos randomizados comparando terapias dirigidas versus placebo ou terapias dirigidas versus quimioterapia convencional sozinha no tratamento de manutenção do cancro do ovário. A população de estudo abrangeu mulheres com histologia de cancro do ovário, trompa de falópio ou peritoneal primário.

Foram excluídos estudos que contemplavam mulheres com outros cancros associados ao cancro do ovário, peritoneal primário ou da trompa de falópio, também foram excluídos estudos clínicos que não apresentavam grupo controlo (comparação) ou que não fossem randomizados, estudos caso-controlo, estudos duplamente publicados e estudos com terapias dirigidas que não abordavam uma fase de manutenção.

O resultado primário avaliado foi sobrevivência livre de progressão (SLP). Os resultados secundários avaliados foram sobrevivência global (SG) e eventos adversos graves (grau 3-5). A classificação foi realizada de acordo com os critérios do National Cancer Institute Common Terminology Criteria (versão 3)⁶⁴.

Os eventos adversos graves são mais relevantes à medida que podem levar a interrupção do tratamento, hospitalização do doente ou morte relacionado ao evento.

3.2 Estratégia de busca e seleção dos artigos

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PUBMED, EMBASE e CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) até Abril 2015. Realizamos também, pesquisa de estudos clínicos na base de dados do ClinicalTrials.gov e buscamos identificar resumos de reuniões anuais da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) nos últimos 15 anos.

Os termos utilizados na busca foram previamente estabelecidos de acordo com a estratégia PICOS (**P**articipantes, **I**ntervenções, **C**omparações e **O**utcome (resultados), **S**tudy (design). Os termos utilizados foram “Ovarian neoplasms”, “Molecular Targeted therapy”, “Angiogenesis Inhibitors”, “Poly (ADP-ribose) Polymerases (PARP)”, “Survival Analysis”, and “Clinical trial”.

Foram pesquisados fármacos inibidores da angiogénese e inibidores da PARP, visto que atualmente essas classes têm apresentado resultados promissores no tratamento do cancro do ovário. A busca foi restrita a artigos publicados em inglês.

Quando o texto completo dos ensaios clínicos não estavam disponíveis, enviamos e-mail para os autores.

3.3. Extração de dados

Realizamos download de todos os títulos e resumos recuperados pela busca eletrônica para um banco de gestão de dados denominado *Endnote X7®* (Thomson Reuters), em seguida removemos os artigos em duplicata. Foram excluídos os estudos que não preenchiam os critérios de inclusão.

Para os estudos incluídos, extraímos as seguintes características: ano de publicação, revista, critérios de inclusão e exclusão utilizados para selecionar as pacientes, número total de participantes, tratamento prévio, tempo de duração do estudo, número de grupos de intervenção, detalhes do diagnóstico do cancro do ovário (estadio de FIGO, tipo histológico, grau do tumor, extensão da doença), detalhes de intervenção (fármaco utilizado, dose, duração do tratamento), detalhes de comparação (tipo de controle: placebo ou observação), resultados (sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global e eventos adversos graves), características metodológicas (desenho de estudo, método de randomização, alocação, ocultação, acompanhamento). Os dados foram extraídos independentemente por dois revisores. Quaisquer diferenças de opinião foram resolvidas por discussão com um terceiro investigador.

3.4 Análise estatística

Os dados foram analisados através do software Review Manager (RevMan Update Software versão 5.3.5; Ltd, Oxford, Oxon, UK), disponibilizado pela Cochrane Reviews.

Para os dados que relatam o tempo decorrido até o evento (sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão) foram extraídos o log de Hazard Ratio [$\log(\text{HR})$] e seu erro padrão (SE) a partir dos estudos primários. Quando estas medidas não foram relatadas, buscou-se realizar uma estimativa estatística a partir de outras medidas disponibilizadas pelo artigo primário através do método de Parmar⁶⁵.

Para desfechos dicotômicos, representados pelos eventos adversos graves, extraímos o número de pacientes que experimentaram o desfecho de interesse em cada grupo de tratamento, a fim de estimar o odds ratio (OR).

A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochran (χ^2) e quantificada pela estatística I^2 de Higgins e Thompson. Interpretativamente, uma escala com um valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próxima a 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos⁶⁶.

Utilizamos o modelo de efeitos aleatórios (random-effects)⁶⁷. O método estatístico foi de Mantel-Haenszel para os dados dicotômicos e Inverse Variance para os dados que relataram o tempo decorrido até o evento. O intervalo de confiança foi de 95%.

Quando observada a presença de heterogeneidade, realizamos a análise estratificada investigando a sensibilidade da metanálise para variáveis como: fase do estudo, número de participantes, tipo de fármaco, via de administração, tipo de tratamento.

O viés de publicação foi avaliado através da inspeção visual dos gráficos de funnel plot⁶⁸ e do teste de Begg. Quando verificada a presença de viés de publicação, realizamos uma nova análise excluindo os estudos possíveis fontes de viés e verificamos se houveram alterações nos resultados da metanálise.

3.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Avaliamos o risco de viés nos estudos clínicos randomizados incluídos na revisão e metanálise através da utilização da ferramenta Cochrane Collaboration's⁶⁹. A recomendação da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados é que seja utilizada uma ferramenta baseada em sete domínios. Esses domínios englobam a avaliação de viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outro tipo de viés. O julgamento é subjetivo, e cada desfecho deve ser julgado separadamente. A transparência do método utilizado para avaliação do risco de viés garante reprodutibilidade no processo de julgamento. Dessa forma, os seguintes pontos foram analisados: criação de uma sequência aleatória, ocultação de alocação, ocultação de participantes e de pessoal, ocultação na avaliação dos resultados, avaliação de dados incompletos, relatórios seletivos e outros tipos de vieses⁶⁹. Os itens referentes a avaliação da presença de viés foram julgados para cada um dos estudos como "adequado" (+) "não-claro" (?) ou com "potencial risco de viés" (-) Dois revisores independentemente realizaram essa avaliação, as discordâncias foram resolvidas por discussão.

Capítulo 4

RESULTADOS

4.1 Descrição dos estudos

Através da estratégia de busca principal foram identificados 620 potenciais estudos, destes, 218 foram removidos por estarem duplicados, 323 foram removidos por se tratarem de revisões sistemáticas, metanálises e demais tipos de estudos que não estudos clínicos ou que não relatavam terapia de manutenção com inibidores da angiogénese ou inibidores da PARP. O resumo da seleção dos estudos está representado na figura 2.

Foram identificadas 12 referências que contemplavam todos os critérios de inclusão e exclusão previamente determinados. Entretanto, dois desses artigos não foram incluídos na metanálise porque representavam o mesmo estudo publicado em perspectivas diferentes. Os resultados do estudo fase de III com pazopanib em terapia de manutenção foi publicados no *Journal of Clinical Oncology* em setembro de 2014⁷⁰, e em 2015 os resultados do mesmo estudo foram publicados numa perspectiva diferente na qual foi realizada uma comparação dos resultados de sobrevivência livre de progressão da doença através da avaliação do investigador local e da central de investigação⁷¹. Optamos por incluir o primeiro estudo, visto que apresenta todos os resultados de interesse para nossa metanálise.

O mesmo ocorreu com estudo de fase II como inibidor da PARP olaparib, publicado no *The New England Journal of Medicine*. Ledermann e colaboradores em 2012 demonstraram resultados promissores na sobrevivência livre de progressão em pacientes com cancro epitelial do ovário submetidos a olaparib no tratamento de manutenção⁵³. Em 2014, os autores publicaram os resultados desse mesmo estudo através da estratificação das doentes pela presença da mutação *BRCA*³⁷. Optamos por inserir na metanálise o primeiro estudo pelo fato de abordar toda população com cancro do ovário independente da mutação *BRCA*.

Assim, para a metanálise foram incluídos 10 estudos. Oito desses artigos tinham como fármaco em estudo agentes inibidores da angiogénese^{46,47,50,70,72-75} e dois estudos contemplavam fármacos inibidores da PARP^{53,54}.

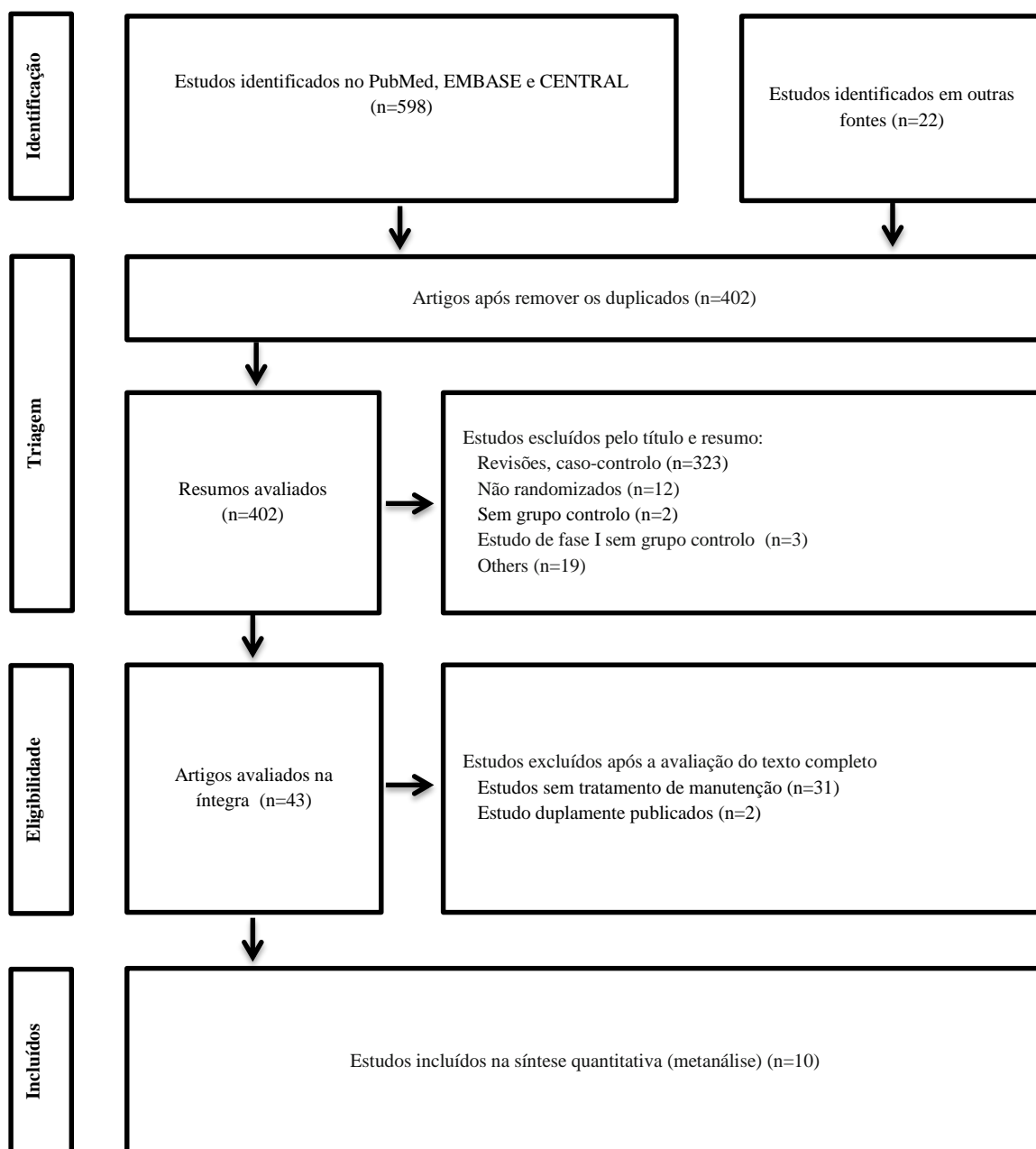


Figura 2 Diagrama mostrando o processo de seleção dos estudos incluídos com base nos critérios de PRISMA.

4.2 Número de participantes e características dos estudos incluídos

Um total de 7403 pacientes participaram dos estudos, 427 pacientes receberam um inibidor da PARP como terapia dirigida e 6976 pacientes foram tratadas com um fármaco inibidor da angiogénese. O tamanho da amostra variou entre 83 e 1873 pacientes.

A tabela 1 apresenta as características dos estudos incluídos na metanálise. Quatro estudos incluídos são de fase II^{53,54,72,75} e seis estudos de fase III^{46,47,50,70,73,74}.

Estudos de referência	Pts (n)	Tipo de intervenção	Idade (anos)	Tipo de tratamento / duração da manutenção	Características
Burguer 2011 (GOG-218)	625	P (175mg/m ²) + C (AUC 6) (6 ciclos) + PI Man (22 ciclos)	60 (25-86)	Tratamento de primeira linha + terapia de manutenção / 12 meses	Pacientes recentemente diagnosticados com cancro epitelial do ovário, trompa de falópio ou peritoneal primário estadio III (incompletamente ressecável) ou estadio IV submetidos a cirurgia citorrredutora. ECOG 0-2. Avaliados por critérios RECIST.
	625	P (175mg/m ²) + C (AUC 6) + Bev (15 mg/kg) (6 ciclos) + PI Man (22 ciclos)	60 (24-88)		
	623	P (175mg/m ²) + C (AUC 6) Bev (15 mg/kg) (6 ciclos) + Bev Man (15 mg/kg) (22 ciclos)	60 (22-89)		
Perren 2011 (ICON7)	764	P (175mg/m ²) + C (AUC 5/6) (6 ciclos)	57 (18-81)	Tratamento de primeira linha + terapia de manutenção / 12 meses	Pacientes com cancro epitelial do ovário, peritoneal primário ou trompa de falópio de alto risco em estadios iniciais (I ou II) ou avançados (III e IV). ECOG 0-2.
	764	P (175mg/m ²) + C (AUC 5/6) + Bev (7,5 mg/kg) (5-6 ciclos) + Bev Man (7,5 mg/kg) (12 ciclos)	57 (24-82)		
Aghajanian 2012 (OCEANS)	242	G (1000mg/m ²) C (AUC 4) (10 ciclos)	61 (28-86)	Doença recorrente, sensível a platinos / 9 meses (média)	Pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma do ovário recorrente. ECOG 0-1. Avaliados por critérios RECIST
	242	G (1000mg/m ²) + C (AUC 4) + Bev (15 mg/kg) (10 cycles) + Bev Man (15 mg/kg)	60 (38-87)		
Ledermann 2011	41	PI	63 (40-75)	Doença recorrente / 9 meses	Pacientes diagnosticados com cancro do ovário avançado do subtipo seroso, peritoneal primário e tubo de falópio ECOG 0-2. Avaliados por critérios RECIST.
	43	Nin (250 mg, 2 vezes ao dia)	60 (27-76)		
Kristensen 2014 (LUME-Ovar1)	455	C (AUC 5/6) + P (175 mg/m ²) (6 ciclos) + PI	56.9	Tratamento de primeira linha + terapia de manutenção / 24 meses	Pacientes recentemente diagnosticados com cancro epitelial do ovário, trompa de falópio ou peritoneal primário (estadios IIb-IV) ECOG 0-1. Avaliados por critérios RECIST
	911	C (AUC 5/6) + P (175 mg/m ²) (6 cycles) + N (250 mg, 2 vezes ao dia) + Nin Man (250 mg, 2 vezes ao dia)	57.5		
Ledermann 2013 (ICON6)	118	Qplat + PI (6 ciclos) + PI Man (100 mg/day)	62 (37-77)	Doença recorrente, sensível a platinos / 15 meses	Pacientes com diagnóstico histológico de cancro do ovário, trompa de falópio ou carcinoma peritoneal primário do tipo seroso, com doença recorrente. ECOG 0-1. Avaliados por RECIST
	174	Qplat + Ced (6 ciclos) + PI Man (100 mg/dia)	62 (30-85)		
	164	Qplat + Ced (6 ciclos) + Ced Man (200 mg/dia)	62 (32-86)		
Herzog 2013	123	PI	54.4	Tratamento de primeira linha / 7 meses (média)	Pacientes com cancro epitelial do ovário ou peritoneal primário, estadios avançados (III-IV). Com resposta completa após quimioterapia de primeira linha .ECOG 0-1. Avaliados por RECIST
	123	Sor (200 mg, 2 vezes ao dia)	56.9		
Du Bois 2014	468	PI (800 mg/dia)	57 (20-85)	Tratamento de primeira linha / 24 meses (média = 8,9 meses)	Pacientes diagnosticados com EOC, trompa de falópio ou peritoneal primário (estadio III-IV) sem evidência de progressão após terapia de primeira linha.. ECOG 0-2.
	472	Paz (800 mg/dia)	56 (25-85)		
Ledermann 2012	129	PI	59 (33-84)	Doença recorrente, sensível a platinos / 6,8 meses (média)	Pacientes com diagnóstico de cancro do ovário seroso, epithelial primário de alto grau (II -III). Avaliados por critérios RECIST
	136	Ola (400mg, 2 vezes ao dia)	58 (21-89)		
Oza 2015	81	P (175mg/m ²) + C (AUC 4) (6 cycles)	62 (31-79)	Doença recorrente, sensível a platinos / 7,6 meses (média)	Pacientes diagnosticados com cancro do ovário, peritoneal primário, e trompa de falópio do subtipo serosos. ECOG 0-2. Avaliados por critérios RECIST.
	81	P (175mg/m ²) + C (AUC 6) (6 cycles) + Ola (200mg) + Ola Man (400mg, 2 vezes/ dia)	59 (27-88)		

Tabela 1 Características dos estudos incluídos na metanálise. Legendas: *P* paclitaxel, *C* carboplatina, *G* gencitabina, *Ola* olaparib, *Bev* bevacizumab, *PI* placebo, *Sor* sorafenib, *Paz* pazopanib, *Nin* nintedanib, *Ced* cediranib, *Man* manutenção, *Qplat* quimioterapia baseada em platinos, *RECIST* response evaluation criteria in solid tumors, *ECOG* eastern cooperative oncology group performance status

Estudo	Tratamento	SLP (meses)	SLP HR (95% CI)	SG (meses)	SG HR (95% CI)	Eventos adversos graves
Inibidores da Angiogênese						
Burguer 2011	P / C	10.3	1	39.3	1	38.49% (239/621)
	P / C / Bev + PI Man	11.2	0.91 (0.80-1.04)	38.7	1.04 (0.83-1.23)	41.19% (257/624)
	P / C / Bev + Bev Man	14.1	0.72 (0.63-0.82)	39.7	0.92 (0.73-1.15)	46.37% (287/619)
Perren 2011	P / C	17.3	1	28.8	1	56% (428/764)
	P / C / Bev + Bev Man	19.0	0.87 (0.77-0.99)	36.6	0.64 (0.48-0.85)	66% (504/764)
Aghajanian 2012	G / C	8.4	1	32.9	1	25.32% (59/233)
	G / C / Bev + Bev Man	12.4	0.48 (0.39-0.61)	33.6	0.95 (0.77-1.18)	36.44% (90/247)
Ledermann 2011	PI	2.9	1	*	1	25% (10/40)
	Nintedanib	15.6	0.65 (0.41-1.02)	*	1	32.56% (14/43)
Kristensen 2014	C / P / PI	17.2	1	34	0.75 (0.44-1.27)	34.44% (155/450)
	C / P / Nin + Nin Man	16.6	0.84 (0.72-0.98)	32.8	0.99 (0.77-1.27)	41.69% (376/902)
Ledermann 2013	Qplat / PI + PI Man	9.4	1	17.6	1	*
	Qplat / Ced + PI Man	*	*	*	*	*
	Qplat / Ced + Ced Man	12.6	0.57 (0.45-0.74)	20.3	0.70 (p=0.0419)	*
Herzog 2013	PI	15.7	1	*	1	20.33% (25/123)
	Sorafenib	12.7	1.09 (0.72-1.63)	*	1.48 (0.69-3.23)	21.14% (26/123)
Du Bois 2014	PI	12.3	1	33.3	1	11.28% (52/461)
	Pazopanib	17.9	0.77 (0.64-0.91)	32.7	1.08 (0.87-1.33)	25.79% (123/477)
Inibidores da PARP						
Ledermann 2012	PI	4.8	1	29.9	1	7.03% (9/128)
	Olaparib	8.4	0.35 (0.25- 0.49)	29.7	0.94 (0.63-1.39)	14.71% (20/136)
Oza 2015	P / C	9.6	1	*	1	25.33% (19/75)
	P / C / Olaparib + Olaparib Man	12.2	0.51 (0.34-0.77)	*	1.17 (0.70-1.73)	20.99% (17/81)

Tabela 2 Representação dos principais resultados relatados pelos estudos incluídos na metanálise. Legendas: *P* paclitaxel, *C* carboplatina, *G* gencitabina, *Bev* bevacizumab, *PI* placebo, *Ced* cediranib, *Man* manutenção, *Qplat* quimioterapia baseada em platinos

Dos dez ensaios clínicos incluídos na metanálise, dois estudos apresentaram apenas o resumo disponível até a data^{73,74}. Quanto ao mecanismo de ação do fármaco utilizado como terapia dirigida, dois estudos abordavam terapia de manutenção no cancro do ovário com o inibidor da PARP olaparib administrado por via oral^{53,54}, e oito estudos apresentavam resultados de fármacos inibidores da via VEGFR- tirosina quinase^{35,36,48-50,53,71,72}. Desses inibidores da angiogênese, três estudos contemplavam o fármaco bevacizumab administrado por via endovenosa^{46,47,50}, dois estudos contemplavam o nintedanib administrado por via oral^{72,73}, um estudo relatava o cediranib administrado por via oral⁷⁴, um estudo relatou o sorafenib⁷⁵ e por último um estudo relatou o pazopanib⁷⁰.

4.3. Avaliação da qualidade e risco de viés

A avaliação do risco de viés através da ferramenta Cochrane, demonstrou que oito estudos publicados apresentaram baixo risco de viés na geração da sequencia aleatória^{46,47,50,53,54,70,72,75}. Três artigos publicados na integra^{46,70,75}, não apresentaram informações suficientes sobre o processo de ocultação da alocação dos pacientes para permitir julgamento. Dessa forma, foram classificados com um risco de viés incerto “unclear risk” no item que avalia a ocultação da alocação (Figura 4).

Dois estudos apresentaram alto risco de viés de performance^{47,54}, estes, são estudos abertos “open-label” onde tanto os pacientes como os pesquisadores sabiam quem estava a receber o fármaco em estudo ou o placebo. Cabe ainda salientar que os resultados de dois estudos incluídos na metanálise^{73,74} estão disponíveis somente em resumos de conferências, dessa forma, faltaram informações suficientes para uma avaliação precisa da qualidade de cada estudo. Esses estudos foram classificados com um “risco de viés incerto” “unclear risk”. Quando o texto completo desses ensaios forem publicados, vamos atualizar a revisão e fazer uma avaliação completa do risco de viés.

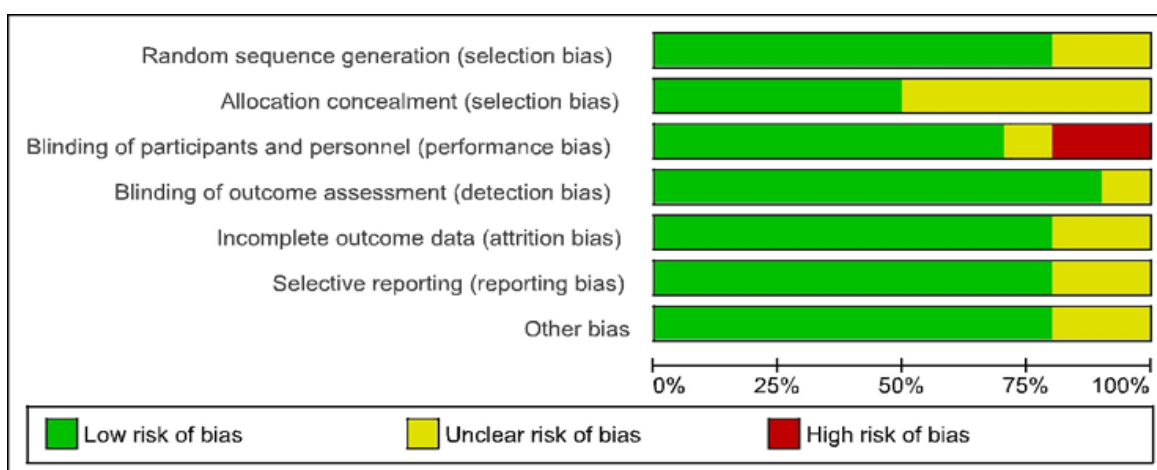


Figura 3 Representação esquemática do risco de viés: julgamento da revisão dos autores sobre cada item de risco de viés apresentados com porcentagens em todos os estudos incluídos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aghajanian 2012	+	+	+	+	+	+	+
Burger 2011	+	?	+	+	+	+	+
du Bois 2014	+	?	+	+	+	+	+
Herzog 2013	+	?	+	+	+	+	+
Kristensen 2014	?	?	?	+	?	?	?
Ledermann 2011	+	+	+	+	+	+	+
Ledermann 2012	+	+	+	+	+	+	+
Ledermann 2013	?	?	+	?	?	?	?
Oza 2015	+	+	-	+	+	+	+
Perren 2011	+	+	-	+	+	+	+

Figura 4 Representação esquemática do risco de viés: julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

4.4 Sobrevivência livre de progressão

Os dez ensaios incluídos na metanálise relataram a sobrevivência livre de progressão como desfecho primário, representando 7304 pacientes^{46,47,50,53,54,70,72-75}. A mediana da sobrevivência livre de progressão variou de 2,9 a 19,8 meses. Foi verificada a presença de heterogeneidade significativa entre os estudos ($I^2 = 83\%$, $P < 0,0001$) (Gráfico 1). Realizamos a análise estratificada em subgrupos e verificamos que ao agrupar os estudos consoantes ao período do tratamento em que a terapia de manutenção foi administrada (tratamento de primeira linha ou doença recorrente), conseguimos eliminar a heterogeneidade entre os estudos (Gráfico 2). O resultado dos valores de HR dos estudos agrupados foi de 0,66 (IC 95% 0,56-0,78) utilizando o modelo de efeitos aleatórios. Esses resultados demonstram que a adição de terapias dirigidas resulta em um aumento estatisticamente significativo de 34% da sobrevivência livre de progressão em comparação com a quimioterapia sozinha ou placebo.

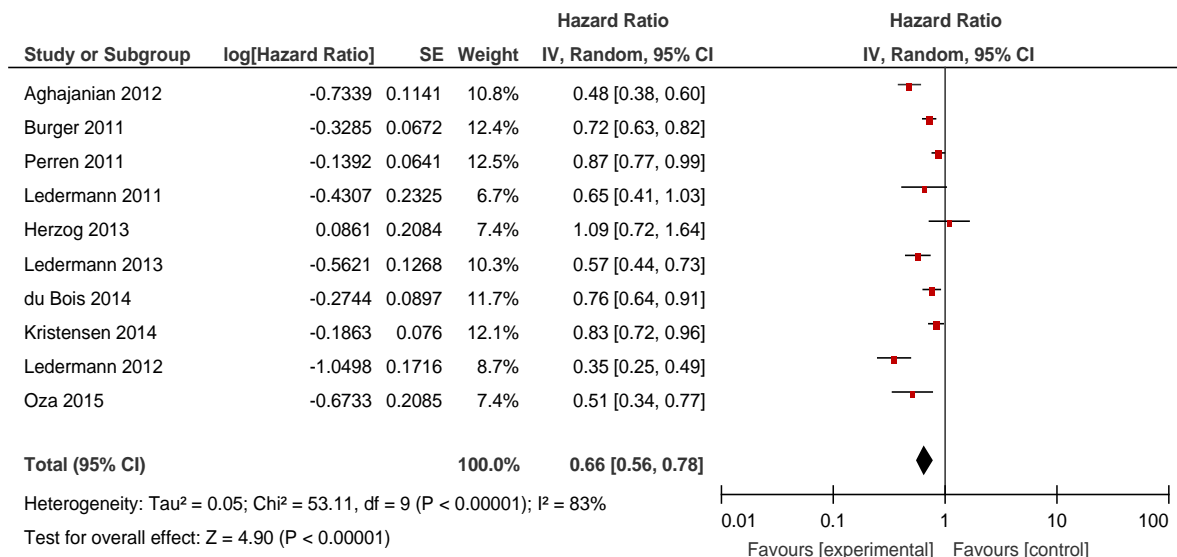


Gráfico 1 Forest plot representando a sobrevivência livre de progressão

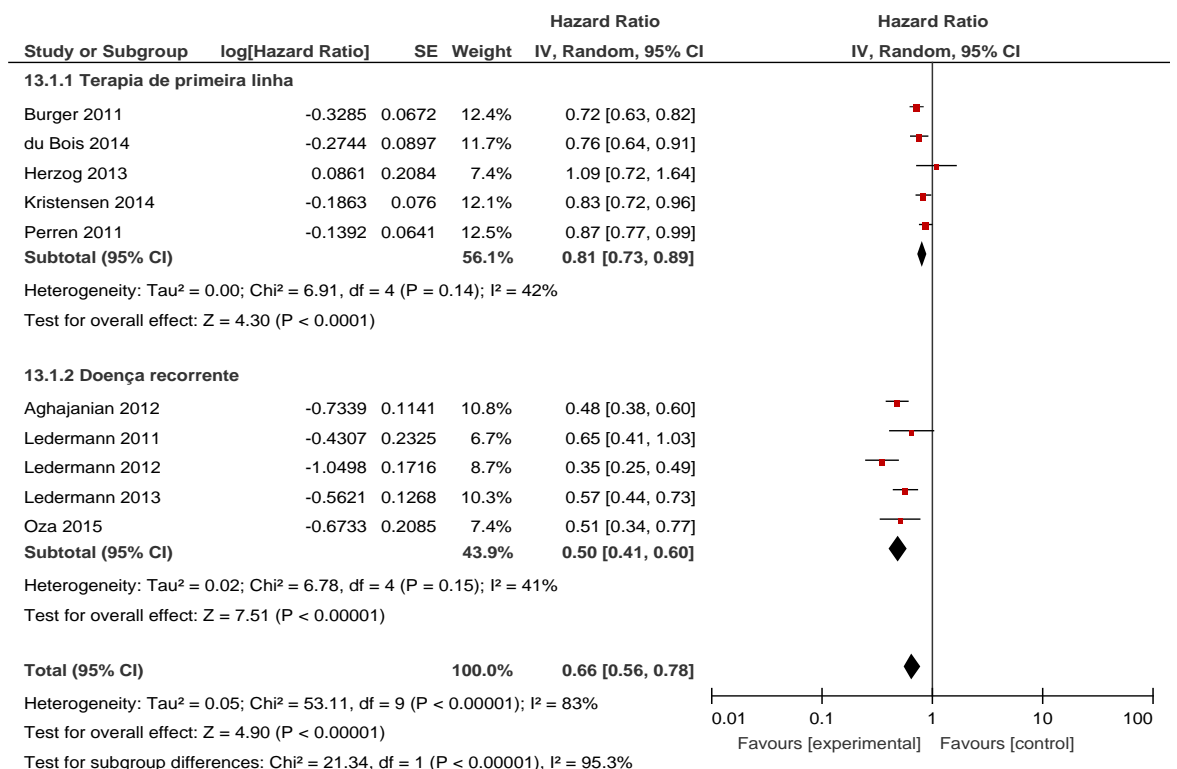


Gráfico 2 Forest plot representando a sobrevivência livre de progressão através da análise em subgrupos consoante ao período do tratamento em que a terapia de manutenção foi realizada.

A análise de subgrupos mostrou que o uso de terapias dirigidas no tratamento do cancro do ovário levou a uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de

progressão, tanto no grupo que utilizou terapias dirigidas em primeira linha de tratamento (HR = 0,81, IC de 95%: 0,73-0,89), como em pacientes com doença recorrente (HR = 0,50; 95% IC 0,41-0,60). A análise do gráfico de funnel plot e o teste de Begg ($z = 4.9$, $P < 0,001$) identificaram viés de publicação em dois incluídos na metanálise^{50,53}. A análise sem esses dois estudos não demonstrou alterações nos resultados da metanálise, dessa forma, todos os estudos foram incluídos.

4.5 Sobrevivência global

Todos os ensaios incluídos na metanálise demonstraram resultados para sobrevivência global^{46,47,50,53,54,70,72-75}. A SG mediana variou de 17,6 para 39,7 meses. Não houve heterogeneidade significativa entre os estudos ($I^2 = 46\%$, $P = 0,06$). O valor de HR dos estudos foi de 0,89 (IC 95% 0,78-1,01), utilizando um modelo de efeitos aleatórios.

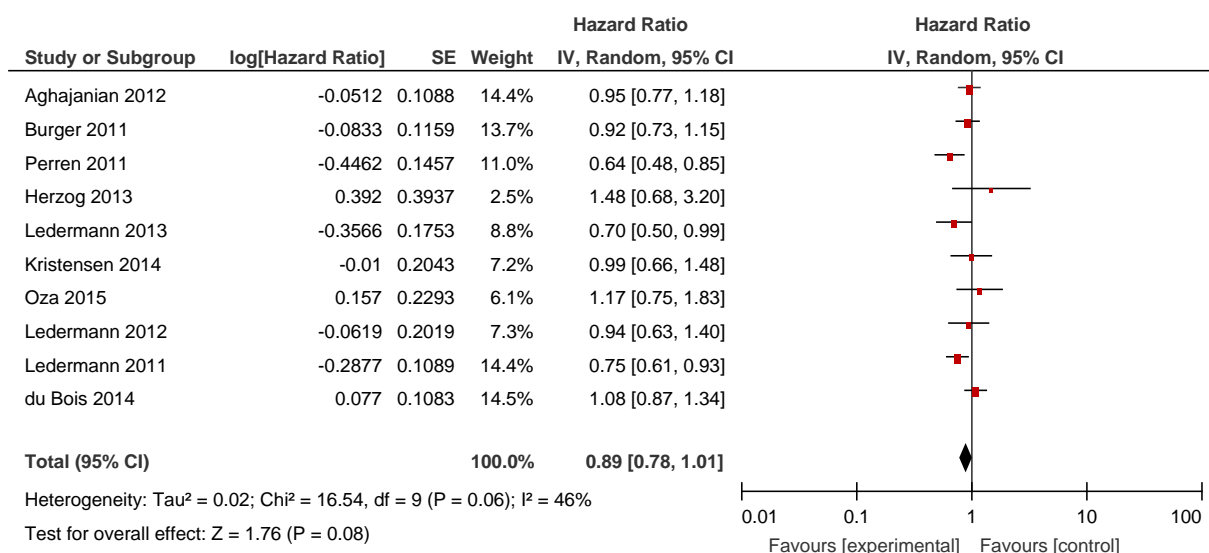


Gráfico 3 Forest plot representando a sobrevivência global

Estes resultados demonstram que terapias dirigidas não resultam numa melhoria significativa na sobrevivência global em comparação com quimioterapia sozinha ou placebo. A análise do funnel plot e o teste de Begg ($z = 1.76$, $P = 0.08$) não identificaram viés de publicação.

4.6 Eventos adversos graves

Os eventos adversos graves mais frequentemente reportados com o uso de inibidores da PARP foram fadiga, anemia e neutropenia^{37,54,72}. Os eventos adversos

graves associados a terapia com inibidores da angiogénese mais comumente observados foram: hipertensão, trombocitopenia, proteinúria, cicatrização retardada, e eventos gastrointestinais^{46,47,50}. Nos inibidores da angiogénese administrados por via oral, também foi observado a síndrome mão-pé e toxicidade hepática^{70,72-75}.

Nove estudos foram incluídos nessa análise, representando 6947 pacientes. Os resultados de eventos adversos graves ainda não estavam disponíveis para um estudo⁷⁴. Quando comparados ao grupo controlo, os pacientes que realizaram tratamento de manutenção com terapias dirigidas tiveram um risco aumentado de 1.57 vezes de apresentarem eventos adversos graves (IC 95% 1.34-1.84) Não foi verificada a presença de heterogeneidade significativa entre os estudos $I^2 = 38\%$ ($P = 0,12$).

A análise do gráfico funnel plot e do teste de Begg ($z=5.58$, $p<0.00001$) identificaram viés de publicação em um estudo incluído na metanálise⁷⁰. Ao excluirmos esse estudo, não foi observada alterações nos resultados da metanálise. Dessa forma, todos os estudos foram mantidos.

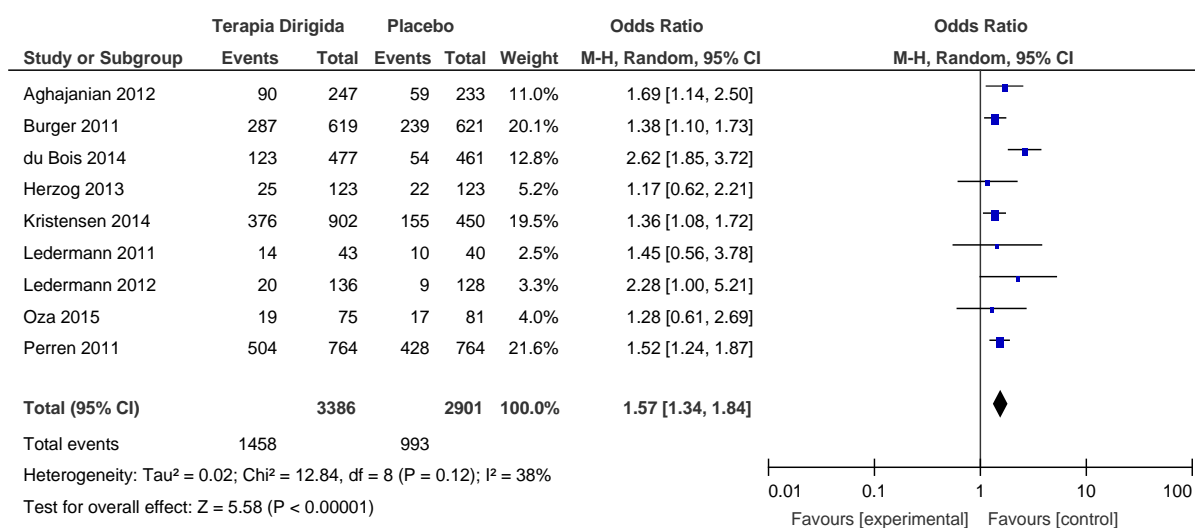


Gráfico 4 Forest plot representando os eventos adversos graves .

Capítulo 5

DISCUSSÃO

O tratamento adequado de doentes com diagnóstico de cancro do ovário em estadios avançados é um grande desafio na prática clínica atual. Diante das altas taxa de recorrência após o tratamento de primeira linha, terapias de manutenção nesse modelo tumoral vêm sendo exploradas e incluídas em muitos ensaios clínicos.

Inúmeras estratégias estão sendo investigadas com o objetivo de identificar uma terapia de manutenção eficaz e segura no cancro epitelial do ovário. Os estudos publicados até agora apresentaram resultados promissores na sobrevivência livre de progressão com o uso de fármacos inibidores da angiogénese e da PARP. Ainda assim, com exceção do olaparib aprovado para mulheres com mutação *BRCA* em estadios avançados³⁶, atualmente não existem protocolos estabelecidos para o uso de terapias dirigidas no cancro do ovário como tratamento de manutenção.

Existem alguns desafios que deverão ser superados para que ocorra a aprovação de uma terapia de manutenção no cancro do ovário⁶³. O primeiro desafio consiste em determinar o fármaco ideal para o tratamento de manutenção com terapias dirigidas. Os estudos incluídos na nossa metanálise abordaram 5 fármacos inibidores da angiogénese: bevacizumab (Avastin®, Genentech; South San Francisco, CA, USA), nintedanib (BIBF 1120; Boehringer Ingelheim; Ingelheim, Germany), cediranib (Recentin™, AstraZeneca; Wilmington, DE, USA), sorafenib (Nexavar®, Bayer; Leverkusen, Germany) e pazopanib (GlaxoSmithKline; London, UK); e um fármaco inibidor da Poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) representado pelo olaparib (Lynparza™,Astrazeneca). Os resultados da metanálise apontam que olaparib e o bevacizumab conferem um aumento mais significativo na sobrevivência livre de progressão HR 0,35 [0,25-0,49] e 0,48 [0,38-0,60] respectivamente.

O segundo desafio consiste em determinar a dose apropriada para terapia de manutenção. Os ensaios GOG218⁴⁶, OCEANS⁵⁰ e ICON7⁴⁷ avaliaram doses diferentes de bevacizumab (15 mg/kg vs 7,5 mg/kg), entretanto, um resultado conclusivo não foi apresentado visto que as pacientes apresentaram melhorias distintas nos resultados avaliados. Os resultados da sobrevivência livre de progressão foram mais acentuados em GOG218⁴⁶ e OCEANS⁵⁰ (15mg/kg), entretanto a sobrevivência global foi maior em ICON7⁴⁷ (7,5 mg/kg). No caso do fármaco nintedanib, a dose de 250 mg duas vezes ao dia⁷² demonstrou melhores resultados na sobrevivência livre de progressão quando comparado ao estudo Lume-Ovar1 que utilizou 200 mg duas vezes ao dia⁷³. Entretanto, considerando a existência de heterogeneidade clínica e metodológica entre esses ensaios, são necessários mais estudos para determinar o fármaco e dose ideal para

terapia de manutenção no cancro do ovário ou identificar subgrupos de mulheres com características pré-determinadas que respondam melhor a cada um desses fármacos.

A duração ideal da terapia de manutenção também ainda permanece sem resposta após a publicação dos resultados recentes de estudos como o AGO-OVAR16⁷⁰ que avaliou a terapia de manutenção com pazopanib por 2 anos, ICON 6⁷⁴ onde a fase de manutenção foi de 60 semanas com cediranib, AGO-OVAR12 / LUME-OVAR1⁷³ que avaliou a manutenção com nintedanib por cerca de 2 anos.

O último desafio consiste em identificar o momento ideal da inserção do regime terapêutico baseado em terapias dirigidas como estratégia de manutenção. Verificamos que a adição de terapias dirigidas como manutenção seria mais vantajosa em pacientes com a doença recorrente, aumentando a sobrevivência livre de progressão de doença em 50% (HR = 0,50; 95% IC 0,41-0,60) quando comparado com a administração de placebo ou quimioterapia sozinha. Sabe-se que a maioria das pacientes responde bem ao tratamento de primeira linha no cancro epitelial do ovário baseado em platinos/taxanos e cirurgia citoredutora, talvez por isso, o impacto da terapia de manutenção nessas doentes tenha sido menor que na doença recorrente.

Os resultados da metanálise demonstram que terapias dirigidas utilizadas como manutenção no cancro do ovário, resultam em um aumento estatisticamente significativo de 34% da sobrevivência livre de progressão quando comparadas com placebo ou quimioterapia sozinha, HR 0,66 (IC 95% 0,56-0,78). Entretanto, verificamos que as pacientes que fizeram uso de terapias dirigidas apresentaram um aumento significativo de 1.57 vezes (IC 95% 1.34-1.84) no risco de apresentarem eventos adversos graves. O tipo de evento adverso variou consoante o fármaco utilizado e a via de administração. Em nossa metanálise analisamos apenas os eventos adversos graves (Grau 3-5) por apresentam um maior impacto no tratamento clínico.

Apesar de demonstrarmos resultados interessantes, especialmente quanto ao momento em que a terapia de manutenção poderia ser incorporada no tratamento do cancro do ovário, faz-se necessário a realização de mais estudos que possam apresentar respostas aos desafios citados anteriormente. Os resultados de ensaios clínicos que estão atualmente a decorrer tais como SOLO 1 (NCT01844986), AGO-OVAR17 (NCT01462890) poderão vir a corroborar com essa análise. Além disso, outros fármacos como o niraparib (NCT01847274), um inibidor PARP ativo por via oral, que vem sendo investigado como terapia de manutenção na doença recorrente em pacientes com cancro do ovário sensíveis a platinos também poderá corroborar.

Além disso, a exemplo de outros modelos tumorais, a estratificação adequada de pacientes em subgrupos é necessária para que terapias dirigidas possam demonstrar resultados significativos no cancro do ovário. Terapias dirigidas aprovadas atualmente como tratamento padrão em outros modelos tumorais, tal como trastuzumab no cancro da mama, cetuximab em cancro colorretal e erlotinib no cancro do pulmão, só conseguiram estabelecer-se depois de identificar subgrupos de pacientes que apresentaram maiores benefícios com esse tipo de tratamento. No cancro do ovário, um estudo recente mostrou que pacientes com mutação *BRCA*, que usaram olaparib, tiveram um aumento na sobrevivência livre de progressão quando comparado com pacientes *BRCA* “wild-tipe”³⁷.

Atualmente, com os grandes avanços genómicos, a identificação de recursos genéticos e moleculares no cancro do ovário é fundamental para que terapias dirigidas tenham um maior impacto sobre a gestão de pacientes com cancro do ovário. Essas estratégias podem determinar a prescrição do tratamento baseada em assinaturas moleculares, permitindo a realização de uma medicina personalizada. Vários estudos sugerem que a caracterização de um perfil genético pode contribuir para identificar pacientes mais suscetíveis a desenvolver o cancro do ovário⁷⁶⁻⁷⁸ e que responderão melhor a terapia nesse modelo tumoral^{79,80}. Muitos destes estudos foram realizados em terapia de 1ª linha, tendo em conta inúmeros alvos como enzimas de metabolização e mediadores inflamatórios⁸¹⁻⁸³. Esta identificação de perfis genómicos precisa ser introduzida também na avaliação de resposta a terapias dirigidas com a finalidade de melhorar os resultados controversos de muitos ensaios clínicos.

Dessa forma, uma estratégia para otimizar a terapia de manutenção e reduzir os efeitos adversos graves em pacientes com cancro do ovário, seria dividir estes doentes em subgrupos através de um perfil de variação no genoma de cada indivíduo que pode fornecer uma resposta para cada um dos procedimentos terapêuticos.

Capítulo 6

CONCLUSÃO DOS AUTORES

Nossa metáanálise apresentou algumas limitações tais como, a presença de heterogeneidade significativa entre os estudos publicados até agora e diferenças clínicas e metodológicas entre os ensaios clínicos. Ainda assim, conseguimos demonstrar que adição de terapias dirigidas como tratamento de manutenção oferece uma melhoria significativa na sobrevivência livre de progressão em pacientes com diagnóstico de cancro do ovário, tanto no tratamento de primeira linha como na doença recorrente. Verificamos ainda, que a terapia de manutenção apresenta maiores benefícios na doença recorrente. Por outro lado, o uso de terapias dirigidas como manutenção não demonstrou benefícios estatisticamente significativos na sobrevivência global e poderá aumentar significativamente a ocorrência de eventos adversos graves.

Devido a grande heterogeneidade celular existente no cancro do ovário, a aprovação de um fármaco que apresente segurança e eficácia no tratamento de manutenção só será possível após a identificação de subgrupos de pacientes que respondam melhor ao tratamento com terapias dirigidas.

O conceito de farmacogenómica poderá auxiliar na identificação desses subgrupos de pacientes a medida que tem potencial de subdividir uma população com o mesmo diagnóstico, em grupos de pacientes que poderão apresentar polimorfismos genéticos que lhes poderá conferir maior capacidade de resposta ao tratamento. Da mesma forma que pode identificar subgrupos de pacientes que possuem um risco substancialmente mais elevado em desenvolver eventos adversos graves.

Por último, gostaríamos de mencionar a importância de aperfeiçoar as terapias dirigidas através da seleção de pacientes que apresentem maiores benefícios, dado o aumento significativo de eventos graves e o alto custo associado com este tratamento.

Capítulo 7

REFERÊNCIAS

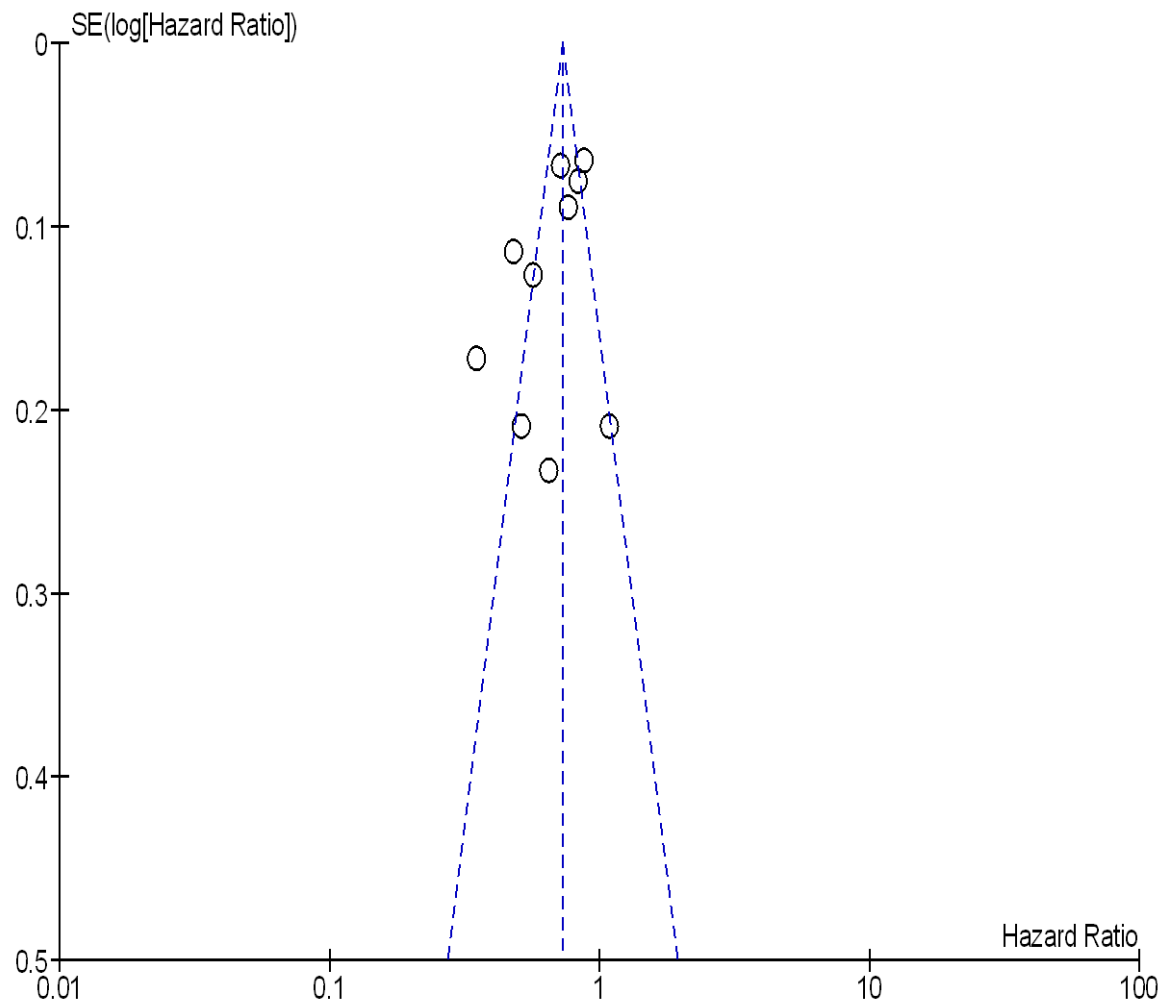
1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71-96, 2008
2. GLOBOCAN: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer World Health Organization, IARC, 2012
3. Cannistra SA: Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 351:2519-29, 2004
4. Bast RC, Jr., Hennessey B, Mills GB: The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer* 9:415-28, 2009
5. Cho KR, Shih Ie M: Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol* 4:287-313, 2009
6. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95 Suppl 1:S161-92, 2006
7. Scully RE, et al. : *Histological Typing of Ovarian Tumours*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. , 1999
8. Li K, Husing A, Fortner RT, et al: An epidemiologic risk prediction model for ovarian cancer in Europe: the EPIC study. *Br J Cancer* 112 Suppl:1257-65, 2015
9. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al: Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 20:945-52, 2010
10. Mok SC, Kwong J, Welch WR, et al: Etiology and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Dis Markers* 23:367-76, 2007
11. Auersperg N, Wong AS, Choi KC, et al: Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev* 22:255-88, 2001
12. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al: Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6:vi24-32, 2013
13. Clarke-Pearson DL: Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 361:170-7, 2009
14. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, et al: Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 170:81-5, 1994
15. Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, et al: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 309:883-7, 1983
16. NCCN. Ovarian cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 2.2015). National Comprehensive Cancer Network., 2015
17. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21:3194-200, 2003
18. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al: Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18:3084-92, 2000
19. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al: Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 27:1419-25, 2009
20. Raja FA, Chopra N, Ledermann JA: Optimal first-line treatment in ovarian cancer. *Ann Oncol* 23 Suppl 10:x118-27, 2012
21. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 335:1950-5, 1996

22. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, 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. *J Clin Oncol* 19:1001-7, 2001
23. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354:34-43, 2006
24. Simon R, Norton L: The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nat Clin Pract Oncol* 3:406-7, 2006
25. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, 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. *Lancet* 374:1331-8, 2009
26. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al: Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:396-405, 2014
27. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al: A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1320-9, 2003
28. Fishman DA, Cohen LS: Is transvaginal ultrasound effective for screening asymptomatic women for the detection of early-stage epithelial ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 77:347-9, 2000
29. Coukos G, et al.: "Ovarian Cancer: State of the Art and Future Directions in Translational". Springer., 2008
30. Schmid-Bindert G: Maintenance therapy in non-small cell lung cancer. *Translational Lung Cancer Research* 1, 2012
31. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, et al: 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 21:750-5, 2011
32. Hall GD, Brown JM, Coleman RE, et al: Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. *Br J Cancer* 91:621-6, 2004
33. Berek J, Taylor P, McGuire W, et al: Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 27:418-25, 2009
34. Sabbatini P, Harter P, Scambia G, et al: Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: a phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO--the MIMOSA study. *J Clin Oncol* 31:1554-61, 2013
35. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, et al: Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol* 27:4642-8, 2009
36. FDA approves Lynparza to treat advanced ovarian cancer. Food and Drug Administration, 2014
37. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:852-61, 2014
38. Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, et al: Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 5: Cd007929, 2015
39. Jackson AL, Eisenhauer EL, Herzog TJ: Emerging therapies: angiogenesis inhibitors for ovarian cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 20:331-46, 2015

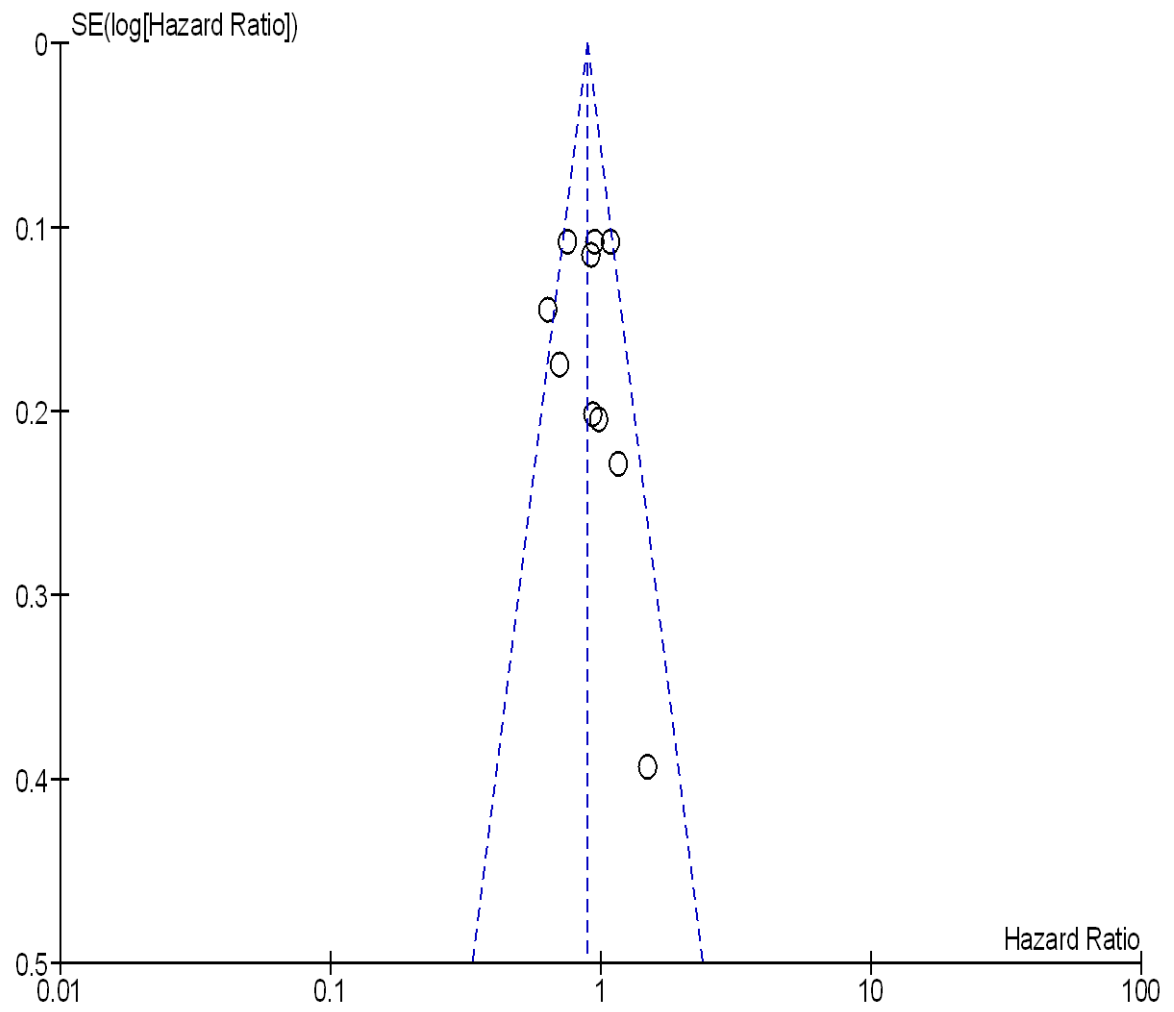
40. Kryczek I, Lange A, Mottram P, et al: CXCL12 and vascular endothelial growth factor synergistically induce neoangiogenesis in human ovarian cancers. *Cancer Res* 65:465-72, 2005
41. Zhang L, Yang N, Park JW, et al: Tumor-derived vascular endothelial growth factor up-regulates angiopoietin-2 in host endothelium and destabilizes host vasculature, supporting angiogenesis in ovarian cancer. *Cancer Res* 63:3403-12, 2003
42. Spannuth WA, Sood AK, Coleman RL: Angiogenesis as a strategic target for ovarian cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 5:194-204, 2008
43. Shigetomi H, Higashiura Y, Kajihara H, et al: Targeted molecular therapies for ovarian cancer: an update and future perspectives (Review). *Oncol Rep* 28:395-408, 2012
44. Oehler MK, Caffer H: Prognostic relevance of serum vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Anticancer Res* 20:5109-12, 2000
45. Ye Q, Chen HL: Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis from four phase III randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet* 288:655-66, 2013
46. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2473-83, 2011
47. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2484-96, 2011
48. Bevacizumab solution in combination with Paclitaxel. Food and Drug Administration, 2014
49. 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* 32:1302-8, 2014
50. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 30:2039-45, 2012
51. Coward JI, Middleton K, Murphy F: New perspectives on targeted therapy in ovarian cancer. *Int J Womens Health* 7:189-203, 2015
52. Gunderson CC, Moore KN: PARP inhibition in ovarian cancer: state of the science. *Gynecol Oncol* 136:8-10, 2015
53. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 366:1382-92, 2012
54. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:87-97, 2015
55. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, et al: Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 30:372-9, 2012
56. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 376:245-51, 2010
57. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al: Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 15:1207-14, 2014
58. Haines SJ, Walters BC: What is metanalysis? *Surg Neurol* 44:581-2, 1995
59. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. <http://www.cochrane-handbook.org>, The Cochrane Library, 2011
60. Mulrow CD: Rationale for systematic reviews. *Bmj* 309:597-9, 1994
61. Glass GV: Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, 1976

62. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, et al: A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Treatments for myocardial infarction. Jama* 268:240-8, 1992
63. Monk BJ, Dalton H, Farley JH, et al: Antiangiogenic agents as a maintenance strategy for advanced epithelial ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 86:161-75, 2013
64. Cancer Therapy Evaluation Program, 2006.
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v3.0. Bethesda, MD:, 2006
65. Parmar MK, Torri V, Stewart L: Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 17:2815-34, 1998
66. Higgins JP, Thompson SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21:1539-58, 2002
67. DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7:177-88, 1986
68. Sterne JA, Egger M, Smith GD: Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *Bmj* 323:101-5, 2001
69. Assessing risk of bias in included studies. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. <http://www.cochrane-handbook.org>, The Cochrane Collaboration, 2011
70. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al: Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 32:3374-82, 2014
71. Floquet A, Vergote I, Colombo N, et al: Progression-free survival by local investigator versus independent central review: comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial. *Gynecol Oncol* 136:37-42, 2015
72. Ledermann JA, Hackshaw A, Kaye S, et al: Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 29:3798-804, 2011
73. Kristensen G, et al: Independent review of AGOOVAR 12, a GCIG/ENGOT Intergroup phase III trial of nintedanib (N) in firstline therapy for ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol*, 2014
74. Ledermann J, Perren T, Raja FA, et al: Randomized double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer: Results of the ICON6 trial. Presented at the European Cancer Congress, 2013
75. Herzog TJ, Scambia G, Kim BG, et al: A randomized phase II trial of maintenance therapy with Sorafenib in front-line ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 130:25-30, 2013
76. Araujo AP, Ribeiro R, Pereira D, et al: Ovarian cancer and genetic susceptibility: association of A61G polymorphism in the EGF gene. *Exp Biol Med (Maywood)* 234:241-5, 2009
77. Costa S, Pinto D, Pereira D, et al: Importance of xeroderma pigmentosum group D polymorphisms in susceptibility to ovarian cancer. *Cancer Lett* 246:324-30, 2007
78. Santos AM, Sousa H, Pinto D, et al: Linking TP53 codon 72 and P21 nt590 genotypes to the development of cervical and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 42:958-63, 2006
79. Santos AM, Sousa H, Portela C, et al: TP53 and P21 polymorphisms: response to cisplatin/paclitaxel-based chemotherapy in ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 340:256-62, 2006
80. Pinto D, Pereira D, Portela C, et al: The influence of HER2 genotypes as molecular markers in ovarian cancer outcome. *Biochem Biophys Res Commun* 335:1173-8, 2005
81. Assis J, Pereira D, Gomes M, et al: Influence of CYP3A4 genotypes in the outcome of serous ovarian cancer patients treated with first-line chemotherapy: implication of a CYP3A4 activity profile. *Int J Clin Exp Med* 6:552-61, 2013
82. Assis J, Pereira D, Medeiros R: Ovarian cancer and DNA repair: DNA ligase IV as a potential key. *World J Clin Oncol* 4:14-24, 2013
83. Coelho A, Pereira D, Nogal A, et al: CXCL12 chemokine genotypes as predictive biomarkers of ovarian cancer outcome. *Mol Med Rep* 2:103-6, 2009

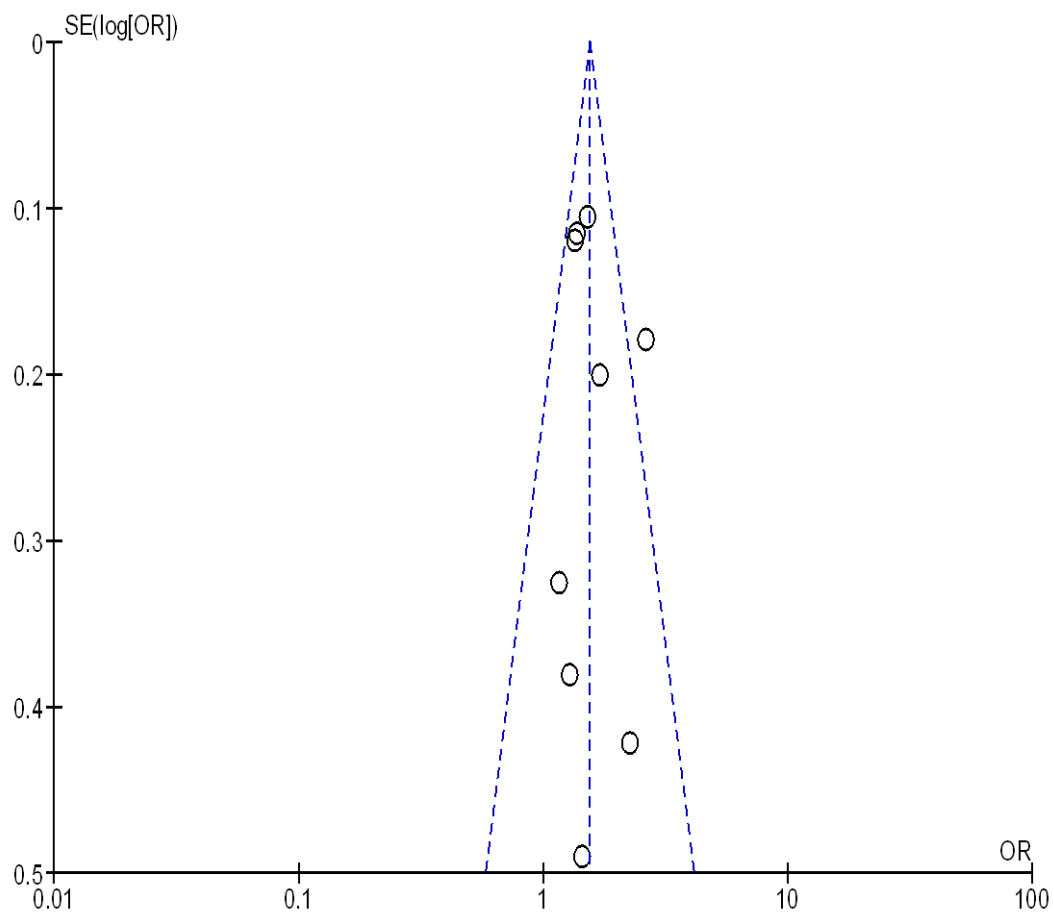
Capítulo 8
APÊNDICE



Apêndice 1 Gráfico de funnel plot para sobrevivência livre de progressão



Apêndice 2 Gráfico Funnel plot para sobrevivência global



Apêndice 3 Gráfico Funnel plot dos eventos adversos graves

Apêndice 4 Artigo submetido à revista Journal of Clinical Oncology

Maintenance treatment with targeted therapy in advanced ovarian cancer: a systematic review and randomized clinical studies meta-analysis

Carina S. Herman^{1,2}, Deolinda Pereira³, Carina Pereira¹, Joana Assis, Rui M. Medeiros¹,

1 Molecular Oncology and Viral Pathology Group, CI-IPOP, Portuguese Institute of Oncology, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072, Porto Portugal

2 ICBAS, Abel Salazar Institute for the Biomedical Sciences, University of Porto, Rua Jorge Viterbo Ferreira 228, 4050-313, Porto, Portugal

3 Medical Oncology, Portuguese Institute of Oncology, Francisco Gentil, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072, Porto Portugal

*Author for correspondence:

Rui M. Medeiros

Tel.; +351 22 508 4000

Fax: +351 22 508 4001

Email: rui.medei@ipoporto.min-saude.pt

1. INTRODUCTION

Ovarian cancer (OC) is the seventh worldwide leading cause of cancer deaths in women¹ and the leading cause of death among gynecological tumors in the western world². The global incidence reaches more than 238 thousand women per year. Despite the constant research in this area, the overall mortality still remains high, with about 151 thousand deaths a year¹. Approximately 75% of women with newly diagnosed OC have stage III or IV disease (advanced-stage). The overall five-year survival in these patients is only 15%³.

The standard therapy for OC is debulking surgery followed by taxane-platinum chemotherapy⁴. The response rate to first-line chemotherapy is about 70%, nevertheless most OC patients with advanced disease will have recurrence of disease, within 12 and 18 months^{5,6}, and ultimately die due to development of drug resistance. Although recurrent disease is not curable, the aim of additional treatment regimens is to improve both quality and to prolong survival⁷. Therefore, finding new treatment strategies for advanced OC is of major importance, in order to improve patient prognosis.

The maintenance therapy can be an option for women diagnosed with advanced and recurrent OC to improve the outcomes for these patients,

extending the progression-free survival (PFS). Clinical trials with cytotoxic or biological agents did not show an acceptable level of safety and efficacy in maintenance therapy⁸⁻¹², although targeted therapies with angiogenesis and poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors have demonstrated promising results^{13,14}.

Many studies have investigated the role of targeted therapies in the treatment of recurrent disease¹⁵. In fact, the recent publication of AURELIA¹⁶ clinical trial results, prompted the FDA to approve bevacizumab (Avastin®, Genentech/Roche), in platinum resistant recurrent OC patients¹⁷. Regarding maintenance therapy, only olaparib (Lynparza; AstraZeneca Pharmaceuticals LP), an orally administered PARP inhibitor, has been approved in advanced OC patients with BRCA mutation that have been previously treated with three or more lines of chemotherapy¹⁸. Considering the several evidences indicating the potential role of targeted therapies in OC we conducted a systematic review of randomized clinical trials in order to evaluate the safety and efficacy of targeted therapies with angiogenesis and PARP inhibitors in maintenance treatment for these patients. We also seek to address some challenges of maintenance therapy in this tumor model such as identifying the

optimal drug, dose and time in which maintenance therapy should be adopted (first-line or recurrent disease).

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Type of study

We performed a systematic review followed by a meta-analysis on randomized clinical trials comparing maintenance targeted therapy versus placebo or maintenance targeted therapy versus conventional chemotherapy alone. Systematic review and meta-analysis were elaborated by the guidelines of Cochrane Collaboration¹⁹.

2.2. Eligibility criteria

Studies meeting the following criteria were included: 1) women with histologically diagnosed OC, fallopian tube or primary peritoneal cancer; 2) randomized clinical trials; 3) maintenance therapy with PARP or angiogenesis inhibitors; 4) Studies published in English.

Studies were considered ineligible for the following reasons: 1) Studies including women with other cancers associated with OC, fallopian tube primary peritoneal cancer; 2) Clinical studies without group control (comparison); 3) non-randomized clinical studies; 4) doubly published

results; 5) Reviews, meta-analyses and case reports were excluded.

The primary outcome measure was progression-free survival (PFS) which is defined as the time from randomization to disease progression or death from any cause^{20,21}. The secondary outcomes assessed were overall survival (OS), defined as the time from randomization until death from any cause^{20,21}. Finally, the safety of the therapy was evaluated considering the development of serious adverse events (grade 3 to 5). These events were evaluated according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE], version 3.022. Serious adverse events are of greatest clinical interest since they are directly related to toxicity and can lead to the discontinuation of therapy or death.

2.3. Search strategy and papers selection

Survey was conducted in PubMed, EMBASE and CENTRAL databases from January 2000 to April 2015. Search terms were defined considering the PICOS acronym (Participants, Interventions, Comparisons, Outcome and Study) and included "Ovarian neoplasms", "Targeted Molecular Therapy", "Angiogenesis Inhibitors", "Poly (ADP-ribose) Polymerases

(PARP)," "Survival Analysis", and "clinical trial".

Clinical studies were also researched in the ClinicalTrials.gov database. We also looked at posters from the annual meetings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the European society for medical oncology (ESMO) in the past 15 years.

2.4. Data extraction and quality assessment

We collected information about study characteristics (study design, randomization method, allocation, concealment, monitoring, year of publication, magazine, inclusion and exclusion criteria used to select the patients, total number of participants, previous treatment, study duration, number of intervention groups), intervention details (drug used, dose, duration of treatment), results (median PFS, median OS, hazard ratios with 95% CI and incidence of serious adverse events). Data was independently extracted by two reviewers. Any differences of opinion were resolved by discussion with a third investigator.

2.5. Statistical analysis

Data were analyzed using Review Manager Software (RevMan Software version 5.3.5 Ltd, Oxford, Oxon, UK).

The random-effects model was used based on the Der Simonian and Laird estimator²³. The statistical method was the Mantel-Haenszel for dichotomous data and Inverse Variance for time-to-event data. The confidence interval was 95%. Two-sided $P < 0.050$ was considered statistically significant.

Overall survival and progression-free survival were obtained from the hazard ratio (HR) from primary studies using the method of Parmar²⁴.

For dichotomous outcomes, represented by serious adverse events, we extract the number of patients who have experienced an outcome of interest in each treatment group in order to estimate the odds ratio (OR).

Statistical heterogeneity was explored by χ^2 and inconsistency (I^2) statistics. Interpretively, a scale with an I^2 value of 0% indicates no heterogeneity between studies, up to 25% indicates low heterogeneity, from 25 to 50% indicates moderate heterogeneity and over 75% indicates high heterogeneity between studies²⁵. Subgroup analyses were performed when heterogeneity was observed, considering the following variables: study phase, number of participants, drug type, drug pathway, treatment type.

Publication bias was assessed through funnel plot asymmetry tests²⁶. When the presence of publication bias was observed, we proceeded with a new analysis, excluding all studies that presented bias and verifying possible alterations in the meta-analysis results.

2.6. Quality assessment

We assessed the risk of bias in studies included in meta-analysis by the Cochrane Collaboration's tool based on seven domains. These criteria include the evaluation of selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias and other bias. The judgment is subjective, and each outcome must be judged separately. The following points were discussed: creating a random sequence, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blind assessment of learning outcomes, assessment of incomplete data, selective reporting and other biases²⁷. Items were judged “adequate” (+), “unclear” (?), or having the “potential for bias” (-) for each study. Quality assessment of studies was performed independently by two reviewers. Disagreements were resolved by discussion.

3. RESULTS

3.1. Eligible studies and studies quality

We identified ten studies that covered all our inclusion and exclusion criteria for meta-analysis. The stages of our literature research are shown in detail in Figure 1. A total of 7,403 patients were evaluated by analysis of identified studies. The sample size ranged from 83 to 1873 patients. Phase II and III randomized clinical studies were included.

Of the ten clinical trials included, eight studies used angiogenesis inhibitor drugs²⁸⁻³⁵ and two studies addressed maintenance therapy of OC with PARP inhibitor^{36,37}. Table 1 shows the main features of the included studies. Table 2 shows the results of endpoints assessed at each study.

The evaluation of the risk of bias by Cochrane tool, demonstrated that eight published studies^{28-31,34-37} showed low risk of bias in the generation of random sequence, the blind participants and professionals, in the concealment of outcome assessors, incomplete results in outcomes, in reporting selective outcome and another type of bias.

Three articles^{28,34,35} did not show enough information about the process of allocation concealment to allow judgment, therefore classified as “unclear risk”.

Two studies showed high risk of performance bias^{29,37} were open-label studies where both patients and researchers knew who was getting the study drug or placebo. Results only available in abstracts, of two of the studies included in meta-analysis^{32,33}, are not enough for an accurate assessment of the quality of each study. These studies were classified as "unclear risk". When these trials are published in full, we will update the review and make a thorough assessment of risk of bias.

3.2. Progression-free survival

All clinical trials included in the meta-analysis reported PFS as the primary endpoint, representing 7304 patients²⁸⁻³⁷. The median PFS ranged from 2.9 to 24.1 months. There was significant heterogeneity between studies ($I^2 = 83\%$, $P < 0.00001$) (Figure 2).

Subgroup meta-analyses were elaborated by considering treatment type in which maintenance was performed (first-line therapy patients or recurrent disease). The result of the HR values of the pooled trials was 0.66 (95% CI 0.56 to 0.78) using a random effects model. These results demonstrate that the addition of targeted therapies results in a statistically significant increase of 34% in the PFS compared to chemotherapy alone or placebo.

These analysis showed that the use of targeted therapies in the treatment of OC led to a statistically significant improvement in PFS in both the group receiving targeted therapy in first-line treatment (HR = 0.81, 95% CI: 0.73-0.89), as in patients with recurrent disease (HR = 0.50, 95% CI 0.41-0.60) (Figure 3).

The analysis of funnel plot and Begg's test ($z = 4.9$, $P < 0.00001$) suggested there was significant publication bias in two studies included in the meta-analysis^{30,36}. Analysis without these studies did not demonstrate significant alterations in the meta-analysis results. Therefore, all studies were included.

3.3. Overall survival

A total of ten trials reported OS²⁸⁻³⁷. The median OS ranged from 17.6 to 39.7 months. There was no significant heterogeneity between studies ($I^2 = 46\%$, $P = 0.06$). The HR value of the collected studies was 0.89 (95% CI 0.78-1.01) using a random effects model (Figure 4). These results demonstrate that targeted therapy did not result in a significant improvement in OS compared to chemotherapy alone or placebo. The Begg's test ($z = 1.76$, $P = 0.08$) suggested there was no significant publication bias.

3.4. Serious adverse events

Most commonly observed serious adverse events associated with angiogenesis inhibitors therapy were: hypertension, thrombocytopenia, proteinuria, delayed wound healing, and gastrointestinal events²⁸⁻³⁰. It was also observed hand-foot syndrome and liver toxicity in angiogenesis inhibitors orally administered³¹⁻³⁵.

Serious adverse events most commonly reported with the use of PARP inhibitors were fatigue, anemia and neutropenia³⁶⁻³⁸.

Nine studies were included in our meta-analysis. The results of serious adverse events were not available in one study³³.

When compared to the control group, patients that undergone maintenance treatment with targeted therapy had 1.57 times (95% CI 1.34-1.84) increased risk to develop serious adverse events (Figure 5). Significant heterogeneity among studies was not observed ($I^2 = 38\%$, $P = 0.12$).

The analysis of funnel plot and Begg's test ($z = 5.58$, $P < 0.00001$) suggested there was significant publication bias in one study included in the meta-analysis³⁵. Analysis without this study did not demonstrate significant alterations in the meta-analysis results. Therefore, nine studies were included.

4. DISCUSSION

The treatment of patients diagnosed with advanced stages of OC is a major challenge in current clinical practice. Maintenance therapy is being explored and included in many clinical trials due to the high rate of OC recurrence, being introduced in both first-line and recurrent disease treatment strategies.

The approval of maintenance therapy for OC must overcome some controversies³⁹. Firstly, the optimal drug for maintenance treatment with targeted therapies must be determined. Studies included in our meta-analysis addressed five angiogenesis inhibitor drugs: bevacizumab (Avastin®, Genentech/Roche; South San Francisco, CA, USA), nintedanib (BIBF 1120; Boehringer Ingelheim; Ingelheim, Germany), cediranib (Recentin™, AstraZeneca; Wilmington, DE, USA), sorafenib (Nexavar®, Bayer; Leverkusen, Germany) and pazopanib (GlaxoSmithKline; London, UK); and one Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor drug: olaparib (Lynparza™, AstraZeneca). Meta-analysis results show that bevacizumab and olaparib confer a more significant increase in PFS HR 0.48 [0.38- 0.60] and 0.35 [0.25-0.49] respectively^{30,36}

Secondly, the appropriate dose for maintenance therapy must be

determined. GOG-21828, ICON 729 and OCEANS30 trials evaluated different doses of bevacizumab (15 mg/kg vs 7.5 mg/kg, however, a conclusive result was not submitted because patients showed distinct improvements in different results. PFS results were most pronounced in GOG-21828 (15mg / kg) and OCEANS30 (15mg / kg), but overall survival was higher in ICON 729 (7.5 mg / kg). Different doses of nintedanib, administered twice a day, showed that 250 mg presents better results in PFS³¹, compared to a drug dose of 200 mg³². However, considering the existence of clinical and methodological heterogeneity among trials, further studies are needed to determine the optimal drug and dose for maintenance therapy in OC.

The optimal duration of maintenance therapy also remains unknown, even after the publication of recent studies such as the AGO-OVAR1635 which assessed maintenance therapy with pazopanib during 2 years, ICON 633 where the maintenance phase with cediranib had a duration of 60 weeks and AGO-OVAR12 / LUME-oVar132 that evaluated the maintenance therapy with nintedanib for about two years. The studies included in our meta-analysis contemplated the average maintenance treatment time of 6 to 24 months.

The final controversy is related to the optimal timing of the treatment regimen based on targeted therapies as

maintenance strategy: first-line therapy or recurrent OC patients. Our results seem to point to the addition of targeted maintenance therapy would be advantageous when administered to patients with recurrent disease, increasing the progression-free survival by 50% (HR = 0.50, 95% CI 0.41-0.60) when compared to the administration of placebo or chemotherapy alone. The meta-analysis published by Ye and Chen, which evaluated the use of bevacizumab in OC treatment, also showed better results in recurrent disease⁴⁰.

Our meta-analysis shows that targeted therapies used as maintenance in OC result in a statistically significant increase of 34% (0.66 HR, 95% CI 0.56-0.78) in progression-free survival compared to placebo or chemotherapy alone. However, we need to take into consideration the adverse events associated with this therapy. In our meta-analysis, we only analyzed serious adverse events (Grade 3 to 5), which have a greater impact on clinical treatment. We found that patients who used targeted therapies showed a 1.57 times (95% CI 1.34-1.84) increased risk of presenting serious adverse events. Type of adverse event varied depending on the drug used and the route of administration.

Despite demonstrating interesting results regarding the ideal time in which

maintenance therapy could be incorporated into the OC treatment, it is necessary to carry out further studies to provide answers to the controversies mentioned above. The results of clinical trials currently underway such as SOLO 1 (NCT01844986), AGO-OVAR17 (NCT01462890), TRINOVA 3 (NCT01493505) are likely to corroborate this analysis. Other drugs such as niraparib, an active PARP inhibitor which is being investigated as maintenance therapy in recurrent disease in OC patients that are sensitive to platinum, may also corroborate (NCT01847274).

Our meta-analysis had some limitations, such as the presence of significant heterogeneity among published studies, in addition to clinical and methodological differences. Furthermore, in two studies, we only had access to the abstract published to date. The publication of these two articles in full may eventually lead to more accurate results.

Our meta-analysis suggested that targeted therapies as maintenance treatment offers a significant improvement in PFS, both in first-line treatment as in recurrent disease of OC. We also managed to demonstrate that maintenance therapy provides greater benefits in recurrent disease. However, the use of targeted therapies for maintenance treatment showed no statistical significant results in OS and

could significantly increase the occurrence of serious adverse events.

Actually, the advent of new treatment strategies is expected to provide an opportunity to overtake the problematic of resistance to treatment and to improve the prognosis for advanced-stage OC patients. In an era of great genomic advances, the knowledge about genetic and molecular features of OC is likely to contribute to the introduction of novel target therapies with major impact on the management of these patients. Importantly, such strategies might allow treatment prescription based on molecular signatures and to abridge the achievement of a personalized medicine. A possible strategy to optimize therapy and to reduce the serious adverse events in patients with OC could be to divide these patients into subgroups by setting a variation profile in the genome of each individual that may provide a response to each of the therapeutic procedures. Previous reports from our group suggested that the characterization of a genetic profile can contribute to identify patients more susceptible to developing the disease⁴¹⁻⁴⁵ and better to respond to therapy in OC^{41,42}.

Many of these studies were only performed in first line therapy, taking into account numerous targets, such as metabolic enzymes and inflammatory mediators⁴⁶⁻⁴⁹. This review should also be introduced in the adoption of these new

therapeutic strategies to improve the results that are sometimes controversial in clinical trials.

Thus, maintenance therapy could also be optimized by identifying a genetic profile. Appropriate stratification of patients into subgroups is necessary for targeted therapies to demonstrate significant results in OC. Targeted therapies that are currently used as standard treatment in other tumor models, such as trastuzumab in breast cancer, cetuximab in colorectal cancer and erlotinib in lung cancer, only succeeded after identifying subgroups of patients that best benefit from those therapies⁵⁰. A recent study showed that patients with BRCA mutation, who used olaparib, had an increase in PFS when compared with BRCA wild-type patients³⁸

The approval of a safe and effective drug in the maintenance treatment of OC will only be possible after the identification of subgroups of patients that respond better to treatment with targeted therapies, due to the great cellular heterogeneity in OC.

The concept of pharmacogenomics may help to identify subgroups of patients as it has the potential to subdivide a population with the same diagnosis in groups that may exhibit genetic polymorphisms which can give them a better response to treatment. Also, pharmacogenomics may identify subgroups of patients that have a

substantially higher risk of developing serious adverse events.

Therefore, the optimization of targeted therapies by selection of patients who have greater benefits is of major importance given the significant increase of severe events and the high cost associated with this treatment.

REFERENCES

1. GLOBOCAN: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer

World Health Organization, IARC, 2012

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 65:5-29, 2015

3. Survival rates for ovarian cancer, by stage. American Cancer Society, 2014

4. NCCN. Ovarian cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 2.2015). National Comprehensive Cancer Network., 2015

5. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al: Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer:

a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 18:106-15, 2000

6. Romero I, Bast RC, Jr.: Minireview: human ovarian cancer: biology, current management, and paths to personalizing therapy. *Endocrinology* 153:1593-602, 2012

7. Cannistra SA: Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 351:2519-29, 2004

8. Berek J, Taylor P, McGuire W, et al: Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 27:418-25, 2009

9. Hall GD, Brown JM, Coleman RE, et al: Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. *Br J Cancer* 91:621-6, 2004

10. Hirte H, Vergote IB, Jeffrey JR, et al: A phase III randomized trial of BAY 12-9566 (tanomastat) as maintenance therapy in patients with advanced ovarian cancer responsive to primary surgery and paclitaxel/platinum containing chemotherapy: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Gynecol Oncol* 102:300-8, 2006

11. Sabbatini P, Harter P, Scambia G, et al: Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: a phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO--the MIMOSA study. *J Clin Oncol* 31:1554-61, 2013

12. Vergote IB, Jimeno A, Joly F, et al: Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first-line platin-based chemotherapy for ovarian carcinoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, and Gynecologic Cancer Intergroup study. *J Clin Oncol* 32:320-6, 2014

13. Eskander RN, Tewari KS: Incorporation of anti-angiogenesis therapy in the management of advanced ovarian carcinoma--mechanistics, review of phase III randomized clinical trials, and regulatory implications. *Gynecol Oncol* 132:496-505, 2014

14. Gunderson CC, Moore KN: PARP inhibition in ovarian cancer: state of the science. *Gynecol Oncol* 136:8-10, 2015

15. Tew WP, Colombo N, Ray-Coquard I, et al: Intravenous aflibercept in patients with platinum-resistant, advanced ovarian cancer: results of a randomized, double-blind,

phase 2, parallel-arm study. *Cancer* 120:335-43, 2014

16. 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* 32:1302-8, 2014

17. Bevacizumab solution in combination with Paclitaxel. Food and Drug Administration, 2014

18. FDA approves Lynparza to treat advanced ovarian cancer. Food and Drug Administration, 2014

19. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. <http://www.cochrane-handbook.org>, The Cochrane Library, 2011

20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228-47, 2009

21. FDA approval of new cancer treatment uses for marketed drug and biological products. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>, U S Food and Drug Administration. , 2007

22. Cancer Therapy Evaluation Program, 2006.

http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v3.0. Bethesda, MD:, 2006

23. DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7:177-88, 1986

24. Parmar MK, Torri V, Stewart L: Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 17:2815-34, 1998

25. Higgins JP, Thompson SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21:1539-58, 2002

26. Sterne JA, Egger M, Smith GD: Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *Bmj* 323:101-5, 2001

27. Assessing risk of bias in included studies. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. <http://www.cochrane-handbook.org>, The Cochrane Collaboration, 2011

28. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2473-83, 2011

29. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al: A phase 3 trial of

bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2484-96, 2011

30. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 30:2039-45, 2012

31. Ledermann JA, Hackshaw A, Kaye S, et al: Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 29:3798-804, 2011

32. Kristensen G, et al: Independent review of AGOOVAR 12, a GCI/ENGOT Intergroup phase III trial of nintedanib (N) in firstline therapy for ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol*, 2014

33. Ledermann J, Perren T, Raja FA, et al: Randomized double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer: Results of the ICON6 trial. Presented at the European Cancer Congress, 2013

34. Herzog TJ, Scambia G, Kim BG, et al: A randomized phase II trial of maintenance therapy with Sorafenib in front-line ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 130:25-30, 2013

35. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al: Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 32:3374-82, 2014

36. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 366:1382-92, 2012

37. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:87-97, 2015

38. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:852-61, 2014

39. Monk BJ, Dalton H, Farley JH, et al: Antiangiogenic agents as a maintenance strategy for advanced epithelial ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 86:161-75, 2013

40. Ye Q, Chen HL: Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis from four phase III randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet* 288:655-66, 2013

41. Pinto D, Pereira D, Portela C, et al: The influence of HER2 genotypes as molecular markers in ovarian cancer outcome. *Biochem Biophys Res Commun* 335:1173-8, 2005
42. Santos AM, Sousa H, Portela C, et al: TP53 and P21 polymorphisms: response to cisplatin/paclitaxel-based chemotherapy in ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 340:256-62, 2006
43. Araujo AP, Ribeiro R, Pereira D, et al: Ovarian cancer and genetic susceptibility: association of A61G polymorphism in the EGF gene. *Exp Biol Med (Maywood)* 234:241-5, 2009
44. Costa S, Pinto D, Pereira D, et al: Importance of xeroderma pigmentosum group D polymorphisms in susceptibility to ovarian cancer. *Cancer Lett* 246:324-30, 2007
45. Santos AM, Sousa H, Pinto D, et al: Linking TP53 codon 72 and P21 nt590 genotypes to the development of cervical and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 42:958-63, 2006
46. Assis J, Pereira D, Gomes M, et al: Influence of CYP3A4 genotypes in the outcome of serous ovarian cancer patients treated with first-line chemotherapy: implication of a CYP3A4 activity profile. *Int J Clin Exp Med* 6:552-61, 2013
47. Assis J, Pereira D, Medeiros R: Ovarian cancer and DNA repair: DNA ligase IV as a potential key. *World J Clin Oncol* 4:14-24, 2013
48. Coelho A, Pereira D, Nogal A, et al: CXCL12 chemokine genotypes as predictive biomarkers of ovarian cancer outcome. *Mol Med Rep* 2:103-6, 2009
49. Medeiros R, Pereira D, Afonso N, et al: Platinum/paclitaxel-based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: glutathione S-transferase genetic polymorphisms as predictive biomarkers of disease outcome. *Int J Clin Oncol* 8:156-61, 2003
50. Coward JI, Middleton K, Murphy F: New perspectives on targeted therapy in ovarian cancer. *Int J Womens Health* 7:189-203, 2015

FIGURE CAPTIONS

Figure 1 The PRISMA flow diagram showing selection of studies

Figure 2 Forest plot describing the random effect: Hazard ratio for progression free survival (PFS)

Figure 3 Forest plot describing the random effect: Hazard ratio for

progression-free survival in first-line therapy and recurrent disease.

Figure 4 Forest plot describing the random effect: Hazard ratio for overall survival (OS)

Figure 5 Forest plot describing the random effect: Odds Ratio for severe adverse events

Figure 6 Risk of bias graph: review authors judgments about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

Figure 7 Risk of bias summary of included studies

TABLE CAPTIONS

Table 1 Characteristics of randomized controlled trials included in the meta-analysis

Table 2 Outcome results of the included studies

Reference (trial)	Pts	Arm and Schedule	Country	Age (year)	Treatment type	Maintenance treatment (months)	Characteristics of included patients
Burguer 2011 (GOG-218)	625	P (175mg/m ²) + C (AUC 6) (6 cycles) + PI maintenance (22 cycles)	Institutions in the USA, Canada, South Korea and Japan (n=336)	60 (25-86)	First-line treatment + maintenance therapy	11	Newly diagnosed stage III patients (incompletely resectable) or stage IV epithelial ovarian cancer patients, primary peritoneal, or fallopian-tube cancer who had undergone cytoreductive surgery. ECOG 0-2. Accessed by RECIST criteria.
	625	P (175mg/m ²) + C (AUC 6) + Bev (15 mg/kg) (6 cycles) + PI maintenance (22 cycles)		60 (24-88)			
	623	P (175mg/m ²) + C (AUC 6) Bev (15 mg/kg) (6 cycles) + Bev maintenance (15 mg/kg) (22 cycles)		60 (22-89)			
Perren 2011 (ICON7)	764	P (175mg/m ²) + C (AUC 5/6) (6 cycles)	Investigation centers in the UK, Germany, France, Canada, Australia, New Zealand, Denmark, Finland, Norway, Sweden and Spain (n=263)	57 (18-81)	First-line treatment + maintenance therapy	12	High-risk, early-stage disease (FIGO stage I or IIA) or advanced (FIGO stage IIB to IV) epithelial ovarian cancer, primary peritoneal or fallopian-tube cancer. ECOG 0-2.
	764	P (175mg/m ²) + C (AUC 5/6) + Bev (7,5 mg/kg) (5-6 cycles) + Bev maintenance (7,5 mg/kg) (12 cycles)		57 (24-82)			
Aghajanian 2012 (OCEANS)	242	G (1000mg/m ²) C (AUC 4) (10 cycles)	USA	61 (28-86)	Platinum sensitive recurrent disease	Mean = 9	Eligible patients with histologically confirmed recurrent ovarian cancer and disease progression ≥ 6 months after completion of first-line platinum-based chemotherapy. ECOG 0-1. Accessed by RECIST
	242	G (1000mg/m ²) + C (AUC 4) + Bev (15 mg/kg) (10 cycles) + Bev maintenance (15 mg/kg)		60 (38-87)			
Ledermann 2011	41	PI	Investigation centers in the UK (n=11)	63 (40-75)	Recurrent disease	9	Patients diagnosed with advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer of serous type; a recent response to a second or further line of chemotherapy ECOG 0-2. Evaluated by RECIST.
	43	Nin (250 mg, twice a day)		60 (27-76)			
Kristensen 2014 (LUME-Ovar 1)	455	C (AUC 5/6) + P (175 mg/m ²) (6 cycles) + PI	Australia, Austria, Belgium, Canada, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Italy, Netherlands, Portugal, Poland, Russia, Slovakia, Spain, Ukraine, Sweden, UK, USA, Monaco and Norway	56.9	First-line treatment + maintenance therapy	24	Newly diagnosed patients with epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer (stage IIB - IV). ECOG 0-1. defined by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)
	911	C (AUC 5/6) + P (175 mg/m ²) (6 cycles) + N (250 mg, twice a day) + Nin maintenance (250 mg, twice a day)		57.5			
Ledermann 2013 (ICON6)	118	Platinum based chemotherapy + PI (6 cycles) + PI maintenance (100 mg/day)	Investigation centers in UK and Canada (n=63)	62 (37-77)	Platinum sensitive recurrent disease	15	Patients with histologically confirmed ovarian or fallopian tube cancer or primary peritoneal carcinoma of serous type, with recurrent disease. ECOG 0-1
	174	Platinum based chemotherapy + Ced (6 cycles) + PI maintenance (100 mg/day)		62 (30-85)			
	164	Platinum based chemotherapy + Ced (6 cycles) + Ced maintenance (200 mg/day)		62 (32-86)			
Herzog 2013	123	PI	USA, Italy, North Korea, France, Poland, Germany and Canada	54.4	First-line treatment	Mean = 7	Patients diagnosed with advanced epithelial ovarian or primary peritoneal cancer. With complete clinical response after first-line therapy. ECOG 0-1. Evaluated by RECIST.
	123	Sor (200 mg, twice a day)		56.9			
Du Bois 2014	468	PI (800 mg/day)	Japan, Spain, Austria, Australia, Norway, China, Germany, Denmark, France, USA, Sweden and South Korea	57 (20-85)	First-line treatment	24 (Mean = 8,9)	Patients diagnosed with epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (stage III-IV) without evidence of progression after first-line therapy. ECOG 0-2.
	472	Paz (800 mg/day)		56 (25-85)			
Ledermann 2012	129	PI	Investigation centers in Australia, Belgium, Germany, England, Israel, Poland, Romania, Russia, USA and Ukraine (n=82)	59 (33-84)	Platinum sensitive recurrent disease	Mean = 6,8	Patients with serous ovarian or fallopian tube cancer or primary peritoneal grade 2 or 3 cancer (RECIST)
	136	Ola (400mg, twice a day)		58 (21-89)			
Oza 2015	81	P (175mg/m ²) + C (AUC 4) (6 cycles)	Centers in the USA, Belgium, Australia Canada, Czech Republic, Germany, Italy, Japan, Netherlands, Panama, Peru, Spain, England (n=43)	62 (31-79)	Platinum sensitive recurrent disease	Mean = 7,8	Patients diagnosed with ovarian cancer, primary peritoneal and fallopian tube carcinoma with serous or serous histological component. ECOG 0-2. Evaluated by RECIST criteria.
	81	P (175mg/m ²) + C (AUC 6) (6 cycles) + Ola (200mg) + Ola maintenance (400mg, twice a day)		59 (27-88)			

Table 1. Pts patients, *P* paclitaxel, *C* carboplatin, *G* gencitabine, *Ola* olaparib, *Bev* bevacizumab, *PI* placebo, *Sor* sorafenib, *Paz* pazopanib, *Nin* nintedanib, *Ced* cediranib, *RECIST* response evaluation criteria in solid tumors, *ECOG* eastern cooperative oncology group performance status.

Study	Study arms	PFS (months)	PFS HR (95% CI)	OS (months)	OS HR (95% CI)	Serious adverse events
Angiogenesis Inhibitors						
Burguer 2011	P / C	10.3	1	39.3	1	38.49% (239/621)
	P / C / Bev + PI maintenance	11.2	0.91 (0.80-1.04)	38.7	1.04 (0.83-1.23)	41.19% (257/624)
	P / C / Bev + Bev maintenance	14.1	0.72 (0.63-0.82)	39.7	0.92 (0.73-1.15)	46.37% (287/619)
Perren 2011	P / C	17.3	1	28.8	1	56% (428/764)
	P / C / Bev + Bev maintenance	19.0	0.87 (0.77-0.99)	36.6	0.64 (0.48-0.85)	66% (504/764)
Aghajanian 2012	G / C	8.4	1	32.9	1	25.32% (59/233)
	G / C / Bev + Bev maintenance	12.4	0.48 (0.39-0.61)	33.6	0.95 (0.77-1.18)	36.44% (90/247)
Ledermann 2011	PI	2.9	1	*	1	25% (10/40)
	Nin	15.6	0.65 (0.41-1.02)	*	0.75 (0.44-1.27)	32.56% (14/43)
Kristensen 2014	C / P / PI	17.2	1	34	1	34.44% (155/450)
	C / P / Nin + Nin maintenance	16.6	0.84 (0.72-0.98)	32.8	0.99 (0.77-1.27)	41.69% (376/902)
Ledermann 2013	Platinum based chemotherapy / PI + PI maintenance	9.4	1	17.6	1	*
	Platinum based chemotherapy / Ced + PI maintenance	*	*	*	*	*
	Platinum based chemotherapy / Ced + Ced maintenance	12.6	0.57 (0.45-0.74)	20.3	0.70 (p=0.0419)	*
Herzog 2013	PI	15.7	1	*	1	17.89% (22/123)
	Sor	12.7	1.09 (0.72-1.63)	*	1.48 (0.69-3.23)	20.33% (25/123)
Du Bois 2014	PI	12.3	1	33.3	1	11.28% (52/461)
	Paz	17.9	0.77 (0.64-0.91)	32.7	1.08 (0.87-1.33)	25.79% (123/477)
PARP Inhibitors						
Ledermann 2012	PI	4.8	1	29.9	1	7.03% (9/128)
	Ola	8.4	0.35 (0.25- 0.49)	29.7	0.94 (0.63-1.39)	14.71% (20/136)
Oza 2015	P / C	9.6	1	*	1	25.33% (19/75)
	P / C / Ola + Ola maintenance	12.2	0.51 (0.34-0.77)	*	1.17 (0.7-1.73)	20.99% (17/81)

Table 2. PFS progression-free survival, OS overall survival, HR hazard ratio, P paclitaxel, C carboplatin, G gencitabine, Ola olaparib, Bev bevacizumab, PI placebo, Sor sorafenib, Paz pazopanib, Nin nintedanib, Ced cediranib, * unpublished results.

Figure 1

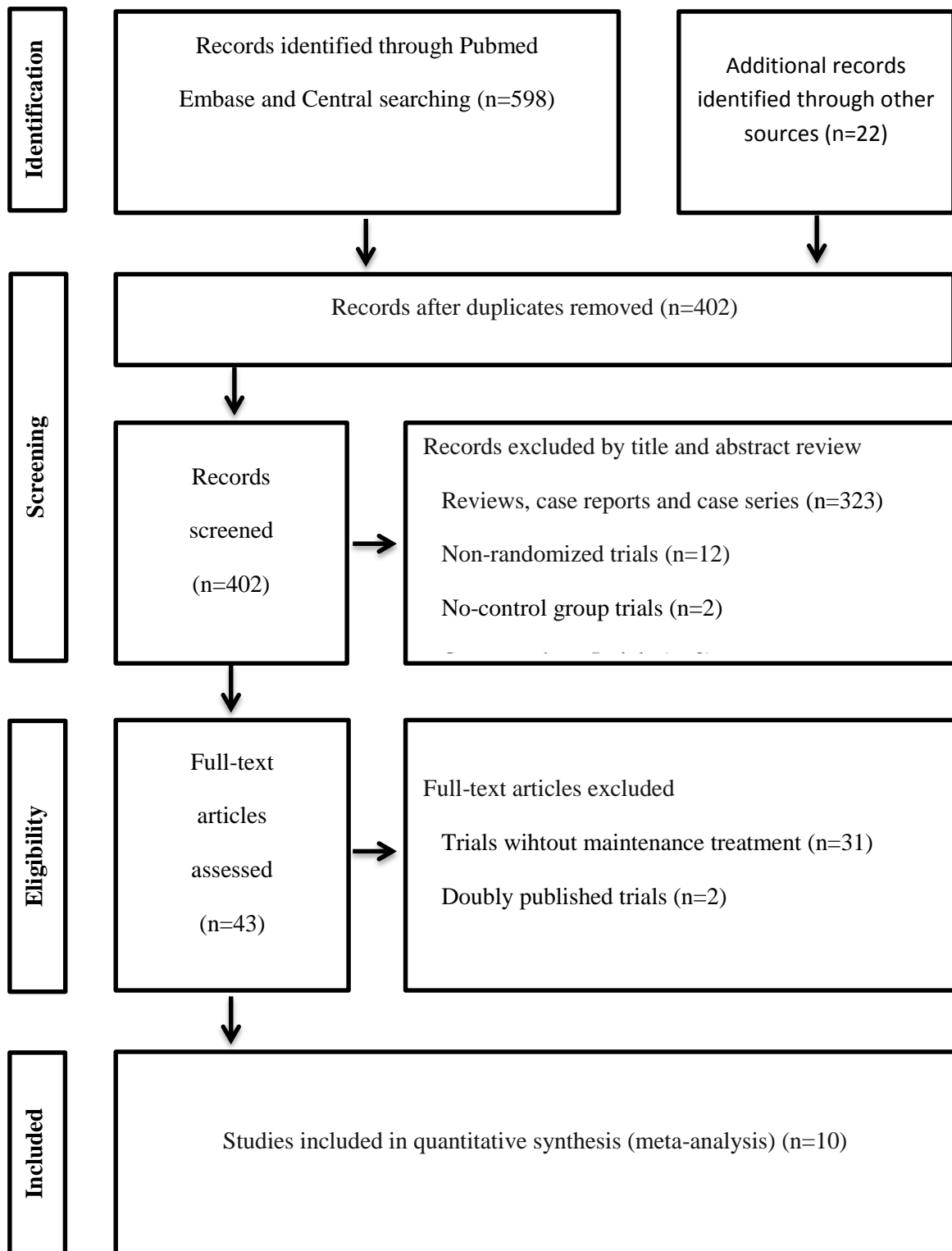


Figure 2

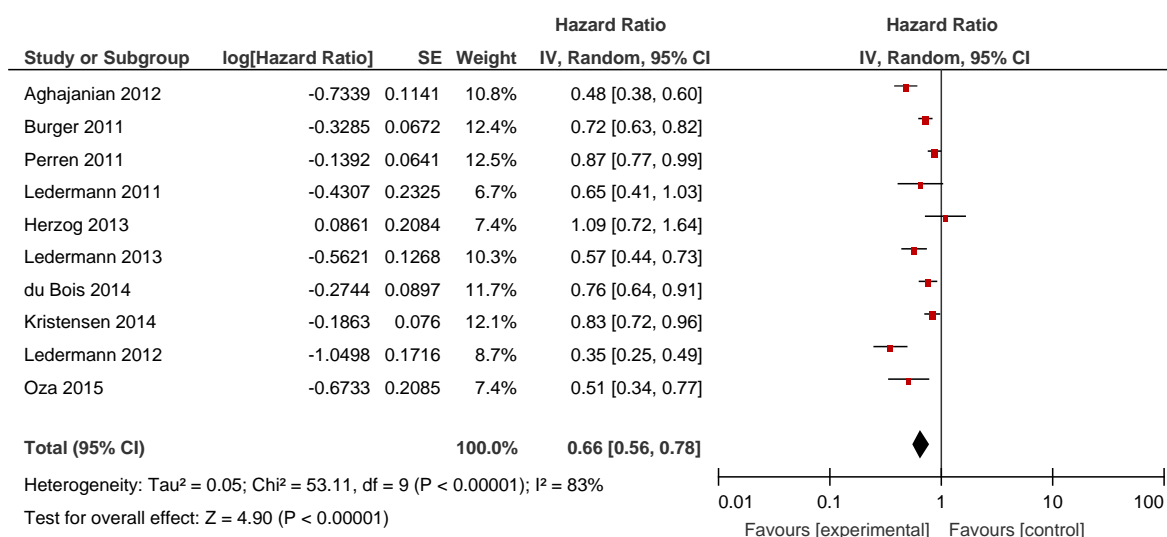


Figure 3

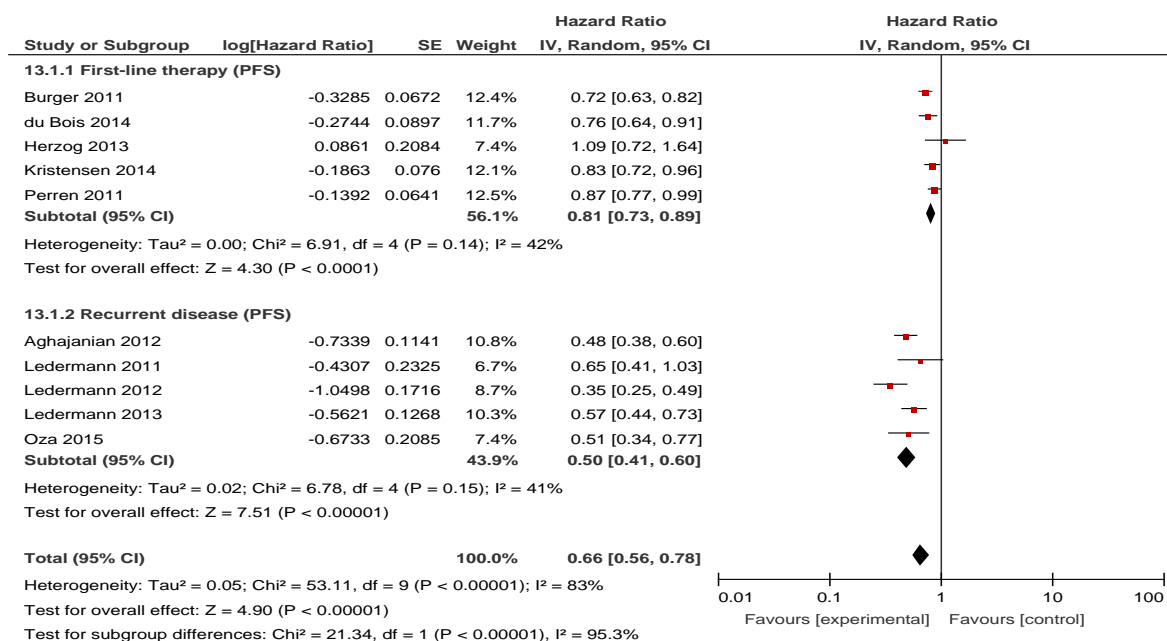


Figure 4

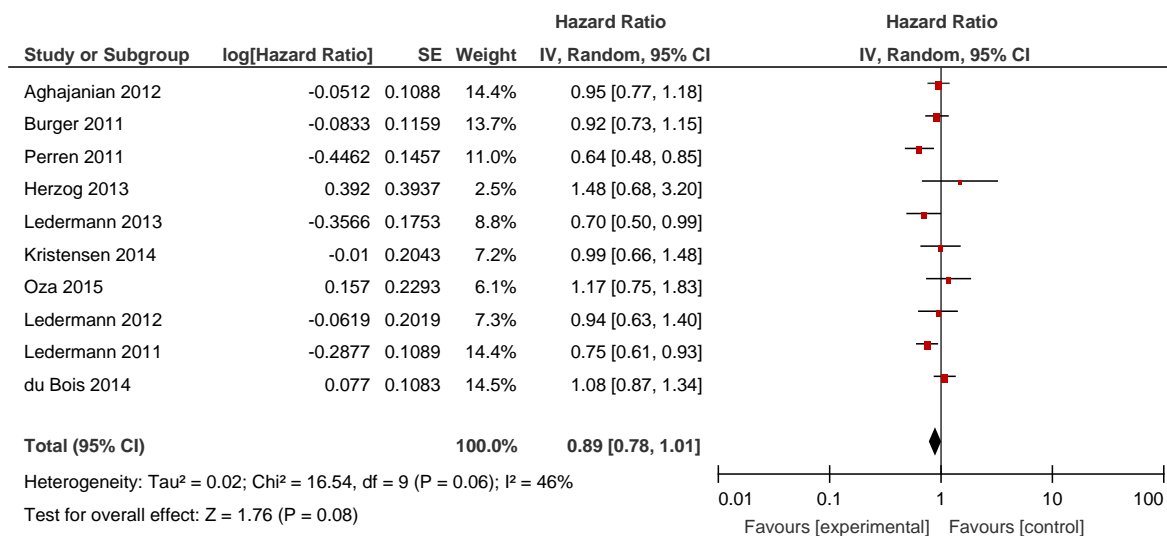


Figure 5

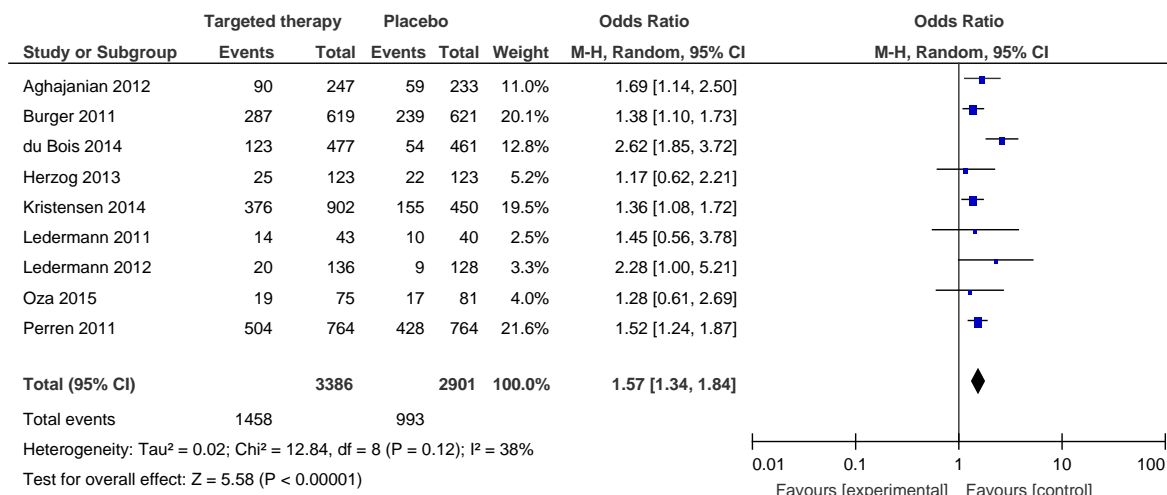


Figure 6

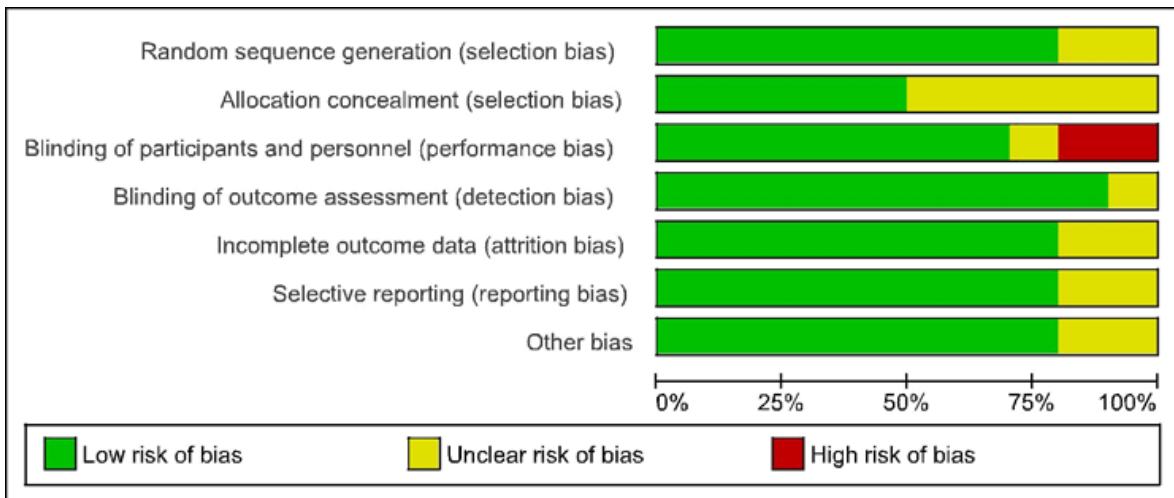


Figure 7

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aghajanian 2012	+	+	+	+	+	+	+
Burger 2011	+	?	+	+	+	+	+
du Bois 2014	+	?	+	+	+	+	+
Herzog 2013	+	?	+	+	+	+	+
Kristensen 2014	?	?	?	+	?	?	?
Ledermann 2011	+	+	+	+	+	+	+
Ledermann 2012	+	+	+	+	+	+	+
Ledermann 2013	?	?	+	?	?	?	?
Oza 2015	+	+	-	+	+	+	+
Perren 2011	+	+	-	+	+	+	+