**ODREĐIVANJE PERIODA DO PROGRESIJE BOLESTI KOD PACIJENTKINJA SA LOKALNO UZNAPREDOVALIM I METASTATSKIM KARCINOMOM JAJNIKA NAKON PRVE LINIJE SISTEMSKE TERAPIJE**

**Sažetak**

**Uvod:** Karcinom jajnika peti je najčešći uzrok smrti od karcinoma kod žena u zapadnom svijetu i najsmrtonosniji je ginekološki karcinom. Epitelni tumori jajnika su heterogene neoplazme koje se primarno klasifikuju prema tipu ćelija na serozne, mucinozne, endometrioidne, bistroćelijske, prelazne i skvamozne tumore. Ni jedna od ovih ćelija nije pronađena u normalnom jajniku i njihov razvoj se dugo pripisuje Mullerovoj „neometaplaziji” površinskog epitela jajnika (mezotela). Ovi tumori se dalje dijele na benigne, granične (intermedijerne) i maligne (karcinom) ovisno o stepenu ćelijske proliferacije i nuklearne atipije te prisustvu ili odsustvu stromalne invazije.

**Cilj rada:** Cilj rada je odrediti vrijeme do progresije bolesti kod pacijentinja sa lokalno uznapredovalom bolešću (stadijum III) u odnosu na pacijentinje koje su u trenutku postavljanja dijagnoze imale prisutne metastaze (stadijum IV).

**Materijal i metode:** Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna opservaciona studija. Uključeno je 30 pacijentkinja kojima je postavljena dijagnoza epitelnog karcinoma ovarijuma stadijuma III I IV, u Klinici za onkologiju UKC RS, u periodu od 1.1.2015 - 31.12.2015. (jedna godina). Prva linija sistemske hemioterapije uključivala je primjenu protokola Taxol/carboplatin uz bevacizumab. Protokol je aplikovan na tri sedmice, ordinirano je ukupno šest ciklusa. Analiziran je period do progresije bolesti (PFS).

**Rezultati:** Vrijeme do progresije bolesti kod pacijentinja sa lokalno uznapredovalim karcinom jajnika iznosilo je 826 mjeseci. Kod pacijentkinja kod kojih je u trenutku postavljanja dijagnoze bolest bila metastataska PFS je 444 mjeseca.

**Zaključak:** Prema rezulatima ove sudije, vrijeme do progresije bolesti duže je kod pacijentinja sa lokalno uznapredovalom bolešću (stadijum III) u odnosu na pacijentinje koje su u trenutku postavljanja dijagnoze imale prisutne metastaze (stadijum IV).

**Ključne riječi:** Karcinom jajnika, Hemoterapija, Progresija bolesti.

**Uvod**

Epitelni tumori jajnika su heterogene neoplazme koje se primarno klasifikuju prema tipu ćelija na serozne, mucinozne, endometrioidne, bistroćelijske, prelazne i skvamozne tumore [1, 2].

Ni jedna od ovih ćelija nije pronađena u normalnom jajniku i njihov razvoj se dugo pripisuje mullerovoj „neometaplaziji” površinskog epitela jajnika (mezotela). Ovi tumori se dalje dijele na benigne, granične (intermedijerne) i maligne (karcinom) zavisno od ćelijske proliferacije i nuklearne atipije te prisustvu ili odsustvu stromalne invazije [1, 2].

Granični tumori pokazuju epitelnu proliferaciju veću od one koja se vidi u njihovim benignim kolegama i varijabilnu nuklearnu atipiju, međutim, za razliku od karcinoma izostaje invazija strome, a njihova prognoza je mnogo bolja nego kod karcinoma. Uprkos nedostatku invazije strome jajnika, serozni granični tumori, posebno oni sa egzofitnim rastom, mogu se implantirati na peritonealne površine i rijetko (∼10% peritonealnih implantata), napredovati do seroznog karcinoma niskog stepena (LGSC) i invazije maramice [1, 2].

Maligni epitelni tumori (karcinomi) su najčešći karcinomi jajnika koji čine 90% slučajeva [1, 2]. U poređenju sa karcinom dojke, karcinom jajnika je 10 puta rjeđi, ali je povezan sa mnogo većim brojem smrtnih slučajeva, jer 75% pacijenata ima uznapredovali tumor (stadij III), doživi recidiv nakon operacije i hemoterapije i većina na kraju umre [3].

Globalno, on predstavlja više od 100 000 smrti žena godišnje, peti je najčešći uzrok smrti od karcinoma kod žena u zapadnom svijetu i najsmrtonosniji je ginekološki karcinom [3]. Trenutno, na osnovu histopatologije, imunohistohemije i molekularne genetičke analize, identifikovano je najmanje pet glavnih tipova karcinoma jajnika: serozni karcinomi visokog gradusa 70%, endometrioidni karcinomi 10%, karcinomi bistrih ćelija 10%, mucinozni karcinomi 3% i LGSC <5% [4] .

Uprkos značajnom poboljšanju primarne terapije (operacija i hemoterapija) tokom posljednje decenije, brzi razvoj rezistencije na liječenje i recidivi su još uvijek česti. Oko 80% pacijenata sa uznapredovalim stadijumom epitelnog karcinoma jajnika će relapsirati tokom ili nakon adjuvantne hemoterapije zasnovane na taksanu/platini [5].

Često su potrebne naknadne hemoterapije. Za razliku od terapije prve linije, liječenje recidiva je manje standardizovano . Ipak, kod prvog relapsa liječenje može biti vrlo učinkovito. Posebno u podgrupi pacijentkinja sa bolešću osjetljivom na platinu (tj. recidiv nakon >6 mjeseci nakon primarne hemoterapije bazirane na platini), liječenje drugom linijom u smislu reindukcije na bazi platine može postići poboljšanje preživljavanja bez progresije ( PFS) i ukupno preživljavanje (OS) [6, 7, 8].

Čak i u grupi pacijentkinja sa bolešću rezistentnom na platinu (tj. recidiv u roku od 6 mjeseci), monoterapija može poboljšati PFS [9], iako je prihvaćeni cilj terapije održavanje kvaliteta života [10].

Terapije druge linije se sve više procjenjuju u randomiziranim studijama faze III kako bi se mogao definisati prihvaćeni standard njege. Ovi tretmani uključuju nekoliko hemoterapijskih režima koji su dokazali učinkovitost i koji se razlikuju po profilima toksičnosti. Uprkos ovom napretku u liječenju primarne rekurentne bolesti, malo je informacija o ishodima u drugom ili narednim slučajevima relapsa [11].

**Materijal i metode**

Istraživanje je spovedeno kao retrospektivna opservaciona studija . Uključeno je 30 pacijentkinja kojima je postavljena dijagnoza epitelnog karcinoma ovarijuma stadijuma bolesti III I IV, u Klinici za onkologiju UKC RS, u periodu od 1.1.2015 - 31.12.2015. U studiji je bilo uključeno 5 pacijentkinja stadijuma IIIA, po tri pacijentinje stadijuma IIIB i IIIC, jedanaest pacijentkinja stadijuma IVA i osam pacijentinja stadijuma IVB (Tabela 1). Da bi bile uključene u studiju, pacijentkinje su morale imati patohistološki potvrđen epitelni karcinom jajnika. Prije započinjanja specifičnog onkološkog liječenja, bilo je potrebno uraditi adekvatno stadiranje bolesti na onovu patohistološkog nalaza, magnetne resonance (MR) abdomena i male karlice, kompjuterizovane tomogtafije (CT) grudnog koša. Inicijalno je urađen tumorski marker CA 125. Sve pacijentkinje su morale biti liječene prvom linijom sistemske hemioterapije po protokolu Taxol/carboplatin ( Taxol/CBDCA) uz dodatak Bevacizumaba. Ordinirano je ukupno 6 ciklusa pomenute terapije, na tri nedelje, a potom je nastavljeno sa terapijom održavanja Bevacizumabom na dvije nedelje, do ukupno dvije godine liječenja. U slučaju nižih vrijendosti krvne slike, bilo je dozvoljeno tretiranje pacijentkinja adekvatnom simptomatskom terapijom te je specifično onkološko liječenje nastavljeno prema ranije pomenutom protokolu. Pacijentinje su na osnovu stadijuma bolesti podjeljene u dvije grupe. Jedna grupa obuhvatala je pacijentkinje stadijuma III bolesti, a druga grupa pacijentkinje stadijuma IV.

Tabela 1. Broj pacijentkinja po stadijumima bolesti koje su uključene u studiju

|  |  |
| --- | --- |
| Stadijum bolesti | Broj pacijentkinja |
| IIIA | 5 |
| IIIB | 3 |
| IIIC | 3 |
| IVA | 11 |
| IVB | 8 |
| Ukupno | 30 |

FIGO kriterijumi za određivanje stadijuma bolesti i ekvivalentna TNM klasifikacija navedeni su u nastavku [12, 13, 14].

Stadijum I (T1-N0-M0) se sastoji od tumora ograničenog na jajnike ili jajovode.

U stadijumu II (T2-N0-M0) Tumor zahvata jedan ili oba jajnika ili jajovode, sa zahvatanjem karlice.

U III stadijumu tumor zahvata jedan ili oba jajnika ili jajovode, ili primarni peritonealni karcinom, sa citološki ili histološki potvrđenim širenjem na peritoneum izvan karlice i/ili metastazama u retroperitonealne limfne čvorove (T1/T2-N1-M0).

Stadijum IV (bilo koji T–bilo koji N–M1) sastoji se od udaljenih metastaza [12, 13, 14].

Studija nije uključivala pacijentkinje koje su se liječile izvan Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, pacijenkinje koje su liječene sa više linija sistemske terapije, maloljetne osobe, pacijentinje koje imaju aktivno krvarenje i duboku vensku trombozu. Na osnovu medicinske dokumentacije, dostupne u kliničkom informacionom sistemu, protokolima i registratorima, praćeno je vrijeme nastupanja progresije bolesti kod pacijentinja uključenih u studiju, u obe grupe. PFS smo definisali kao vremenski interval od trenutka započinjanja primjene prve linije sistemske hemioterapije (Taxol/CBDCA uz Bevacizumab) do progresije bolesti . Progression- free survival definiše se kao dužina vremena tokom i nakon liječenja bolesti, kao što je karcinom, u kojoj pacijent živi sa bolešću, ali se ne pogoršava. U kliničkom ispitivanju, mjerenje preživljavanja bez progresije je jedan od načina da se vidi koliko dobro funkcioniše novi tretman [15].

Pacijentkinje su praćene od strane nadležnog ginekologa i onkologa u intervalima od 8 nedelja, klinički (ginekološki pregled, ECOG PS), markerski (CA- 125) i radiološki (magnetna rezonanca abdomena i male karlice, kompjuterizovana tomografija grudnog koša) tokom aktivnog liječenja, odnosno primjene prve linije sistemske terapije. Nakon završetka liječenja sa šest ciklusa hemioterapije, pacijentkinje su nastavile primati terapiju održavanja Bevacizumabom do ukupno dvije godine. Bevacizumab je ordiniran na dvije nedjelje. Kod pacijentikinja kod kojih je potvrđena progresija bolesti, zaustavljeno je liječnje po protoklu Taxol/CBDCA+ Bevacizumab ili je prekinuta terapija održavanja, zavisko od vremenskog interval kada je nastupila progresija bolesti.

Izolovan rast vrijednosti tumorskog markera CA 125 nije bio dovoljan za proglašavanje nastanka progresije bolesti, ali je bio indikacija za sporovođenje dodatnih dijagnostičkih procedura (CT, MR, PET CT sa holinom). Tokom terapije održavanja i nakon završenog specifičnog onkološkog liječenja pacijentinje su praćene istim dijgnostičkim postupcima kao i tokom aplikacije hemoterapije, ali na 12 nedelja. Objektivna procjena progresije bolesti određena je centralnim radiološkim i kliničkim pregledom, prema Kriterijumima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST), verzija 1.1 [16].

**Rezultati**

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna kohortna studija. U periodu od 1.1.2105. godine do 31.12.2015. godine novoverifikovano je 30 pacijentinja sa karcinomom jajnika stadijuma III i IV. Nakon ordiniranja šest ciklusa prve linije sistemske hemioterapije po protoklu Taxol/CBDCA uz Bevacizumab, nastavljena je terapija održavanja Bevacizumabom do ukupno dvije godine. Pacijentkinje su praćene do pojave progresije bolesti. Izračunata je medijana vremena do progresije bolesti kod pacijentkinja stadijuma IIIA, IIIB, IIIC, IVA I IVB

(Slika 1).

Medijana vremena do progresije bolesti za stadijum IIIA iznosi 739 mjeseci, IIIB 919 mjeseci, IIIC 879 mjeseci, IVA 455 mjeseci i IVB 430 mjeseci.

Slika 1. Medijana PFS za lokalno uznaperedovali i metastatski karcinom jajnika

Izolovan porast tumorskih markera nije dovoljan da bi se izjasnili da je doslo do progresije bolesti, ali je indikacija za dodatne dijagnostučke testove . Srednje vrijeme do porasta tumorskih markera za stadijum IIIA je 600 mjeseci, IIIB 765 mjeseci, IIIC 843 mjeseca, IVA 450 mjeseci i IVB 320 mjeseci (Slika 2).

Slika 2. Srednje vrijeme do porasta tumorskih markera

Medijana vremena do progresije bolesti za stadijum III bolesti je 826 mjeseci, a za stadijum IV 444 mjeseca (Slika 3).

Slika 3. Medijana PFS za stadijum III i IV karcinoma jajnika

**Diskusija**

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, pri donošenju odluke o liječenju, pacijentkinji se pristupa multidisciplinarno. Po prispjeću patohistološkog nalaza i osnovne radiološke i laboratorijske obrade od strane nadležnog ginekologa i onkologa, sve pacijentkinje se prezentuju onkološkom konzilijumu čiji članovi donose odluku o modalitetu liječenja. Savremeno onkološko liječenje ni u kom slučaju ne obuhvata zbrinjavanje samo organskih poremećaja, već je potreban sveobuhvatan pristup u smislu zbrinjavanja i psiholoških, socijalnih i duhovnih potreba pacijenta, kao i poboljšanja kvaliteta života. U okviru ovog istraživanja ispitivan je period do progresije bolesti kod pacijentkinja sa stadijumom III I IV karcinoma jajnika. Na osnovu dobijenih rezultata, signifikatno je duža medijana PFS kod pacijentinja stadijuma III bolesti u odnosu na pacijentkinje stadijuma IV. Zaključeno je da porast tumorskih markera prethodi progresiji bolesti i u direktnoj je vezi sa stadijumom bolesti. U grupi pacijenktinja stadijuma IVA i IVB, porast tumorskih markera nastupio je znatno ranije u odnosu na pacijentkinje stadijuma III bolesti.

 Prema mojim saznanjima, ovo je prvo istraživanje koje se bavi određivanjem razlike u dužini vremena do progresije bolesti između stadijuma III I IV karcinoma jajnika.Na osnovu studija, provedenih u drugim centrima, koje su su bavile drugim ciljevima istraživanja, utvrđen je PFS za stadijum III i IV bolesti.

Dvostruko slijepa, placebo-kontrolisana studija faze III N Engl J Med 2011; 365:2473-2483 koja je uključivala pacijentkinje stadijuma III I IV, utvrđivala je PFS. Prema rezultatima ove studije PFS je 14,1 mjesec, za pacijentkinje koje su liječene prvom linijom sistemske hemioterapije po protokolu Taxol/CBDCA uz Bevacizumab [17].

U januaru 2021.godine objavljeni su rezultati randomizovane, dvostruko slijepe, placebo kontrolisane studije faze III (NORA). Studija je imala za cilj da odredi dužinu PFS kod pacijentkinja koje su primale terapiju odražavanja Niraparibom, u odnosu na pacijentkinje koje su primale placebo. Medijana PFS u grupi sa Niraparibom bila je 18,3 mjeseca, a u grupi sa placebom 4.5 mjeseci[18].

U studiji faze III VELIA/GOG-3005, uz hemioterapiju taxol/CBDCA dodat je Veliparib, a potom je nastavljen kao terapija održavanja. Kontrolna grupa primala je placebo uz hemioterapiju. PFS za Veliparib grupu bio je 23.5 mjeseci, a za placebo grupu 17,3 mjeseca [19].

Opservaciona, prospektivna NIMES-ROC studija faze IV (NCT02825420) procijenila je trabektedin plus pegilirani liposomalni doksorubicin (PLD) u stvarnoj kliničkoj praksi. Studija je uključivala pacijentinje sa rekurentnim karcinomom jajnika osjetljivim na platinu (PS-ROC) koje su primile jedan ili više ciklusa trabektedina/PLD prije uključivanja prema odobrenju za stavljanje u promet. Primarni cilj je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) prema kriterijima istraživača. Medijana PFS bio je 9,46 mjeseci [20].

Sljedeća istraživanja trebala bi biti sa ciljem otkrivanja koja subpopulacija pacijentkinja ima najveći benefit od terapije održavanja Bevacizumabom. Postavlja se i pitanje da li izolovani porast tumorskih markera može biti dovoljan razlog za promjenu modaliteta liječenja prije nastanka kliničke ili radiološke progresije bolesti, a za to su potrebne dodatne kliničke studije u budućnosti.

**Zaključak**

Na osnovu rezultata ovog istraživanja, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Medijana PFS za stadijum III karcinoma jajnika je 826 mjeseci.
2. Medijana PFS za stadijum IV carcinoma jajnika je 444 mjeseca.
3. Vrijeme do progresije bolesti znatno je duže kod pacijentkinja koje su u stadijum III bolesti.
4. Poželjno je doći do saznanja koje pacijenktinje će imati najveću korist od terapije održavanja Bevacizumabom i da li je porast tumorskih markera dovoljan razlog za promjenu modaliteta liječenja.
5. **Literatura**
6. Prat J. Pathology of the Ovary. Saunders, Philadelphia2004 https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)41753-5/fulltext
7. Lee K.R.Tavassoli F.A. Prat J. Tavassoli F.A. Devilee P.Surface epithelial-stromal tumours (Ch 2: tumours of the ovary and peritoneum).

World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon2003: 117-145 https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)41753-5/fulltext

1. Stewart B.W. Kleihues P.World Cancer Report. IARC Press, Lyon2003 https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)41753-5/fulltext
2. Prat J.Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features.Virchows Arch. 2012; 460: 237-249 [doi:10.1016/j.humpath.2009.04.017](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.04.017) https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)41753-5/fulltext
3. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer. 2009 Mar 15;115(6):1234-44. doi: 10.1002/cncr.24149. PMID: 19189349.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19189349/

1. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Floriani I, Jayson G, Lamont A, Tropé C; ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet. 2003 Jun 21;361(9375):2099-106. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13718-x. PMID: 12826431. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826431/
2. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E; AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol. 2006 Oct 10;24(29):4699-707. doi: 10.1200/JCO.2006.06.0913. Epub 2006 Sep 11. PMID: 16966687. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16966687/
3. Mahner S, Meier W, du Bois A, Brown C, Lorusso D, Dell'Anna T, Cretin J, Havsteen H, Bessette P, Zeimet AG, Vergote I, Vasey P, Pujade-Lauraine E, Gladieff L, Ferrero A. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. Eur J Cancer. 2015 Feb;51(3):352-8. doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.017. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25534295. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534295/
4. Meier W, du Bois A, Reuss A, Kuhn W, Olbricht S, Gropp M, Richter B, Lück HJ, Kimmig R, Pfisterer J. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). Gynecol Oncol. 2009 Aug;114(2):199-205. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.04.026. Epub 2009 May 14. PMID: 19446314. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19446314/
5. Markman M. Pharmaceutical management of ovarian cancer : current status. Drugs. 2008;68(6):771-89. doi: 10.2165/00003495-200868060-00004. PMID: 18416585. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18416585/
6. Hoskins PJ, Le N. Identifying patients unlikely to benefit from further chemotherapy: a descriptive study of outcome at each relapse in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005 Jun;97(3):862-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.03.022. PMID: 15894355. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15894355/
7. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. 2014 Jan;124(1):1-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.001. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24219974. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24219974/
8. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/.
9. Berek J.S., Friedlander M., Hacker N.F., Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. Berek J.S., Hacker N.F. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology. 6th ed. 2015; Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia; 464–529 https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.ijgo.2015.06.
10. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/progression-free-survival>
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/
12. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011 Dec 29;365(26):2473-83. doi: 10.1056/NEJMoa1104390. PMID: 22204724. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204724/>
13. Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, Yang JX, Liu JH, Wang J, Wu LY, Liu ZL, Gao YN, Wang DB, Lou G, Yang HY, Zhou Q, Kong BH, Huang Y, Chen LP, Li GL, An RF, Wang K, Zhang Y, Yan XJ, Lu X, Lu WG, Hao M, Wang L, Cui H, Chen QH, Abulizi G, Huang XH, Tian XF, Wen H, Zhang C, Hou JM, Mirza MR. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial☆. Ann Oncol. 2021 Apr;32(4):512-521. doi: 10.1016/j.annonc.2020.12.018. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33453391. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453391/>
14. Aghajanian C, Bookman MA, Fleming GF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, Okamoto A, Jackson CG, Sullivan D, Ratajczak CK, Coleman RL. Progression-free survival by investigator versus blinded independent central review in newly diagnosed patients with high-grade serous ovarian cancer: Analysis of the VELIA/GOG-3005 trial. Gynecol Oncol. 2021 Aug;162(2):375-381. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.05.031. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34112513. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34112513/>
15. Pignata S, Scambia G, Villanucci A, Naglieri E, Ibarbia MA, Brusa F, Bourgeois H, Sorio R, Casado A, Reichert D, Dopchie C, De Rivas B, de Sande LM. A European, Observational, Prospective Trial of Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients with Platinum-Sensitive Ovarian Cancer. Oncologist. 2021 Apr;26(4):e658-e668. doi: 10.1002/onco.13630. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33289956; PMCID: PMC8018301.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289956/