

Avanços na quimioterapia do câncer ginecológico: uma revisão**Advances in gynecological cancer chemotherapy: a review**

DOI:10.34117/bjdv6n7-102

Recebimento dos originais:04/06/2020

Aceitação para publicação:06/07/2020

João Alberto Lins de Lima

Graduando em Licenciatura em Química pela Universidade Federal Rural de Pernambuco-UFRPE

Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário Brasileiro- UNIBRA

Instituição: Universidade Rural Federal de Pernambuco/ UNIBRA

Endereço: Rua Dom Manuel de Medeiros, S/N – Dois Irmãos, CEP: 52171-900, Recife-PE, Brasil

E-mail: joaoalbertolim@outlook.com.br

Francisco Henrique da Silva

Graduando em Farmácia pela Universidade Federal de Pernambuco-UFPE

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Rua Ameixeira, 02- Jatobá, CEP:53250-300, Recife-PE, Brasil

E-mail: Fh96986778@gmail.com

Izaulinda Marques da Rocha Campelo

Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário Brasileiro-UNIBRA

Instituição: Centro Universitário Brasileiro- UNIBRA

Endereço: R. Padre Inglês, 257 - Boa Vista, CEP: 50050-230, Recife-PE, Brasil.

E-mail: gibircampelo@hotmail.com

Brenda da Silva Oliveira

Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário Brasileiro-UNIBRA

Instituição: Centro Universitário Brasileiro- UNIBRA

Endereço: R. Padre Inglês, 257 - Boa Vista, CEP: 50050-230, Recife-PE, Brasil.

E-mail: breeendaoliv@gmail.com

Salatiel Henrique Pereira de Lima

Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário Brasileiro-UNIBRA

Instituição: Centro Universitário Brasileiro- UNIBRA

Endereço: R. Padre Inglês, 257 - Boa Vista, CEP: 50050-230, Recife-PE, Brasil.

E-mail: salatielhenrique@hotmail.com

Aline Cláudia Almeida de Britto da Silva

Graduanda em Farmácia pela Universidade Salgado de Oliveira

Instituição: Universidade Salgado de Oliveira

Endereço: Rua Lambari, 10, Trindade- São Gonçalo, CEP: 24456570, Rio de Janeiro, Brasil

Email:albritto11@gmail.com

Arnon de Melo Andrade Júnior

Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco- UFPE

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, CEP: 50670, Recife-PE, Brasil.
Docente do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Brasileiro-UNIBRA
Instituição: Centro Universitário Brasileiro
Endereço: R. Padre Inglês, 257 - Boa Vista, CEP: 50050-230, Recife-PE, Brasil.
E-mail: arnonandrade@hotmail.com

Elyda Gonçalves de Lima

Docente do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Brasileiro-UNIBRA
Instituição: Centro Universitário Brasileiro
Endereço: R. Padre Inglês, 257 - Boa Vista, CEP: 50050-230, Recife-PE, Brasil.
E-mail: elyda.lima@gmail.com

RESUMO

Este trabalho teve por objetivo fazer uma análise integrativa da Literatura acerca de como anda o panorama da quimioterapia dos diversos cânceres do trato ginecológico, através de um levantamento rebuscado de artigos que tratem sobre substâncias de origem vegetal, animal, mineral ou sintética que podem ser utilizadas na terapia do câncer ginecológico de modo que seus mecanismos sejam mais seletivos que os fármacos utilizados na clínica., bem como os novos tratamentos que estão em desenvolvimento. Para isso, foram avaliados artigos no período de 2017 à 2020 acerca dessa temática. A metodologia consistiu de uma análise integrativa quanto aos principais relatos da Literatura referentes ao tratamento e as principais características do câncer ginecológico. Como resultados, observou-se que a existência de novas substâncias para o tratamento do câncer ginecológico é bastante estudada, possuindo resultados promissores e com resultados aprovados ou testes clínicos próximos da aprovação pelo FDA.

Palavras-chave: Perspectivas terapêuticas, Quimioterapia, Tratamento.

ABSTRACT

This study aimed to make an integrative analysis of the Literature on how the panorama of chemotherapy of the various cancers of the gynecological tract is going through a far-fetched survey of articles dealing with substances of plant, animal, mineral or synthetic origin that can be used in gynecological cancer therapy so that its mechanisms are more selective than the drugs used in the clinic, as well as the new treatments that are under development. For this, articles were evaluated in the period from 2017 to 2020 on this theme. The methodology consisted of an integrative analysis regarding the main reports of the Literature regarding the treatment and the main characteristics of gynecological cancer. As results, it was observed that the existence of new substances for the treatment of gynecological cancer is well studied, with promising results and with approved results or clinical tests close to FDA approval.

Keywords: Therapeutic perspectives, Chemotherapy, Treatment.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de doenças caracterizada por um exacerbado crescimento e proliferação celular, decorrente à instabilidade genômica provocada pela exposição a agentes químicos, físicos e biológicos. Idade, estilo de vida, fatores genéticos e determinados agentes

etiológicos podem contribuir para desenvolvimento de neoplasias, visto que estes fatores aumentam a exposição do homem a diferentes agentes mutagênicos e/ou carcinogênicos HANAHAM; WEINBERG, (2011); RITCHIE (2017). Os tumores podem ser classificados, por meio de análises histopatológicas, em malignos ou benignos. Essa classificação é feita levando-se em consideração o crescimento desordenado de determinado tecido, velocidade de crescimento, diferenciação tecidual, tamanho das células que sofreram mutação, tipo de cromatina, divisão mitótica, entre outros. Os tumores benignos são caracterizados, geralmente, por um crescimento de massa tissular lento e expansivo, sem invasão de tecidos adjacentes. Por outro lado, os tumores malignos apresentam um crescimento rápido e invasivo, atingindo diversos outros tecidos ou vasos dos quais não foi originado, gerando o processo denominado metástase (LIN et al., 1995).

Em contrapartida, os tumores podem ser sistematicamente identificados por meio de seis características biológicas principais, que são: sustentação de sinalização proliferativa, evasão dos supressores de crescimento, resistência a morte celular, ativação invasiva e metástase, imortalidade replicativa e indução de angiogênese. Uma das características fundamentais da célula cancerosa é a sinalização proliferativa sustentável, provocada pela desregulação de sinais que controlam e promovem o crescimento das células normais, interferindo no ciclo e divisão celular, afetando assim a homeostase (MACCAURO et al., 2011).

Além dos fatores intrínsecos, os fatores ambientais e estilo de vida, como características hereditárias, tabagismo e etiológicos podem contribuir no desenvolvimento de tumores malignos. As características hereditárias e infecções sexualmente transmissíveis são fatores predisponentes para o desenvolvimento de tumores do trato ginecológico (colo, corpo do útero, ovários, vulva e vagina), que despontam entre os tipos de câncer mais comuns no Brasil e no mundo, estando o câncer de ovário, colo e corpo de útero entre os dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 no país (INCA, 2020).

2 MÉTODOS

2.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Este artigo é uma revisão integrativa, realizada no ano de 2017 à 2020, utilizando artigos publicados entre 2015 e 2020. As pesquisas foram realizadas nas principais bases de dados acadêmicos PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, biblioteca virtual de saúde, LILACS, Sistema de informações sobre cinza Literatura na Europa (Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (NCBI), Drugbank e Science Direct. Foram selecionados cerca de 300 artigos relacionados aos seguintes descritores utilizados: câncer ginecológico, antitumorais,

alvo molecular, "Com a opção" com todas as palavras "e "Em qualquer lugar" para "onde minhas palavras ocorrem".

2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A seleção dos estudos incluídos foi limitada aos trabalhos que se enquadrassem com os critérios de inclusão de: (I) Substâncias bioativas contra o câncer ginecológico, (II) Alvo terapêutico (III) tipo de ensaio e (IV) não restrições de linguagem e desenho do estudo. Os estudos foram excluídos com base nestes critérios: (I) dados extraídos de maneira confiável, (II) apenas resumo (III) conjuntos de dados sobrepostos e (IV) relatos de casos, revisões, teses, editoriais, capítulos de livros, notícias ou correspondências.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 CÂNCER DE COLO UTERINO

O câncer de colo do útero está entre os principais problemas de saúde da população, estando em quarto lugar nos índices de prevalência e incidência a nível mundial (IARC, 2018). A apresenta uma incidência de 14 casos por 100 mil mulheres, causando cerca de 266 mil mortes, correspondendo a 7,5% das mortes por câncer em mulheres. Estimativas feita nos Estados Unidos previram o surgimento de 13.170 novos casos em 2019 com cerca de 4.250 óbitos (ACS, 2019). Esta neoplasia é mais frequente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil, onde o índice de mortalidade decorrente dessa doença ainda é elevado (SOLIMAN; SLOMOVITZ; WOLF, 2004). Sendo estimado o surgimento de cerca de 16.370 novos casos para cada ano do biênio 2018-2019 (FERLAY, et al., 2013; INCA, 2017), sendo confirmados 16.710 em 2020 (INCA, 2020).

Com os avanços recentes obtidos sobre a patogenia da doença já é possível confirmar que o principal agente etiológico responsável por este tipo de neoplasia é o Papilomavírus humano (HPV). O vírus infecta o hospedeiro por diferentes vias de contato, seja por transmissão vertical, contato direto através de verrugas palmares ou por meio de relação sexual, considerada a via mais comum de transmissão (SOLIMAN; SLOMOVITZ; WOLF, 2004; ANTON; CARVALHO, 2013; INCA, 2017).

Dos 200 tipos de HPV identificados até o momento, 40 são capazes de infectar o trato genital feminino devido ao seu tropismo por este tipo de tecido, havendo uma classificação relacionada a propensão do vírus com o desenvolvimento do câncer cervical (baixo, médio e alto risco). Além disso, o câncer de colo do útero pode ser classificado de acordo com o tipo de tecido acometido em carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma (ANTON; CARVALHO, 2013). Sendo a

vacina o principal meio de prevenção (MICHELS; ZUR HAUSEN, 2009). O carcinoma de células escamosas (CCE) está presente principalmente em mulheres acima dos 40 anos de idade, enquanto o adenocarcinoma prevalece em mulheres mais jovens. O CCE é o tipo de câncer de colo do útero mais comum enquanto que o adenocarcinoma está presente em 10 a 18 % dos casos diagnosticados, e com passar dos anos este tipo de neoplasia cervical se desenvolve juntamente com os casos de tumores invasivos nesta região (CONTAG, et al., 2004).

As alterações genéticas relacionadas com a formação do câncer cervical ocorrem nos genes TP53 e retinoblastoma (Rb), que são mutados ou destruídos durante o processo de incorporação do material genético do HPV ao genoma humano por meio de duas oncoproteínas (E6 e E7) presentes em seu capsídeo que inviabilizam estes genes fundamentais no controle da divisão celular (SOLIMAN; SLOMOVITZ; WOLF, 2004).

3.2 CÂNCER DE CORPO DO ÚTERO

O câncer de corpo uterino está entre os principais tipos de neoplasias que acometem mulheres em países desenvolvidos, provavelmente devido à maior expectativa de vida destes indivíduos. Este tipo de câncer atinge majoritariamente mulheres na fase de pós-menopausa, representando grande parte da população de países de 1º mundo (SANKARANARAYANAN; FERLAY, 2006). Em 2020, o número de casos novos, no Brasil, ultrapassa mais de 6 mil (INCA, 2020), onde em 2012, estimou-se o surgimento de mais de 320 mil novos casos, com cerca de 76 mil óbitos de mulheres com este tipo de câncer, correspondendo a 2,1% das mortes por câncer feminino, sendo considerado o sexto câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo (FERLAY et al., 2013). Além disso, em 2019, a estimativa feita nos Estados Unidos foi de cerca de 61.880 novos casos, havendo possivelmente 12.160 mortes no ano (ASC, 2019).

Este tipo de câncer também é classificado de acordo com as regiões do corpo do útero que são atingidas (adenocarcinoma do endométrio, carcinoma papiloso seroso, carcinoma de células claras, papilífero endometrial e carcinoma mucinoso), sendo também diferenciados por suas atividades metastáticas, em que a maioria destes subtipos atinge o sistema linfático antes de se espalhar para outros tecidos (SNYDER; BENTLEY; ROBBOY, 2006; SANKARANARAYANAN; FERLAY, 2006). Porém, estudos patológicos e moleculares, classificam o câncer endometrial em dois grandes grupos (carcinoma endometrial e sarcoma estromal endometrial), sendo ainda subdivididos em tipo I, quando o grau das lesões inclui baixos níveis de estrogênio, e em tipo II quando as lesões não são provocadas por este hormônio, sendo

ambos os tipos de neoplasias promovidas por alterações genéticas em diferentes concentrações que permitem diferenciar os dois tipos (LAX, 2004).

As alterações genéticas provavelmente relacionadas com a transformação do epitélio normal em neoplásico, envolvem genes que atuam nas vias de reparo de incompatibilidade ao DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2), onde essas mutações estão expressas no câncer endometrial e no câncer de ovário (GAYTHER; PHAROAH, 2010). Além disso, também foram detectadas mutações em outros genes supressores de tumor como a fosfatase homóloga a tensina (PTEN), alterações na formas de expressão de PIK3CA, PIK3R1, KRAS, FGFR2, ARID1A, CTNNB1 (β -catenina), HER2 e TP53, EGFR, VEGF e mTOR, havendo um aumento na expressão de certos genes de acordo com o tipo tumoral (SAMARNTHAI; HALL; YEH, 2010; O'HARA; BELL, 2012; TRAN; GEHRIG, 2017).

3.3 CÂNCER DE OVÁRIO

O câncer de ovário é o sétimo tipo de câncer mais comum no mundo, estando entre as neoplasias de maior malignidade e sendo considerada a quarta maior causa de morte de mulheres nos Estados Unidos. Esta neoplasia é responsável por cerca de 140 mil óbitos de mulheres por ano em todo o mundo, no qual a grande maioria das mortes está associada aos tumores de alta malignidade, presentes na forma de carcinomas epiteliais, sendo estimado cerca 13.980 mortes para os possíveis 22.530 novos casos em 2019. Esse alto índice de mortalidade em comparação com as outras neoplasias, pode ser justificado pela dificuldade da realização do diagnóstico, que muitas vezes é determinado quando as pacientes apresentam estado avançado da doença. No qual as mudanças ocorridas no epitélio superficial ovariano (ESO), considerada a principal manifestação clínica, são fundamentais para determinação da patologia, essas alterações são visíveis apenas em estágios avançados devido a localização na região intra-abdominal (HUNN; RODRIGUEZ, 2012; ASC, 2019).

Devido as dificuldades no diagnóstico, a etiologia e patogenia do câncer de ovário ainda não está bem elucidada. Contudo, especula-se que o desenvolvimento deste câncer está relacionado com um processo frequente de ovulação, visto que grande parte das pacientes acometidas por câncer de ovário estavam em períodos ovulatórios. Além disso, o câncer de ovário pode estar relacionado com as reações moleculares que ocorrem no ESO. Há também diversas alterações displásicas pré-malignas e histológicas, diminuição da atividade de genes supressores de tumor e/ou hiperatividade de genes que expressam atividade inflamatória e também mudanças rápidas nesta região que agravam o quadro do tumor para um estágio maligno (HUNN; RODRIGUEZ, 2012; CALABRICH; CARRERA, 2013).

Sendo assim, o processo de ovulação pode ser o principal mecanismo fisiopatológico do câncer de ovário, pois esse fenômeno pode provocar lesões ao epitélio ovariano a cada ciclo, levando ao processo de reparação deste tecido, podendo desencadear mutações genéticas durante a fase de reparo. Esta hipótese baseia-se no fato de que grande parte dos cânceres de ovário apresentam alterações em TP53, possivelmente causadas por mecanismos ovulatórios que impedem a reparação de danos ao DNA e estimulam uma contínua proliferação de células responsáveis pelo desenvolvimento do tumor (SCHILDKRAUT; BASTOS; BERCHUCK, 1997; HUNN; RODRIGUEZ, 2012).

Embora o gene TP53 esteja correlacionado com o desenvolvimento de câncer de ovário, ele acaba não sendo um bom marcador para um diagnóstico diferencial, pois a grande maioria das neoplasias existentes possuem mutações neste gene, fazendo parte de um mecanismo inerente as células tumorais durante seu processo de desenvolvimento. Estudos recentes sobre esta neoplasia indicam que os genes BRCA1 e BRCA2 são os mais suscetíveis a sofrerem mutações no câncer ovariano, sendo expressos em níveis bem diferentes de acordo com a idade das pacientes acometidas, no qual mulheres a partir dos 40 anos tem uma maior expressão de BRCA1 enquanto o BRCA2 foi identificado principalmente em pacientes a partir dos 50 anos de idade (SOWTER; ASHWORTH, 2005; ANTONIOU et al., 2003; PETRUCCELLI; DALY; FELDMAN, 2010; ALSOP et al., 2012; NEFF; SENTER; SALANI, 2017).

3.4 CÂNCER DE VULVA

O câncer de vulva está entre os cânceres femininos de menor ocorrência, apesar de ser considerado raro, não possui bons prognósticos em sua fase avançada. Esse tipo de câncer representa cerca de 3 a 5% das neoplasias malignas do trato genital feminino, no mundo, acometendo principalmente mulheres a partir dos 70 anos. Mesmo havendo maior prevalência em mulheres de idade avançada, nos últimos 20 anos houve um aumento de casos de tumores de vulva em pacientes mais jovens em ambos os tipos de lesões (Carcinoma de Células Escamosa e pré-neoplásicas), fator que pode estar atrelado ao aumento de surtos de HPV (KLEMBA et al., 2011).

Um estudo realizado em 2017, estimou para esse ano 6020 novos casos, com risco elevado de mortalidade (1150 mortes) (PALISOUL et al., 2017). Em 2019, foram estimados cerca de 6.070 novos casos, podendo ocorrer 1.280 óbitos, no qual esses valores demonstram a permanência do alto valor de mortalidade (ASC, 2019). De acordo com estudos etiológicos já realizados, o HPV e as inflamações crônicas que ocorrem na região são os dois grandes causadores do câncer vulvar, no

qual ambos os agentes promovem o desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais vulvares (NIV) que podem ser usuais ou diferenciadas (ROMA; HART, 2007).

Estas duas formas de lesão são precursoras do carcinoma de células escamosas da vulva, tipo de tumor maligno mais comum que se manifesta nesta região, representando 85-95% dos casos de câncer na vulva, havendo também outros tipos de tumores como o melanoma, sarcoma e basalioma que já foram relatados em alguns casos (GÜNTER et al., 2012; ALKATOUT et al., 2015). Mesmo o HPV sendo um dos agentes etiológicos do câncer de vulva, especula-se que ele seja responsável por 43 a 60% dos casos de CCE PALISOUL et al., 2017). Sendo assim, grande parte dos carcinomas vulvares podem ser decorrentes de alterações genéticas em outros genes supressores de tumor além dos genes TP53 e Rb (HØRDING., et al., 1993; PINTO, 2002). As outras alterações genéticas foram encontradas nos genes da 3'fosfatase homóloga à tensina (PTEN), receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR), fosfatidilinositol 3 cinase (PKI3CA) em lesões verruciformes atípicas e ARID2, HRAS e CDKN2A tanto em lesões verruciformes quanto em carcinoma de células escamosas queratinizantes (WATINKS et al., 2016).

3.5 CÂNCER DE VAGINA

O câncer vaginal tem uma ocorrência bastante incomum, sendo responsável por 1 a 2% dos casos de tumores do trato ginecológico, no mundo (DITTMER et al., 2011), havendo por ano cerca de 13.200 mulheres que são diagnosticadas com este tipo de câncer, com um maior número de mortes em pacientes a partir dos 74 anos (SANKARANARAYANAN; FERLAY, 2006). Embora sua ocorrência seja pequena, seu risco de morte também é acentuado, onde nos Estados Unidos foi estimado para 2018 cerca de 1200 mortes dos 5170 novos casos possíveis, havendo um aumento no índice de mortalidade de acordo com a estimativa recente feita em 2019 que prevê a ocorrência de cerca de 1280 mortes dos 5.350 novos casos (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2018; ASC, 2019). O câncer de vagina, geralmente, é decorrente de tumores primários que acometem o colo uterino e vulva através de infecções pelo HPV, que também está associado a 40% dos cânceres vaginais, sendo o carcinoma de células escamosas a forma de lesão predominante destes tumores enquanto que adenocarcinomas são encontrados em apenas 2 a 5% dos casos (FORSBERG, 1972; WU et al., 2008). Além de carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma, os tumores de vagina podem ser classificados como queratinizantes e não queratinizantes se houver ou não a presença de queratinas ou pérolas intracitoplasmáticas (MERINO, 1991).

Mesmo que grande parte dos subtipos de câncer vaginal sejam decorrentes de lesões tumorais existentes no colo e vulva, o carcinoma primário de vagina pode ser mais facilmente

detectado se estas duas outras regiões do trato genital feminino estiverem preservadas e sem nenhuma evidência clínica de neoplasias adjacentes ao tecido. Devido essa intensa relação entre os tumores, muitos especialistas não consideram a formação de carcinomas vaginais primários caso as pacientes já tenham tido históricos de câncer de colo do útero (MERINO, 1991). A patogênese do câncer vaginal ainda não está bem esclarecida, contudo a nível genético foi observado especificamente alterações em três proteínas (Dead box protein (DDX), proteína de ligação erbB3 e biliverdina redutase) que podem servir como marcadores para o diagnóstico de câncer de vagina. Além disso, especula-se que a família de proteínas DDX desempenha funções relacionadas com o crescimento, divisão celular e regulação transcricional de forma independente de p53, sugerindo que estas proteínas podem agir como possíveis supressores de tumor (CHAO et al., 2006; HELLMAN et al., 2009).

3.6 TRATAMENTOS ATUAIS

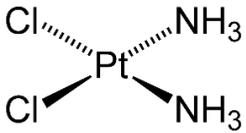
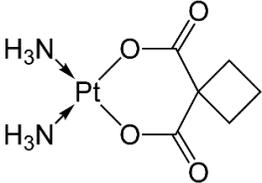
O conhecimento sobre todas estas vias de carcinogênese adquirido ao longo dos anos, permitiu o desenvolvimento de muitas classes de alvos terapêuticos, que possuem como finalidade minimizar os efeitos ou eliminar tumores do trato ginecológico. Dentre os métodos mais utilizados para o tratamento dos cânceres ginecológicos destacam-se a realização de processos cirúrgicos para retirada dos tumores, realização de histerectomia, quimioterapia e/ou radioterapia (ZELLER et al., 2013). Entre as alternativas existentes, a terapia medicamentosa (Tabela 1) é uma das opções mais recomendadas no tratamento das pacientes com câncer ginecológico de acordo com os diversos estudos clínicos presentes na literatura (SAMET et al., 1986; THOMAS, 1999; BENEDET et al., 2000; ZIVANOVIC et al., 2008; KIES et al., 2010; ZELLER et al., 2013). Os medicamentos mais utilizados na terapia anticâncer pertencem a classe dos alquilantes, antimetabólitos, antibióticos, antiangiogênicos e agentes antineoplásicos diversos, cuja principal função é destruir as células neoplásicas, inibindo a iniciação, promoção ou progressão de um processo carcinogênico. Essa terapia pode ser utilizada como adjuvante ou com finalidade paliativa, além disso, é possível sua utilização associada a outras formas de tratamento (radioterapia, cirurgia, imunoterapia), sempre no intuito de melhorar o quadro clínico dos pacientes (BRANDÃO et al., 2010; ZELLER et al., 2013).

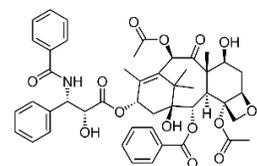
Existem um grande grupo de fármacos disponíveis para o tratamento que possuem mecanismos de ação diversificados, no qual sua escolha vai depender do tipo de câncer ginecológico. Porém grande parte da terapia ginecológica é feita com o uso dos antineoplásicos carboplatina, cisplatina, doxorubicina, paclitaxel, bevacizumab, 5-fluorouracil, ciclofosfamida, ifosfamida e topotecano, segundo os dados investigados na literatura representados na tabela abaixo:

Brazilian Journal of Development

(OZLOS, 1992; DAVID et al., 1996; THOMAS, 1999; BENEDET et al., 2000 SEMEZA, 2003; ZIVANOVIZ et al., 2008; RAHAMAN et al., 2009; KIES et al., 2010; ZELLER et al., 2013).

Tabela 1. Principais tratamentos medicamentosos para os cânceres ginecológicos.

MEDICAMENTO	TIPO DE CÂNCER	LINHA TERAPÊUTICA	REFERÊNCIAS
CISPLATINA 	Colo do útero	Neoadjuvante, Adjuvante, terapia definitiva, terapia combinada, tratamento metastático, segunda linha.	ROSE <i>et al.</i> , 1999; GREEN <i>et al.</i> , 2001; BENEDETTI-PANICI <i>et al.</i> , 2002; RAHAMAN <i>et al.</i> , 2009; ASANO; DAWOOD; INSTONE; KEHOE, 2013; TODO; WATARI, 2016; IWATA <i>et al.</i> , 2016
	Câncer de ovário	Neoadjuvante, Adjuvante, terapia em estágio avançado, primeira linha, terapia combinada	LUND <i>et al.</i> , 1990; PICCART <i>et al.</i> , 2000; HÖGBERG; GLIMELIUS; NYGREN, 2001; MARKMAN <i>et al.</i> , 2001; OZOLS <i>et al.</i> , 2003; ARMSTRONG <i>et al.</i> , 2006; HELM; STATE, 2009; BERGAMINI <i>et al.</i> , 2017
	Câncer endometrial	Adjuvante, terapia combinada	DUNTON <i>et al.</i> , 1991; FUJIMURA <i>et al.</i> , 2000; AAPRO <i>et al.</i> , 2003; RANDALL <i>et al.</i> , 2006;
	Câncer de vulva	Neoadjuvante, adjuvante, terapia combinada, terapia metastática	SUSUMU <i>et al.</i> , 2008; GALAAL <i>et al.</i> , 2014; SHIMIZU <i>et al.</i> , 1990; BEREK <i>et al.</i> , 1991; BENEDETTI-PANICI <i>et al.</i> , 1993; BELLATI <i>et al.</i> , 2005; GEISLER; MANHAN; BULLER, 2006; RICHARD <i>et al.</i> , 2008; CORMIO <i>et al.</i> , 2009; ARAGONA <i>et al.</i> , 2012;
	Câncer de vagina	Neoadjuvante, Adjuvante, terapia combinada, terapia metastática	ROBERT <i>et al.</i> , 1991; HARRY <i>et al.</i> , 1995; ZANETTA <i>et al.</i> , 1997; GRIGSBY, 2002; SAMANT <i>et al.</i> , 2007; MIYAMOTO; VISWANATHAN, 2013;
CARBOPLATINA 	Câncer de colo do útero	Adjuvante, Neoadjuvante, terapia metastática, terapia combinada	MUDERSPACH <i>et al.</i> , 1997; REIN <i>et al.</i> , 2002; MABUCHI <i>et al.</i> , 2009; TINKER <i>et al.</i> , 2005; LORUSSO <i>et al.</i> , 2014; KITAGAWA <i>et al.</i> , 2015; THARAVICHITKUL <i>et al.</i> , 2016;
	Câncer de ovário	Neoadjuvante, terapia em estágio avançado, primeira linha, segunda linha	OZOLS, 2000; BOLI <i>et al.</i> , 2001; OZOLS <i>et al.</i> , 2003; DU BOIS <i>et al.</i> , 2003; RAHAMAN <i>et al.</i> , 2009; KEHOE <i>et al.</i> , 2015;
	Câncer endometrial	Terapia em estágio avançado, terapia combinada	LONG <i>et al.</i> , 1988; BURKE <i>et al.</i> , 1993; AKRAM; MASEELALL; FANNING, 2005; SOVAK <i>et al.</i> , 2006; LUPE <i>et al.</i> , 2007; PECTASIDES <i>et al.</i> , 2008; TIRMAZY <i>et al.</i> , 2014;
	Câncer de vulva	Neoadjuvante, terapia em estágio avançado, terapia metastática, terapia combinada	NORONHA <i>et al.</i> , 2006; VAN DOORN <i>et al.</i> , 2006; STROUP; HARLAN; TRIMBLE, 2008; HAN <i>et al.</i> , 2012;
	Câncer de vagina	Adjuvante, neoadjuvante	TAKEMOTO <i>et al.</i> , 2009; MYAMOTO; VISWANATHAN, 2013;
PACLITAXEL	Câncer de colo do útero	Terapia combinada, terapia em estágio avançado, neoadjuvante	GONZALES-DUEÑAS <i>et al.</i> , 2003; PARK <i>et al.</i> , 2004; MOORE <i>et al.</i> , 2007 SAITO <i>et al.</i> , 2010; KITAGAWA <i>et al.</i> , 2015; KALAGHCHI <i>et al.</i> , 2016;



Câncer de ovário

Neoadjuvante, terapia em estágio avançado, primeira linha

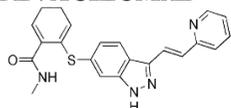
Câncer endometrial
Câncer de vulvaEstágio avançado, adjuvante
Neoadjuvante, terapia combinada, terapia em estágio avançado, terapia metastática

Câncer de vagina

AdjuvanteZ terapia combinada

Câncer de colo do útero

Estágio avançado

BEVACIZUMAB

Câncer de ovário

Primeira linha em estágio avançado, tratamento primário, adjuvante, segunda linha, terceira linha

Câncer endometrial

Estágio avançado avançada, primeira linha, terapia combinada, terapia recorrente ou persistente

Câncer de vulva

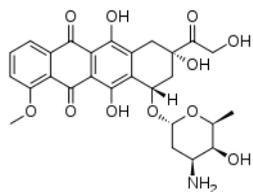
Primeira linha, segunda e terceira linha

Câncer de vagina

-

Câncer de colo do útero

Adjuvante, terapia combinada, estágio avançado ou recorrente

DOXORRUBICINA

Câncer de ovário

Adjuvante, terapia combinada, estágio recorrente, segunda linha

Câncer endometrial

Primeira linha, terapia combinada, estágio avançado

Câncer de vulva

Estágio metastático, adjuvante

Câncer de vagina

Terapia combinada, estágio avançado ou recorrente

EISENHAUER *et al.*, 1994; ALBERTS, 1995; MCGUIRE *et al.*, 1996; MARKMAN *et al.*, 2000; OZOLS *et al.*, 2003; ARMSTRONG *et al.*, 2006; KEHOE *et al.*, 2015; AKRAM; MASEELALL; FANNING, 2005; SOVAK *et al.*, 2006; PECTASIDES *et al.*, 2008; NORONHA *et al.*, 2006; WITTEVEEN *et al.*, 2009; DOMINGUES *et al.*, 2010; DEPPE *et al.*, 2013; MYAMOTO; VISWANATHAN, 2013; ZIGHELBOIM *et al.*, 2013; VLACHOSTERGIOS; PAPANDREOU, 2014; ESKANDER; TEWARI, 2015; PENSON *et al.*, 2015; GYAWALI; IDDAWELA, 2017; TEWARI *et al.*, 2017

BURGER *et al.*, 2007; GARCIA *et al.*, 2008; BURGER *et al.*, 2011; GARCIA; SINGH, 2011; RAJA, CHOPRA; LEDERMAN, 2012; PUJADE LAURINE *et al.*, 2014; ROSSI *et al.*, 2016; WRIGHT *et al.*, 2007; AGHAJANIAN *et al.*, 2011; MOROTTI *et al.*, 2012; LAZO *et al.*, 2015; ROSE *et al.*, 2017;

SHII; LINDLEY, 2006; MONK *et al.*, 2009; MAHNER *et al.*, 2015

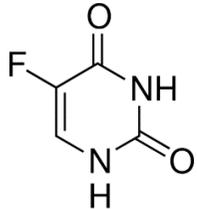
HOFFMAN *et al.*, 1988; WELANDER; HOMESLEY; BARRETT, 1991; MORRIS *et al.*, 1992; ROSE *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2008;

MUGGIA *et al.*, 1997; MARKMAN *et al.*, 2000; GORDON *et al.*, 2004; RANDALL *et al.*, 2006; FERRANDINA *et al.*, 2008; STROTHER; MATEI, 2009; CRONIN *et al.*, 2013; SMITH *et al.*, 2016

MUGGIA *et al.*, 2002; AAPRO *et al.*, 2003; FLEMING *et al.*, 2004; HOMESLEY *et al.*, 2005; SUSUMU *et al.*, 2008; HOGBERG *et al.*, 2010

Cliby *et al.*, 1991; HUANG *et al.*, 2002

LONG *et al.*, 1995; DU BOIS *et al.*, 2007;

5-FLUOROURACIL

Câncer de colo do útero

Primeira linha, terapia combinada, estágio avançado ou recorrente

Câncer de ovário

Terapia combinada, estágio recorrente
Terapia combinada, estágio avançado, estágio recorrente ou metastático

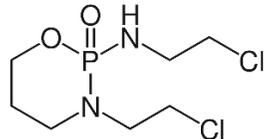
Câncer endometrial

Câncer de vulva

Terapia definitiva, adjuvante,

Câncer de vagina

Terapia definitiva; terapia recorrente, câncer persistente

IFOSFAMIDA

Câncer de colo do útero

Adjuvante, estágio avançado, recidiva, neoadjuvante

Câncer de ovário

Terapia combinada, estágio avançado, segunda linha, câncer recorrente

Câncer endometrial

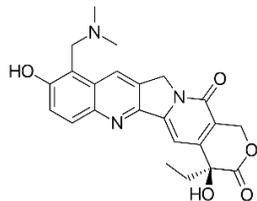
Terapia combinada, recorrente ou metastático

Câncer de vulva

-

Câncer de vagina

Estágio maligno primário, combinada

TOPOTECANO

Câncer de colo do útero

Terapia recorrente, combinada, estágio metastático, persistente, avançado

Câncer de ovário

Segunda linha, recorrente, resistente, tratamento prévio, terapia combinada

Câncer endometrial

Segunda linha, recorrente, metastático, primeira linha

Câncer de vulva

Neoadjuvante, terapia combinada

Câncer de vagina

-

JURADO *et al.*, 1999; WHITNEY *et al.*, 1999; GHAEMMAGHAMI *et al.*, 2003; LORVIDHAYA *et al.*, 2003; KIDD *et al.*, 2014; RAHANGDALE *et al.*, 2014; SCANLON *et al.*, 1986; LEE *et al.*, 2013; DEPPE *et al.*, 1981; HORTON *et al.*, 1982; PIERGA *et al.*, 1996; CAREY *et al.*, 2006; THOMAS *et al.*, 1989; BEREK *et al.*, 1991; WAHLEN *et al.*, 1995; LUPI *et al.*, 1996; CUNNINGHAM *et al.*, 1997; MAK *et al.*, 2011; FORNER; MALLMANN, 2017; WOODRUFF; PARMLEY; JULIAN, 1975; GRAY, 2010; FIASCONE *et al.*, 2017; COLLEMAN *et al.*, 1986; TOBIAS *et al.*, 1990; SUTTON *et al.*, 1993; ZANETTA *et al.*, 1998; OMURA *et al.*, 1997; MIŠE *et al.*, 2015; SUTTON *et al.*, 1989; TROPÉ *et al.*, 1989; LUND *et al.*, 1990; WILLEMSE *et al.*, 1990; STRAUSS *et al.*, 1997; MARKMAN; BOOKMAN, 2000; SHIN *et al.*, 2018; SUTTON *et al.*, 1994; SUTTON *et al.*, 1996; PAWINSKI *et al.*, 1999; -; SIGNORELLI *et al.*, 2005; WU *et al.*, 2016; COZZOLINO *et al.*, 2017; PECTASIDES *et al.*, 2008; SUN *et al.*, 2015; SHIMADA *et al.*, 2016; DIAMOND *et al.*, 2017; FRUMOVITZ *et al.*, 2017; ROSEN *et al.*, 2017; MOON *et al.*, 2018; CREEMERS *et al.*, 1996; KUDELKA *et al.*, 1996; HUININK *et al.*, 1997; SWISHER *et al.*, 1997; HOSKINS *et al.*, 1998; JAIN; JAIN, 2015; HENDRICKSON *et al.*, 2018; MILLER *et al.*, 2002; HOLLOWAY, 2003; WADLER *et al.*, 2003; TRAINA *et al.*, 2004; ACHILI *et al.*, 2012; -

Fonte: Autor.

A maioria dos quimioterápicos utilizados atualmente na clínica fazem parte da classe de medicamentos produzidos há muitas décadas atrás, no qual seus mecanismos de ação envolvem alvos farmacológicos presentes tanto em células cancerosas quanto em células normais. Gerando uma variedade de efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, queda de cabelo, distúrbios endócrinos, entre outros efeitos que afetam, de modo contundente, a vida dos pacientes com câncer (LOVE et al., 1989; CARELLE et al., 2002).

Além disso, as limitações de informações sobre a fisiopatologia do câncer nesse período de grande desenvolvimento de drogas antitumorais das décadas passadas, acarretou na diminuição da efetividade terapêutica dos fármacos ao longo dos anos, em virtude do desenvolvimento de mecanismos de resistência por parte das células tumorais e a falta de seletividade. A fisiopatologia do câncer compreende alterações de sinais que induzem as células cancerosas ao controle de seu próprio desenvolvimento, por meio de fatores de crescimento que se ligam a receptores de tirosina-quinase, desencadeando uma cascata de reações enzimáticas, estimulando outros tipos de atividades celulares não programadas, como crescimento celular, aumento da viabilidade e um alto metabolismo energético (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

Outro fator predisponente para proliferação descontrolada e autônoma, é a capacidade das células tumorais promoverem a redução e/ou inativação de genes supressores de crescimento, que são responsáveis pela modulação da proliferação celular. Os genes supressores de tumor são os principais encarregados dessa função, atuando para impedir o crescimento e proliferação celular desordenados, sendo o gene TP53 um dos grandes responsáveis por promover este efeito, através da atividade transcricional, produzindo a proteína p53, que realiza o bloqueio do ciclo celular, onde mutações neste gene tem influência direta no desenvolvimento do câncer (MULLER; VOUSDEN, 2013), sendo este, um alvo importante no desenvolvimento de novos medicamentos antitumorais, atuando no câncer ginecológico, além de outros tipos de malignidades tumorais.

Em contrapartida, o organismo realiza apoptose para destruir as células cancerosas que estão em constantes estresses fisiológicos na tumorigênese ou quando são submetidas a terapias anticancerígenas. Porém, as células neoplásicas são capazes de reduzir o processo apoptótico, inibindo a ação de proteínas pró-apoptóticas, através de proteínas reguladoras anti-apoptóticas (da família Bcl-2), sendo outro alvo terapêutico importante, tornando-se cada vez mais resistente a terapia e aumentando sua malignidade. Além disso, estes tipos celulares realizam replicações ilimitadas, devido a capacidade das células tumorais de aumentarem o tamanho de seus telômeros, que protegem as extremidades dos cromossomos (BLASCO, 2005; ADAMS; CORY, 2007; HANAHAN; WEINBERG, 2011).

Assim como as células normais precisam de nutrientes para sobreviver, as células cancerosas também necessitam dessas substâncias essenciais para realização de todas as suas atividades, principalmente para formação de novos vasos (angiogênese), que garantem uma maior nutrição e capacidade de invadir novos tecidos (HANAHAN; FOLKMAN, 1996). Quando estas células malignas completam seu estágio de maturação, o processo de invasão e metástase é iniciado, promovendo alteração nas especializações adesivas das células normais e desencadeando uma redução nos níveis de E-caderina, uma das moléculas que compõem a especialização de membrana. A E-caderina atua antagonizando o processo invasivo e metastático, levando ao deslocamento das células neoplásicas do tumor primário, em que a diminuição da produção dessa molécula facilita com que as células alteradas atinjam outros sítios distintos do local inicial da lesão (BERX; ROY, 2009).

Nesse contexto, a Tabela 2 traz as novas substâncias terapêuticas direcionadas aos alvos específicos na terapia antitumoral correlacionando os aspectos relevantes frente aos principais desafios na investigação de novos compostos anticâncer.

Tabela 2. Principais substâncias terapêuticas estudadas no tratamento antitumoral ginecológico.

Substância	Alvo molecular	Tipo de câncer investigado na literatura	Tipo de estudo	Referência	câncer ginecológico relacionado ao alvo molecular
Alpelisib	PIK3CA	Tumores em estágio avançado	Clínico	JURIC et al., 2018;	Todos
Anlotinib	VGFR	Câncer endometrial	<i>In vitro</i>	TAURIN et al., 2018	Câncer endometrial
Apatolisib	PIK3	Câncer endometrial persistente	Clínico	MARKKER et al., 2016	Todos
Auranofin	TrxR;FOXO3;BRCA1	Câncer de mama, ovário, pulmão	<i>In vitro</i> ; Pré-clínico e clínico	PARK et al., 2014; OOMMEN; YIANNAKIS; JHA, 2016; LANDINI et al., 2017;	Câncer de ovário
BKM120	PI3K	Câncer endometrial	Clínico	HEUDEL et al., 2017	Câncer endometrial, vulva
Capsaicin	p53	Pulmão	<i>In vitro</i>	GARUFI et al., 2016	Câncer de vulva, ovário, endometrial, colo do útero, vagina
Copanlisib	PIK3; HER2; PTEN	Linfoma não Hodgink, conlangioma avançado, câncer de mama	clínico	MARKHAM, 2017	Câncer endometrial, vulva
Curcubitasina D	E6; Cilclina D1; CDK4; STAT3	Colo do útero	Pré-clínico	SIKANDER et al., 2016	Todos
M23T	TrxR; caspase 3; JNK	Câncer de colo do útero	<i>In vitro</i>	SHAO et al., 2016	Câncer de ovário, colo do útero
Everolimus	PIK3; Mtor; AKT	Câncer endometrial	<i>In vitro</i>	SLOMOVITZ et al., 2015; 2018	Todos
E.v. <i>Sophora interrupta</i>	DDX3	Câncer de mama	<i>In vitro e In silico</i>	MATHI et al., 2014.	Câncer de vagina
Isotiocianato de fenetilo	p53	Xenoenxerto tumoral	Pré-clínico	AGGARWAL et al., 2016	Todos
Ketorolac	DDX3	Trato oral	<i>In silico</i>	BOL et al., 2015; SAMAL et al., 2015; BHEEMANAPALLY et al., 2017.	Câncer de vagina
Luteolin	BCL-2; MP2 ;MMP9; PARP	Câncer de ovário	<i>In vitro; In vivo</i>	LIU et al., 2017; 2018; WANG et al., 2018	Câncer de ovário
MDM2	p53	Neoplasias hematológicas	Pré-clínico e clínico	GUPTA et al., 2019.	Todos
Niraparib	PARP	Câncer ginecológico	Aprovado pela FDA	SISAY; EDESSA, 2017.	Câncer de ovário
NSC59984	p53	Colorretal	<i>In vitro</i>	ZHANG et al., 2015.	Todos
NGI-1	PTEN	Gioblastoma	<i>In vitro e in vivo</i>	LAWRENCE; WAHL, 2018	Câncer endometrial útero, vulva
olaparib + AZD	PARP	Câncer de ovário, mama, próstata e canal biliar	Fase clínica	MICHALAREA ey al., 2016	Câncer de ovário

Osimertinib	EGFR	Pulmão	Fase clínica	WANG; CANG; LIU, 2016; MOK et al., 2017;	Câncer endometrial, vulva
Palbociclib + Fulvestrant	CDK4,6;HER2	Câncer de mama	Aprovado pela FDA		
Palbociclib + Cisplatina ou Carboplatina	CDKs	Tumores sólidos	Fase Clínica		
Palbociclib	CDKs	Teratomas ovarianos e tumores sólidos	Fase clínica	BEAVER et al., 2015; CRISTOFANILLI et al., 2016; GIANONE et al., 2019	Câncer de vulva, ovário, endometrial, colo do útero, vagina
Peptídeos de chumbo	p53	Xenoinxerto tumoral	Pré-clínica	TAL et al., 2016.	Todos
Quercetin	Via das caspases STAT3	Câncer de ovário	<i>In vitro</i>	YANG et al., 2014; TEEKARAMAN et al., 2019	Todos
Quercetina +Gefitinib	EGFR; PKC	Câncer de ovário	<i>In vitro</i>	TIWARI et al., 2019	Todos
Ribociclib + letrozol	CDK4,6	Câncer de mama	Aprovado pela FDA	CURIGLIANO et al., 2016	Todos
SPR65	PIK3	Câncer endometrial	<i>In vitro</i>	SULLIVAN et al., 2018	Todos
Seribantumab	ErbB3	Pulmão	Fase clínica	LIU, J. F. et al., 2016; SCHOEBERL et al., 2017.	Câncer de vagina, ovário
Talazoparib	PARP;BRCA1;BRCA2	Câncer de mama	Clínico	LITTON et al., 2018	Câncer de ovário
Venetoclax	BCL-2	Leucemia linfocítica crônica	Em aprovação	MULLARD, 2016	Todos
VS1	ErbB3	Pulmão	<i>In silico</i>	GUO et al., 2016	Câncer de vagina, ovário

PI3K (Phosphoinositide 3-kinase); ErbB3(Receptor tyrosine-protein kinase erbB-3); PARP(polis da polimerase); CDK(Cyclin dependent kinase); PKC(Protein kinase C); EGFR(Epidermic growth factor receptor); VGFR(Vascular growth factor receptor); PTEN(Phosphatase tensin homologue); HER2(Human Epidermal growth factor Receptor-type 2).E.V.= Extrato Vegetal. Fonte: Autor

14 substâncias já são utilizadas como biomarcadores tumorais. Em relação as fases de estudos cerca de 5 moléculas estão em fases que antecedem os estudos experimentais in vivo, havendo algumas substâncias que estão sendo avaliadas com o auxílio da química computacional (extrato de *Sophora interrupta*, ketorolac, VS1) (MATHI et al., 2014; GUO et al., 2016). 8 moléculas estão em estudos pré-clínicos e clínicos, e 4 moléculas estão em fase final de desenvolvimento, sendo 2 destes fármacos já aprovados pela FDA (niraparib, palbociclib + fulvestrant) enquanto uma está em estágio de aprovação (venetoclax) (SISAY; EDESSA, 2017; GIANO et al., 2019). Entretanto, ambas as drogas aprovadas, atuam em alvos que fazem parte de processos carcinogênicos presentes em todos tecidos humanos (HANAHAM; WEINBERG, 2011).

Dentre as 16 moléculas presentes nas fases iniciais de desenvolvimento, foram encontradas 5 moléculas alvo seletivas: EM23T para o tratamento de câncer de ovário e colo uterino, everolimus e SPR65 para o tratamento de câncer endometrial e vulvar, NGI-1 que está envolvida com alvos presentes no câncer endometrial, uterino e de vulva e VS1 para o tratamento de câncer de vagina e ovário (SHAO et al., 2016; SLOMOVITZ et al., 2018).

Outras moléculas alvo seletivas incluem apelisib, apitosilib, BKM120, copanlisib, osimertinib (todos na fase clínica) para o tratamento de câncer endometrial e vulva e seribamtumab (fase clínica) para o tratamento de câncer de vagina e ovário. Para terapia alvo específica foram encontrados os seguintes fármacos presentes na fase inicial: anlotinib (câncer endometrial), extrato de *S. interrupta* e ketorolac (câncer vaginal) e auranofin e luteolin (câncer de ovário). Havendo apenas um fármaco aprovado pela FDA (niraparib) para o tratamento de câncer ovariano (SHOEB et al., 2017).

4 CONCLUSÃO

Esta revisão demonstra um panorama positivo no que diz respeito a busca por alvos mais específicos para o tratamento de cânceres do trato ginecológico, no qual grande parte dos compostos foram avaliados em alvos até então pouco investigados. Sendo assim, mais estudos são necessários para estas moléculas possam avançar nas fases de estudos, promovendo assim uma terapia mais seletiva e principalmente com menores efeitos colaterais que são as principais desvantagens dos antitumorais utilizados. Estes resultados mostram que as substâncias presentes nas fases de estudos preliminares vêm sendo avaliadas quanto a sua atuação em alvos mais específicos para os tipos de câncer ginecológico. Porém, devido à alta complexidade dos processos carcinogênicos, fica evidente que uma melhor alternativa consiste no uso de terapias combinadas que possam atuar nas diferentes oncoproteínas ou reprimir a expressão de oncogenes Hawkes (2019).

REFERÊNCIAS

- AAPRO, M. S. et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Annals of Oncology*, v. 14, n. 3, p. 441-448, 2003.
- AGHAJANIAN, Carol et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology*, v. 29, n. 16, p. 2259, 2011.
- AGGARWAL, M. et al. Reactivation of mutant p53 by a dietary-related compound phenethyl isothiocyanate inhibits tumor growth. *Cell death and differentiation*, v. 23, n. 10, p. 1615, 2016.
- AKRAM, Tahira; MASEELALL, Priya; FANNING, James. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 192, n. 5, p. 1365-1367, 2005.
- ALBERTS, David S. Carboplatin versus cisplatin in ovarian cancer. In: *Seminars in oncology*. 1995. p. 88-90.
- ARAGONA, Alejandro M. et al. Tailoring the Treatment of Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Results From a Multicenter Study. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 22, n. 7, p. 1258-1263, 2012.
- ARMSTRONG, Deborah K. et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 354, n. 1, p. 34-43, 2006.
- ASANO, Hiroshi; TODO, Yukiharu; WATARI, Hidemichi. Adjuvant chemotherapy for early-stage cervical cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, v. 28, n. 2, p. 228, 2016.
- BEAVER, Julia A. et al. FDA approval: palbociclib for the treatment of postmenopausal patients with estrogen receptor–positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research*, v. 21, n. 21, p. 4760-4766, 2015.

BELLATI, Filippo et al. Single agent cisplatin chemotherapy in surgically resected vulvar cancer patients with multiple inguinal lymph node metastases. *Gynecologic oncology*, v. 96, n. 1, p. 227-231, 2005.

BENEDETTI-PANICI, Pierluigi et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *Journal of clinical oncology*, v. 20, p. 179-188, 2002.

Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Salerno G, Mancuso S. Cisplatin (P), bleomycin (B), and methotrexate (M) preoperative chemotherapy in locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993; v. 50, p. 49–53

BEREK, Jonathan S. et al. Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage squamous carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology*, v. 42, n. 3, p. 197-201, 1991.

BERGAMINI, A. et al. Cisplatin can be safely administered to ovarian cancer patients with hypersensitivity to carboplatin. *Gynecologic oncology*, v. 144, n. 1, p. 72-76, 2017.

BHEEMANAPALLY, Khaggewar et al. In vitro anti-cancer activity of rosuvastatin and ketorolac nanoformulations against DDX3. *Journal of Young Pharmacists*, v. 9, n. 4, p. 537, 2017.

BOL, G. M. et al. Targeting DDX3 with a small molecule inhibitor for lung cancer therapy. *EMBO molecular medicine*, v. 7, n. 5, p. 648-669, 2015.

BURGER, Robert A. et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology*, v. 25, n. 33, p. 5165-5171, 2007.

BURGER, Robert A. et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 26, p. 2473-2483, 2011.

BURKE, Thomas W. et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with single-agent carboplatin. *Gynecologic oncology*, v. 51, n. 3, p. 397-400, 1993.

CORMIO, Gennaro et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology*, v. 77, n. 5, p. 281-284, 2009.

CHEN, Jen-Ruei et al. Salvage chemotherapy in recurrent cervical cancer with biweekly pegylated liposomal doxorubicin (lipo-dox). *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 47, n. 3, p. 322-326, 2008.

CRONIN, Beth et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer: Is There a Role for Maintenance Therapy?. *Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer*, v. 6, n. 1-2, p. 17-20, 2013.

CUNNINGHAM, Mary J. et al. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology*, v. 66, n. 2, p. 258-261, 1997.

CRISTOFANILLI, Massimo et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, v. 17, n. 4, p. 425-439, 2016.

DAWOOD, Rehana; INSTONE, Margaret; KEHOE, Sean. Neo-adjuvant chemotherapy for cervical cancer in pregnancy: a case report and literature review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 171, n. 2, p. 205-208, 2013.

DEPPE, Gunter et al. Chemotherapy of vulvar cancer: a review. *Chemotherapie des Karzinoms der Vulva. Wiener klinische Wochenschrift*, v. 125, n. 5-6, p. 119-128, 2013.

DU BOIS, Andreas et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 95, n. 17, p. 1320-1329, 2003.

DU BOIS, A. et al. Combination therapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in gynecologic malignancies: A prospective phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and Kommission Uterus (AGO-K-Ut). *Gynecologic oncology*, v. 107, n. 3, p. 518-525, 2007.

DUENAS-GONZALEZ, A. et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Annals of oncology*, v. 14, n. 8, p. 1278-1284, 2003.

DUNTON, Charles J. et al. Treatment of advanced and recurrent endometrial cancer with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Gynecologic oncology*, v. 41, n. 2, p. 113-116, 1991.

EISENHAUER, Elizabeth A. et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *Journal of Clinical Oncology*, v. 12, n. 12, p. 2654-2666, 1994.

FERRANDINA, Gabriella et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n. 6, p. 890-896, 2008.

FLEMING, Gini F. et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 22, n. 11, p. 2159-2166, 2004.

FORNER, Dirk Michael; MALLMANN, Peter. Neoadjuvant and definitive chemotherapy or chemoradiation for stage III and IV vulvar cancer: A pooled Reanalysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 212, p. 115-118, 2017.

FUJIMURA, Hidehiko et al. Adjuvant chemotherapy including cisplatin in endometrial carcinoma. *Gynecologic and obstetric investigation*, v. 50, n. 2, p. 127-132, 2000.

GARUFI, A. et al. Reactivation of mutant p53 by capsaicin, th major constituent of peppers. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 35, p. 136, 2016.

GALAAL, Khadra et al. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 5, 2014.

GEISLER, John P.; MANAHAN, Kelly J.; BULLER, Richard E. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecologic oncology*, v. 100, n. 1, p. 53-57, 2006.

GHAEMMAGHAMI, F.; BEHTASH, N.; YARANDI, F.; MOOSAVI, U. M.; MODARES, H.; TOOGHEH, L.; KHANAFSHAR, N. Quimioterapia de primeira linha com 5-FU e platina para câncer

avançado e recorrente do colo do útero: um estudo de fase II. *J. Obstet. Gynecol.* v. 23, n. 4, p. 422-425, 2003.

GORDON, Alan N. et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, v. 95, n. 1, p. 1-8, 2004.

GREEN, John A. et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, v. 358, n. 9284, p. 781-786, 2001.

GRIGSBY, P. W. Cancer vaginal. *Current Treatment Options in Oncology*, v. 3, p. 125-130, 2002.

GUO, R. et al. Discovered of ERBB3 inhibitors for non-small cell lung cancer (NSCLC) via virtual screenig. *J. Mol. Model*, v. 22, p. 135, 2016.

GUPTA, A. et al. Reactivation of p53 gene by MDM2 inhibitors: A novel therapy for cancer treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 109, p. 484-492, 2019.

GUO, R. et al. Discovered of ERBB3 inhibitors for non-small cell lung cancer (NSCLC) via virtual screenig. *J. Mol. Model*, v. 22, p. 135, 2016.

GUPTA, A. et al. Reactivation of p53 gene by MDM2 inhibitors: A novel therapy for cancer treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 109, p. 484-492, 2019.

HAN, Sileny N.; VERGOTE, Ignace; AMANT, Frédéric. Weekly paclitaxel/carboplatin in the treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic vulvar cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 22, n. 5, p. 865-868, 2012.

HELM, C. William et al. Enhancing the efficacy of cisplatin in ovarian cancer treatment—could arsenic have a role. *Journal of ovarian research*, v. 2, n. 1, p. 2, 2009.

HEUDEL, P. E. et al. Phase II study of the PI3K inhibitor BKM120 in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a stratified type I–type II study from the GINECO group. *British journal of cancer*, v. 116, n. 3, p. 303, 2017.

HOFFMAN, Mitchel S. et al. Treatment of recurrent and metastatic cervical cancer with cis-platin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Gynecologic oncology*, v. 29, n. 1, p. 32-36, 1988.

HÖGBERG, Thomas; GLIMELIUS, Bengt; NYGREN, Peter. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta oncologica*, v. 40, n. 2-3, p. 340-360, 2001.

HOGBERG, Thomas et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *European journal of cancer*, v. 46, n. 13, p. 2422-2431, 2010.

HOMESLEY, Howard D. et al. Phase II trial of liposomal doxorubicin at 40 mg/m² every 4 weeks in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*, v. 98, n. 2, p. 294-298, 2005.

IWATA, Takashi et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, v. 28, n. 2, p. 235, 2016.

JURADO, M. et al. Pilot study of concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, and external beam radiotherapy prior to radical surgery+/- intraoperative electron beam radiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecologic oncology*, v. 74, n. 1, p. 30-37, 1999.

JURIC, Dejan et al. Phosphatidylinositol 3-kinase α -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: results from the first-in-human study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 36, n. 13, p. 1291-1299, 2018.

KALAGHCHI, Bita et al. Concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and cisplatin for locally advanced cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, v. 17, n. 5, p. 82-88, 2016.

KEHOE, Sean et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*, v. 386, n. 9990, p. 249-257, 2015.

KIDD, E. A. et al. Comparison of Outcomes for Cervical Cancer Patients Treated With Radiation and Concurrent Weekly Cisplatin Versus Cisplatin and 5-Fluorouracil. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, v. 90, n. 1, p. S475, 2014.

KITAGAWA, Ryo et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 19, p. 2129-2135, 2015.

LANDINI, Ida et al. Selection and characterization of a human ovarian cancer cell line resistant to auranofin. *Oncotarget*, v. 8, n. 56, p. 96062, 2017.

LIU, J. F. et al. Randomized phase II trial of seribantumab in combination with paclitaxel in patients with advanced platinum-resistant or refractory ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. v. 34, p. 4345-4353, 2016.

LIU, Huidi et al. Main components of pomegranate, ellagic acid and luteolin, inhibit metastasis of ovarian cancer by down-regulating MMP2 and MMP9. *Cancer biology & therapy*, v. 18, n. 12, p. 990-999, 2017.

LIU, Qing et al. Luteolin promotes the sensitivity of cisplatin in ovarian cancer by decreasing PRPA1-mediated autophagy. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, v. 64, n. 6, p. 17-22, 2018.

LITTON, Jennifer K. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 8, p. 753-763, 2018.

LONG, H. J. et al. Phase II Evaluation of Carboplatin in Advanced Endometrial Carcinoma1. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, v. 80, n. 4, p. 276-278, 1988.

LONG, Harry J. et al. Phase II trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced/recurrent carcinoma of the uterine cervix and vagina. *Gynecologic oncology*, v. 57, n. 2, p. 235-239, 1995.

LORVIDHAYA, Vicharn et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, v. 55, n. 5, p. 1226-1232, 2003.

LORUSSO, Domenica et al. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecologic oncology*, v. 133, n. 1, p. 117-123, 2014.

LOVE, Richard R. et al. Side effects and emotional distress during cancer chemotherapy. *Cancer*, v. 63, n. 3, p. 604-612, 1989.

LUPI, Giovanni et al. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma: a pilot study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, v. 77, n. 8, p. 1472-1478, 1996.

MABUCHI, Seiji et al. The activity of carboplatin and paclitaxel for recurrent cervical cancer after definitive radiotherapy. *Gynecologic oncology*, v. 113, n. 2, p. 200-204, 2009.

MACCAURO, Giulio et al. Physiopathology of spine metastasis. *International journal of surgical oncology*, v. 2011, 2011.

MAK, Raymond H. et al. Outcomes after radiation therapy with concurrent weekly platinum-based chemotherapy or every-3–4-week 5-fluorouracil-containing regimens for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology*, v. 120, n. 1, p. 101-107, 2011.

MAKKER, Vicky et al. A multicenter, single-arm, open-label, phase 2 study of apitolisib (GDC-0980) for the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma (MAGGIE study). *Cancer*, v. 122, n. 22, p. 3519-3528, 2016.

MARKHAM, Anthony. Copanlisib: first global approval. *Drugs*, v. 77, n. 18, p. 2057-2062, 2017.

MATHI, P. et al. In-Vitro and In-Silico characterization of Sophora interrupta plant extract as an anticancer activity. *Bioinformation*, v. 10, n. 3, p. 144, 2014.

MIYAMOTO, David T.; VISWANATHAN, Akila N. Concurrent chemoradiation for vaginal cancer. *PloS one*, v. 8, n. 6, p. e65048, 2013.

MICHALAREA, Vasiliki et al. Abstract CT010: Phase I trial combining the PARP inhibitor olaparib (Ola) and AKT inhibitor AZD5363 (AZD) in germline (g) BRCA and non-BRCA mutant (m) advanced cancer patients (pts) incorporating noninvasive monitoring of cancer mutations. 2016.

MIŠE, Branka Petric et al. Long follow-up of patients with locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemobrachyradiotherapy with cisplatin and ifosfamide followed by consolidation chemotherapy. *International Journal of Gynecologic Cancer*, v. 25, n. 2, p. 315-319, 2015.

MONK, Bradley J. et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 27, n. 7, p. 1069, 2009.

MOORE, Kathleen N. et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecologic oncology*, v. 105, n. 2, p. 299-303, 2007.

MOROTTI, Matteo et al. Bevacizumab in endometrial cancer treatment. *Expert opinion on biological therapy*, v. 12, n. 5, p. 649-658, 2012.

MORRIS, Mitchell et al. Treatment of small cell carcinoma of the cervix with cisplatin, doxorubicin, and etoposide. *Gynecologic oncology*, v. 47, n. 1, p. 62-65, 1992.

MOK, Tony S. et al. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M–positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 7, p. 629-640, 2017.

MS / INCA / Coordenação de Prevenção e Vigilância / Divisão de Vigilância e Análise de Situação, 2020

MUDERSPACH, Laila I. et al. Carboplatin as a radiation sensitizer in locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Gynecologic oncology*, v. 65, n. 2, p. 336-342, 1997.

MUGGIA, Franco M. et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *Journal of Clinical Oncology*, v. 15, n. 3, p. 987-993, 1997.

MUGGIA, Franco M. et al. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology*, v. 20, n. 9, p. 2360-2364, 2002.

NORONHA, Vanita et al. Metastatic myoepithelial carcinoma of the vulva treated with carboplatin and paclitaxel. *The lancet oncology*, v. 7, n. 3, p. 270-271, 2006.

OZOLS, Robert F. Paclitaxel (Taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. In: *Seminars in oncology*. 2000. p. 3-7.

OZOLS, Robert F. et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 21, n. 17, p. 3194-3200, 2003.

OOMMEN, Deepu; YIANNAKIS, Dennis; JHA, Awadhesh N. BRCA1 deficiency increases the sensitivity of ovarian cancer cells to auranofin. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, v. 784, p. 8-15, 2016.

PARK, SEE-HyOUNg et al. Auranofin displays anticancer activity against ovarian cancer cells through FOXO3 activation independent of p53. *International journal of oncology*, v. 45, n. 4, p. 1691-1698, 2014.

PARK, Dong Choon et al. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. *Gynecologic oncology*, v. 92, n. 1, p. 59-63, 2004.

PECTASIDES, D. et al. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, v. 109, n. 2, p. 250-254, 2008.

PENSON, Richard T. et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology–Gynecologic Oncology Group protocol 240). *The Lancet Oncology*, v. 16, n. 3, p. 301-311, 2015.

PICCART, Martine J. et al. Randomized intergroup trial of cisplatin–paclitaxel versus cisplatin–cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 92, n. 9, p. 699-708, 2000.

PUJADE-LAURINE, Eric et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *Obstetrical & Gynecological Survey*, v. 69, n. 7, p. 402-404, 2014.

RAHAMAN, Jamal et al. Chemotherapy for gynecologic cancers. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, v. 76, n. 6, p. 577-588, 2009.

RAHANGDALE, Lisa et al. Topical 5-fluorouracil for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 210, n. 4, p. 314.e1-314.e8, 2014.

RAJA, F. A.; CHOPRA, N.; LEDERMANN, J. A. Optimal first-line treatment in ovarian cancer. *annals of Oncology*, v. 23, n. suppl_10, p. x118-x127, 2012.

RANDALL, Marcus E. et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 24, n. 1, p. 36-44, 2006.

REIN, D. T. et al. Weekly carboplatin and docetaxel for locally advanced primary and recurrent cervical cancer: a phase I study. *Gynecologic oncology*, v. 87, n. 1, p. 98-103, 2002.

RICHARD, S. D. et al. Recurrent metastatic vulvar carcinoma treated with cisplatin plus cetuximab. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 18, n. 5, p. 1132-1135, 2008.

RITCHIE, Peter. *Cause of Death*. Black & White Publishing Ltd, 2017.

ROSE, Peter G. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 340, n. 15, p. 1144-1153, 1999.

ROSE, Peter G. et al. Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) as second-line chemotherapy of squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecologic oncology*, v. 102, n. 2, p. 210-213, 2006.

ROSE, Peter G. et al. Paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 27, n. 3, p. 452-458, 2017.

SAMAL, S. K. et al. Ketorolac salt is a newly discovered DDX3 inhibitor to treat oral cancer. *Scientific reports*, v. 5, p. 9982, 2015.

SCHOEBERL, B et al. Systems biology driving drug development: from design to the clinical testing of the anti-ErbB3 antibody seribantumab (MM-121). *NPJ systems biology and applications*, v. 3, p. 16034.

SCANLON, K. J. et al. Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 83, n. 23, p. 8923-8925, 1986.

SHAO, Fang-Yuan et al. EM23, a natural sesquiterpene lactone, targets thioredoxin reductase to activate JNK and cell death pathways in human cervical cancer cells. *Oncotarget*, v. 7, n. 6, p. 6790, 2016.

SHIH, Ted; LINDLEY, Celeste. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clinical therapeutics*, v. 28, n. 11, p. 1779-1802, 2006.

SHIMIZU, Yoshio; HASUMI, Katsuhiko; MASUBUCHI, Kazumasa. Effective chemotherapy consisting of bleomycin, vincristine, mitomycin C, and cisplatin (BOMP) for a patient with inoperable vulvar cancer. *Gynecologic oncology*, v. 36, n. 3, p. 423-427, 1990.

SIKANDER, Mohammed et al. Cucurbitacin D exhibits potent anti-cancer activity in cervical cancer. *Scientific reports*, v. 6, p. 36594, 2016.

SISAY, Mekonnen; EDESSA, Dumessa. PARP inhibitors as potential therapeutic agents for various cancers: focus on niraparib and its first global approval for maintenance therapy of gynecologic cancers. *Gynecologic oncology research and practice*, v. 4, n. 1, p. 18, 2017.

SOVAK, Mika A. et al. Paclitaxel and carboplatin in the adjuvant treatment of patients with high-risk stage III and IV endometrial cancer: a retrospective study. *Gynecologic oncology*, v. 103, n. 2, p. 451-457, 2006.

SULLIVAN, S. A. et al. SPR965, a PI3K/mTORC1/2 inhibitor, as a targeted therapy in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, v. 149, p. 171, 2018.

SUSUMU, Nobuyuki et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate-and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*, v. 108, n. 1, p. 226-233, 2008.

TAL, P. et al. Cancer therapeutic approach based on conformational stabilization of mutant p53 protein by small peptides. *Oncotarget*, v. 7, n. 11, p. 11817-11837, 2016.

TAKEMOTO, Shuji et al. Primary adenocarcinoma of the vagina successfully treated with neoadjuvant chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, v. 35, n. 3, p. 579-583, 2009.

TAURIN, Sebastien et al. Endometrial cancers harboring mutated fibroblast growth factor receptor 2 protein are successfully treated with a new small tyrosine kinase inhibitor in an orthotopic mouse model. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 28, n. 1, p. 152, 2018.

TEEKARAMAN, D. et al. Quercetin inhibits human metastatic ovarian cancer cell growth by modulating intrinsic apoptotic pathway in PA-1 cell line. *Chemico-biological interactions*, 2019.

TEWARI, Krishnansu S. et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *The Lancet*, v. 390, n. 10103, p. 1654-1663, 2017.

THARAVICHITKUL, Ekkasit et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. *BMC cancer*, v. 16, n. 1, p. 501, 2016.

THOMAS, G. et al. Concurrent radiation and chemotherapy in vulvar carcinoma. *Gynecologic oncology*, v. 34, n. 3, p. 263-267, 1989.

TINKER, A. V. et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecologic oncology*, v. 98, n. 1, p. 54-58, 2005.

TIRMAZY, Syed Hammad et al. Chemotherapy for advanced endometrial cancer with carboplatin and epirubicin. *Anticancer research*, v. 34, n. 7, p. 3793-3798, 2014.

VAN DOORN, H. C. et al. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 3, n. July 19, p. CD003752, 2006.

VLACHOSTERGIOS, P. J.; PAPANDREOU, C. N. Bevacizumab in advanced cervical cancer. *Clinical and Translational Oncology*, v. 16, n. 10, p. 935-935, 2014.

WAHL, Daniel R.; LAWRENCE, Theodore S. No sugar added: A new strategy to inhibit glioblastoma receptor tyrosine kinases. *Clinical Cancer Research*, v. 25, n. 2, p. 455-456, 2019.

WAHNER HENDRICKSON, A. E. et al. 1001TiP A phase II clinical trial of veliparib and topotecan in patients with platinum resistant ovarian cancer. *Annals of Oncology*, v. 29, n. suppl_8, p. mdy285. 208, 2018.

WAHLEN, Steven A. et al. Concurrent radiation therapy and chemotherapy in the treatment of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer*, v. 75, n. 9, p. 2289-2294, 1995.

WANG, Shuhang; CANG, Shundong; LIU, Delong. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of hematology & oncology*, v. 9, n. 1, p. 34, 2016.

WANG, Haixia et al. Luteolin sensitizes the antitumor effect of cisplatin in drug-resistant ovarian cancer via induction of apoptosis and inhibition of cell migration and invasion. *Journal of ovarian research*, v. 11, n. 1, p. 93, 2018.

WELANDER, Charles E.; HOMESLEY, Howard D.; BARRETT, Rolland J. Combined interferon α and doxorubicin in the treatment of advanced cervical cancer. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 165, n. 2, p. 284-291, 1991.

WOODRUFF, J. Donald; PARMLEY, T. H.; JULIAN, C. G. Topical 5-fluorouracil in the treatment of vaginal carcinoma-in-situ. *Gynecologic oncology*, v. 3, n. 2, p. 124-132, 1975.

WRIGHT, Jason D. et al. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. *Gynecologic oncology*, v. 103, n. 2, p. 489-493, 2006.

YANG, Zongyuan et al. Quercetin induces endoplasmic reticulum stress to enhance cDDP cytotoxicity in ovarian cancer: involvement of STAT3 signaling. *The FEBS journal*, v. 282, n. 6, p. 1111-1125, 2015.

ZHANG, S. et al. Small molecule NSC59984 restores p53 pathway signaling and anti-tumor effects against colorectal cancer via p73 activation and degradation of mutant p53. *Cancer Research*, v. 75, n. 18, p. 3842-3852, 2015.

ZIGHELBOIM, Israel et al. Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecologic oncology*, v. 130, n. 1, p. 64-68, 2013.