



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

AMANDA CANATO FERRACINI

AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E QUALIDADE DE VIDA EM
MULHERES COM CARCINOMA DE OVÁRIO

EVALUATION OF GENETIC POLYMORPHISMS AND QUALITY OF LIFE IN WOMEN
WITH OVARIAN CARCINOMA

CAMPINAS

2021

AMANDA CANATO FERRACINI

AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E QUALIDADE DE VIDA EM
MULHERES COM CARCINOMA DE OVÁRIO

EVALUATION OF GENETIC POLYMORPHISMS AND QUALITY OF LIFE IN WOMEN
WITH OVARIAN CARCINOMA

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos
requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora
em Ciências, Área de Concentração em Pesquisa Clínica.

Thesis presented to the School of Medical Sciences of the
University of Campinas to obtain the PhD degree in
Sciences, Area of Concentration in Clinical Research.

ORIENTADOR: Profa. Dra. PRISCILA GAVA MAZZOLA

COORIENTADOR: Profa. Dra. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA
AMANDA CANATO FERRACINI, E ORIENTADA
PELA PROFA. DRA. PRISCILA GAVA MAZZOLA

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F41a Ferracini, Amanda Canato, 1992-
Avaliação de polimorfismos genéticos e qualidade de vida em mulheres com carcinoma de ovário / Amanda Canato Ferracini. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Priscila Gava Mazzola.
Coorientador: Sophie Françoise Mauricette Derchain.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias ovarianas. 2. Polimorfismo genético. 3. Qualidade de vida. 4. Saúde da mulher. I. Mazzola, Priscila Gava, 1979-. II. Derchain, Sophie Françoise Mauricette, 1959-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of genetic polymorphisms and quality of life in women with ovarian carcinoma

Palavras-chave em inglês:

Ovarian neoplasms
Polymorphism genetic
Quality of life
Women's health

Área de concentração: Pesquisa Clínica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Priscila Gava Mazzola [Orientador]
Luiz Carlos Zeferino
Cassia Raquel Teatin Juliato
Leonardo Régis Leira Pereira
Daniela Oliveira de Melo

Data de defesa: 23-04-2021

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-9626-5227>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0753235757205254>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

AMANDA CANATO FERRACINI

ORIENTADORA: PRISCILA GAVA MAZZOLA

COORIENTADORA: SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN

MEMBROS TITULARES:

1. PROFA. DRA. PRISCILA GAVA MAZZOLA

2. PROF. DR. LUIZ CARLOS ZEFERINO

3. PROFA. DRA. CASSIA RAQUEL TEATIN JULIATO

4. PROF. DR. LEONARDO RÉGIS LEIRA PEREIRA

5. PROFA. DRA. DANIELA OLIVEIRA DE MELO

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 23/04/2021

*“Todo mundo tem dentro de si um fragmento de boas notícias.
A boa notícia é que você não sabe quão extraordinário você pode ser!
O quanto você pode amar! O que você pode executar!
E qual é o seu potencial!”*

(Anne Frank)

Aos meus pais, que me deram o privilégio de viver
e realizar todos os meus sonhos.
Muitas saudades pai!

AGRADECIMENTOS

À Deus e ao Papa João Paulo II que por meio da fé diária, sempre me protegem e acolhem nos Seus mantos sagrados.

Aos meus pais, por serem tudo na minha vida. Obrigada pelo apoio, proteção, oração, consolo e amor. Sem vocês nenhum sonho desejado e conquista realizada, seria possível. *Muitas saudades pai!*

À minha irmã Andressa, minha melhor amiga, companheira e conselheira que sempre está presente em todos os momentos da minha vida.

Ao meu noivo Guilherme, meu parceiro da vida, companheiro de jornada e que aprendo a cada dia mais sobre o amor.

À Catarina e Cacau, minhas alegrias, que sempre me recebem com muito carinho e bolinha.

À minha família e amigos que sempre me apoiaram nesse período.

À minha orientadora, Profa Dra Priscila Gava Mazzola, agradeço por ter me proporcionado à vida científica, com qualidade, ética e amor. Obrigada pela amizade, ensinamento e amadurecimento.

À minha coorientadora Profa Dra Sophie Derchain, agradeço todos os ensinamentos voltados à saúde da mulher, pesquisa com qualidade e amizade.

Aos alunos de iniciação científica Gabriela Tortorelli, Gabriela Pereira, Geovana Gubani Pinheiro, Marília Baselli e Thiago Fortes Cabello dos Santos por toda dedicação e ajuda com este estudo. Acompanhar vocês trilhando um caminho de sucesso é muito gratificante para mim.

Aos amigos de pós-graduação em especial aos que estiveram comigo durante o doutorado: Cinthia, Janaína, Gabriela, Érica, Leisa, Letícia, Louise e Lucas. Obrigada por toda amizade, ensinamento e companheirismo.

À equipe do Laboratórios do CAISM, em especial Dra Geisileine, Fernanda, Marisa e Júlio pelo apoio, compreensão e colaboração para o bom andamento da pesquisa e do Biobanco CONEP 056 em meio às rotinas laboratoriais.

Aos amigos do Serviço de Farmácia do CAISM, em especial agradeço às farmacêuticas: Roberta, Nice, Aline C., Aline A., e Larissa pelo apoio durante o projeto, ensinamento e pelo carinho recíproco.

À equipe multiprofissional da Unidade de Internação de Oncologia Clínica e Cirúrgica, do Ambulatório de Oncologia e Pronto Atendimento do CAISM, pelo auxílio técnico, disponibilidade e excelência.

Ao Laboratório de Genética do Câncer (LAGECA) da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, coordenado pela Profa. Dra. Carmen Silva Passos Lima, pela realização dos experimentos para identificação dos genótipos dos polimorfismos.

Aos médicos e residentes da Oncologia Ginecológica do CAISM, em especial a Dra Adriana Yoshida e Dra Susana Ramalho, pela cooperação e inclusão de participantes no estudo.

Às pacientes que contribuíram para a realização da pesquisa.

À Profa. Dra. Deanna Kroetz e suas alunas por me receberem na Universidade da Califórnia, San Francisco, e por me acolherem, ajudarem e ensinarem novos projetos e cultura neste período.

Ao Instituto Pensi e todos os cuidadores do Centro de Pesquisa, pelo acolhimento e ensinamento sobre a Pesquisa Clínica na área de Saúde Infantil.

Aos funcionários das Faculdades de Ciências Farmacêuticas e Ciências Médicas da Unicamp.

Ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Aos membros da banca examinadora desta tese de doutorado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro no país (2016/22335-2,) e no exterior (2018/00070-2).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste projeto.

E por fim, na Ciência e na Pesquisa em Universidade Pública, feita com qualidade, resiliência, ética e amor.

RESUMO

Introdução: Polimorfismos genéticos associados à toxicidade, resposta à quimioterapia, sobrevida, em conjunto com a qualidade de vida (QV), pode contribuir no cuidado personalizado e manejo clínico de mulheres com carcinoma de ovário tratadas com quimioterapia baseada em carboplatina e paclitaxel. **Objetivos:** Avaliar a associação entre polimorfismos e toxicidade hematológica e neurotoxicidade, resposta à quimioterapia, sobrevida e QV em mulheres com carcinoma de ovário. **Métodos:** Para este estudo foram incluídas mulheres com diagnóstico histológico de carcinoma de ovário atendidas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período de janeiro de 2014 a julho de 2019 com seguimento até julho de 2020. Para avaliação de polimorfismos *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* c.313A>G *ABCB1* c.1236C>T, *ABCB1* c.3435C>T e *ABCB1* c.2677G>T/A, foram analisados pelo método multiplex de reação de cadeia polimerase (PCR) ou PCR em tempo real. A associação entre polimorfismos e toxicidade hematológica e neurológica foi avaliada e variantes com $p < 0,05$ foram incluídas em análises de regressão múltipla. O estudo prospectivo de QV utilizou análise transversal no início do estudo e análise longitudinal do início ao fim de 12 meses após a quimioterapia. A QV foi avaliada no início do estudo, no 6º ciclo e 12 meses após a quimioterapia usando o questionário FACT-O. As características clínico-patológicas e o regime de quimioterapia foram avaliados e testados para associações com medidas de QV. **Resultados:** Para avaliação de polimorfismos foram incluídas 112 mulheres com carcinoma de ovário. Mulheres com o *GSTP1* c.313A> G tiveram um OR=0,17 (IC95%: 0,04 a 0,69, $p=0,01$, modelo dominante) para anemia e um OR de 0,27 (IC95%: 0,12 a 0,64, $p<0,01$); e OR=0,18 (IC95% 0,03 a 0,85, $p=0,03$, modelo dominante ou recessivo) respectivamente, para trombocitopenia. O genótipo AG do *GSTP1* c.313A> G foi associado a um menor risco de atraso na dose (OR=0,35, IC95%: 0,13 a 0,90, $p=0,03$). O *ABCB1* c.1236C> T aumentou a chance de trombocitopenia (OR=3,50 (IC95% 1,12–10,97, $p=0,03$), enquanto *ABCB1* c.3435C> T aumentou o risco de neurotoxicidade de grau 2 e 3 [OR=3,61 (IC95%: 1,08 a 121,01, $p=0,03$)], ambos no modelo recessivo (CC + CT vs. TT). Entre as 38 mulheres incluídas, 27 (80,1%) responderam aos questionários de QV durante um ano. Estágio avançado, presença de doença residual, e quimioterapia neoadjuvante apresentou escores piores significativos no diagnóstico inicial ($p<0,05$). No entanto, na análise longitudinal houve uma melhora significativa na média dos escores de QV durante um ano em mulheres com carcinoma de ovário ($p < 0,05$). **Conclusão:** Polimorfismo é um potencial preditor de toxicidade

hematológica e neurotoxicidade. As características clínico-patológicas, como estágio, presença de doença residual pós-cirurgia e tipo de quimioterapia, correlacionaram-se com os escores de QV. No acompanhamento de um ano, as mulheres que realizaram quimioterapia apresentaram melhora na QV.

Palavras-chave: Neoplasias Ovarianas; Polimorfismo Genético; Qualidade de Vida; Saúde da Mulher.

ABSTRACT

Introduction: The detection of polymorphisms associated with toxicity and response to chemotherapy, survival, addition with QOL, can contribute to the personalized care of women with ovarian carcinoma undergoing chemotherapy with carboplatin and paclitaxel. **Objectives:** To evaluate the association between polymorphisms and hematological toxicity and neurotoxicity, response to chemotherapy, survival and QOL in women with ovarian carcinoma. **Methods:** For this study, women with histological diagnosis of ovarian carcinoma treated at Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Center for Integral Attention to Women's Health (CAISM) of the State University of Campinas (UNICAMP) from January 2014 to July 2019 with follow-up until July 2020. Polymorphisms *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* c.313A>G *ABCB1* c.1236C> T, *ABCB1* c.3435C>T and *ABCB1* c.2677G> T/A were analyzed by the multiplex polymerase chain reaction (PCR) or real-time PCR method. The association between polymorphisms and hematological and neurological toxicity was assessed and variants with $p < 0.05$ were included in multiple regression analyzes. The prospective QOL study used cross-sectional analysis at the beginning of the study and longitudinal analysis from the beginning to the end of 12 months after chemotherapy. QOL was assessed at the beginning of the study, in the 6th cycle and 12 months after chemotherapy using the FACT-O questionnaire. The clinical-pathological characteristics and the chemotherapy regimen were evaluated and tested for associations with QOL measurements. **Results:** For the evaluation of polymorphisms, 112 women with ovarian carcinoma were included. Women with *GSTP1* c.313A> G had an OR = 0.17 (95% CI: 0.04 to 0.69, $p = 0.01$, dominant model) for anemia and an OR = 0.27 (95% CI: 0.12 to 0.64, $p < 0.01$); and OR = 0.18 (95% CI 0.03 to 0.85, $p = 0.03$, dominant or recessive model), respectively, for thrombocytopenia. The AG genotype of *GSTP1* c.313A> G was associated with a lower risk of dose delay (OR = 0.35, 95% CI: 0.13 to 0.90, $p = 0.03$). *ABCB1* c.1236C> T increased the chance of thrombocytopenia (OR = 3.50 (95% CI 1.12–10.97, $p = 0.03$), while *ABCB1* c.3435C> T increased the risk of neurotoxicity grade 2 and 3 [OR = 3.61 (95% CI: 1.08 to 121.01, $p = 0.03$)], both in the recessive model (CC + CT vs. TT). Among the 38 women included, 27 (80.1%) answered the QOL questionnaires for one year, with an advanced stage, high levels of CA-125 and neoadjuvant chemotherapy showed worse scores in the initial diagnosis ($p < 0.05$), however, in the longitudinal analysis there was an improvement significant in the mean of the QOL scores during one year in women with ovarian carcinoma ($p < 0.05$). **Conclusion:** Polymorphism is a potential predictor of hematological toxicity and

neurotoxicity. Clinical and pathological characteristics, such as stage, presence of residual disease after surgery and type of chemotherapy, correlated with QOL scores. At the one-year follow-up, women who underwent chemotherapy showed an improvement in QOL.

Key-words: Ovarian Neoplasms; Polymorphism Genetic; Quality of Life; Women's Health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação desintoxicação através das GSTs.....	26
Figura 2. Representação da glicoproteína-P.....	28
Figure 1. Flow chart of participant sampling for women with ovarian cancer undergoing chemotherapy.....	75
Figure 2. Box plot showing the baseline and trajectory in quality of life domains scores in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy across study population.....	76

LISTA DE TABELAS

Table 1. Baseline clinical-pathological characteristics among 112 women with EOC.....	51
Table 2. Genotypes and alleles frequencies of SNPs among 112 women with EOC.....	52
Table 3. Univariate analysis of SNPs in <i>GSTP1</i> and <i>ABCB1</i> and hematological and non-hematological toxicity.....	53
Table 4. Multivariate analysis of anemia and thrombocytopenia with <i>GSTP1</i> c.313A>G, <i>ABCB1</i> c.1236 C>T and <i>ABCB1</i> c.3435 C>T polymorphisms.....	54
Table 5. Multivariate logistic regression analysis of clinical management of chemotherapy regimens with <i>GSTP1</i> c.313A>G, <i>ABCB1</i> c.1236 C>T and <i>ABCB1</i> c.3435 C>T.....	55
Table 1. Baseline clinicopathological features among 38 women with epithelial ovarian cancer stratified by neoadjuvant and adjuvant treatment.....	73
Table 2. Univariate analysis quality of life domains scores among baseline women undergoing chemotherapy for ovarian cancer (N=38).....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A: Base nitrogenada adenina

ABC: *ATP binding cassette*

ATP: adenosina trifosfato

AUC: Área abaixo da curva / Area under the ROC Curve

BEPE: Bolsa Estádio de Pesquisa no Exterior

BRCA1: *breast cancer 1*

BRCA2: *breast cancer 2*

C: Base nitrogenada citosina

CA125: *Cancer Antigen 125*

CAISM: Hospital da Mulher – Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CI: *Confidence interval*

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

DNA: Ácido desoxirribonucleico

dNTP: Desoxiribonucleotídeo

EDTA: ácido etilenodiamino tetra-acético

EHW: Equilíbrio de Hardy–Weinberg

EOC: *Epithelial ovarian cancer*

EORTC QLQ: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire*

FACT–G: *Functional Assessment of Cancer Therapy–General Scale*

FACT–O: *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian*

FAPESP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FCM: Faculdade de Ciências Médicas

FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia / *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

G: Base nitrogenada guanina

GCIC: *Gynaecological Cancer Inter Group*

GSH: glutationa reduzida

GST: Glutathione–S–transferases

GSTM1: Glutathione–S–transferases *mu*

GSTT1: Glutathione-S-transferases *theta*
HG: *High grade*
HR: *Hazard ratio*
IC: Intervalo de confiança
INCA: Instituto Nacional do Câncer
iPSC: *Induced Pluripotent Stem Cells*
ITIM: *immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif*
ITSM: *immunoreceptor tyrosine-based switch motif*
LAGECA: Laboratório de Genética do Câncer
LAPE: Laboratório de Patologia Experimental
LG: low grade
MgCl₂: Cloreto de magnésio
Mg: Miligrama
Min: minuto
mL: Mililitro
mm: Milímetro
mM: Milimolar
MOS SF-36: *Medical Outcomes Study Short Form-36*
MRD1: *Multidrug Resistance gene*
NCI: *National Cancer Institute*
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NaOH: Hidróxido de sódio
OMS: Organização Mundial da Saúde
OR: *odds ratio*
OS: *Overall survival*
p: Valor de p (probabilidade estatística)
PCR: *polymerase chain reaction* / Reação em cadeia da polimerase
PFS: *Progression-free survival*
PI3K: *phosphoinositide 3-27 kinase*
PKB: *protein kinase B*
QoL: *Quality of life*
rpm: rotação por minuto
rs: Número de referência do polimorfismo gênico
SG: Sobrevida global
SHP-1: *Src homology region domain-containing phosphatase-1*

SLP: sobrevida livre de progressão

SNPs: *Single–Nucleotide Polymorphisms*

Src: *homology region domain–containing phosphatase–2*

Taq: Enzima polimerase *Thermus aquaticus*

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TOI: *Trial outcome index*

UCSF: Universidade da Califórnia, São Francisco

U/mL: unidade por mililitro

UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

UV: ultravioleta

χ^2 : Qui-quadrado



Sumário

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1	Câncer de ovário.....	22
2.1.1	Tratamento	23
2.2	Polimorfismos e vias relacionadas	25
2.2.1	Glutathione-S-transferases (GSTs)	25
2.2.2	ABCB1	27
2.3	Qualidade de vida.....	30
3	OBJETIVOS.....	32
3.1	Objetivo geral.....	32
3.2	Objetivos específicos.....	32
4	MÉTODOS.....	33
5	RESULTADOS	34
5.1	Artigo 01 (DOI: 10.1111/cts.12937).....	34
5.2	Artigo 02 (DOI 10.1007/s00520-021-06298-3)	56
6	DISCUSSÃO GERAL	77
7	CONCLUSÃO	85
8	REFERÊNCIAS	86
9	ANEXOS.....	95
9.1	<i>GSTP1</i> and <i>ABCB1</i> polymorphisms predicting toxicities and clinical management on carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy in ovarian cancer.	95
9.2	Physical and functional well-being and symptoms of ovarian cancer in women undergoing first- line of chemotherapy: A one-year follow-up.	97
9.3	Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE) pela FAPESP) (Processo no 2018/00070–2)	99
9.4	Artigo ‘Human Induced Pluripotent Stem Cell Derived Sensory Neurons are Sensitive to the Neurotoxic Effects of Paclitaxel’	100
9.5	Parecer Circunstanciado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	102
9.6	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Biobanco (CONEP B- 056).....	110
9.7	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Qualidade de vida	112
9.8	Ficha de coleta de dados.....	115
9.9	Questionário qualidade de vida – FACT- O.....	118

9.10	Licença para o uso do questionário de qualidade de vida FACT	121
------	--	-----

1 INTRODUÇÃO

Polimorfismos genéticos associados a toxicidade hematológica e neurotoxicidade, resposta à quimioterapia assim como sobrevida livre de progressão (SLP) e/ou global (SG) e a monitorização da qualidade de vida, pode contribuir na seleção das mulheres com carcinoma de ovário que se beneficiarão com tratamento com carboplatina e paclitaxel. O Hospital da Mulher – Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM/UNICAMP é um centro de referência para diagnóstico, tratamento e pesquisas do carcinoma de ovário e oferece um ambiente adequado para investigação destas características genéticas. A identificação das mulheres que respondem ou não a quimioterapia, considerando também as repercussões da toxicidade e na qualidade de vida poderá elencar grupos que se beneficiam com novos tratamentos. Ainda existem poucas referências na literatura que avaliam os polimorfismos *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* (c.313A>G/rs1695) e *ABCB1* (c.1236C>T/rs1128503; c.3435C>T/rs1045642; c.2677G>T>A/rs2032582), em mulheres com carcinoma de ovário. Assim, justificam-se estudos que investiguem a frequência de polimorfismos associados à toxicidade, resposta a quimioterapia e sobrevida e monitorização da qualidade de vida em função das características clínico patológicas, num grupo de mulheres com carcinoma de ovário atendidas e tratadas dentro de um protocolo bem estabelecido.

Os resultados do estudo encontram-se regidos sobre forma de artigos, a saber:

- ARTIGO 1 “*GSTP1* and *ABCB1* polymorphisms predicting toxicities and clinical management on carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy in ovarian cancer”, publicado na *Clinical and Translational Science* DOI: 10.1111/cts.12937 (fator de impacto 3.989) (Anexo1).
- ARTIGO 2 “Physical and functional well-being and symptoms of ovarian cancer in women undergoing first- line of chemotherapy: A one-year follow-up” publicado na *Supportive Care in Cancer* DOI: 10.1007/s00520-021-06298-3 (fator de impacto 2.63)” (Anexo 2).

As referências estão elencadas ao final de cada artigo, seguindo as exigências das respectivas revistas. Uma lista de referências utilizadas na introdução, revisão bibliográfica e na discussão geral, também foi incluída ao final da tese.

Durante o doutorado, foi realizado estágio no exterior, financiado por Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE) pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo no 2018/00070–2). Este estágio aconteceu no período de junho de 2018

a junho 2019, na Universidade da Califórnia, San Francisco (UCSF), Estados Unidos da América, sob orientação da prof. Dra. Deanna Kroetz (Anexo 3).

Houve a publicação de artigo durante este período, em colaboração com o grupo de pesquisa. “Human Induced Pluripotent Stem Cell Derived Sensory Neurons are Sensitive to the Neurotoxic Effects of Paclitaxel” encontra-se publicado na *Clinical and Translational Science* DOI: 10.1111/cts.12912 (fator de impacto 3.989) (Anexo 4). O estudo apresentou como objetivo desenvolver um modelo de neurônio sensorial derivado de células-tronco pluripotentes induzidas (*Induced Pluripotent Stem Cells* - iPSC) (iPSC-SN) para o estudo da neurotoxicidade induzida por quimioterapia. Paclitaxel foi usado como um modelo neurotóxico quimioterápico para avaliar alterações morfológicas, mitocondriais e funcionais associado à exposição de iPSC-SNs a compostos neurotóxicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer de ovário

No último levantamento realizado pelo GLOBOCAN em 2020, o câncer de ovário representa 313.959 casos por ano e de 207.252 mortes no mundo ¹. Nos Estados Unidos, ocorreram aproximadamente de 21.750 novos casos de câncer de ovário em 2020, e cerca de 14.000 mortes relacionadas a essa neoplasia ². No Brasil, esperam-se 6.650 casos novos de câncer de ovário com risco estimado de 6,18 casos novos a cada 100 mil mulheres para o triênio 2020-2022. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020/2022 para as regiões Sudeste a 7 novos casos para cada 100.000 mulheres e com sobrevida média de 40% em 5 anos ³.

De acordo com Kurman et al., 2016, os cânceres de ovário são classificados em três diferentes linhagens celulares: (1) câncer de ovário epitelial que corresponde a maioria dos cânceres de ovário, aproximadamente 85% a 90%, (2) 10% a 15 % correspondem ao câncer de ovário de células germinativas e por fim, (3) os tumores de estroma ovariano que são responsáveis por 5 a 10% dos cânceres de ovário ⁴. Os carcinomas de ovário quando classificados quanto a características clínico patológicas e perfil molecular, compreendem um grupo heterogêneo e deste modo, uma nova proposição de modelo dualista de patogênese foi proposto, dividindo-os em tipo I e tipo II ⁵⁻⁸.

Enquanto os carcinomas do tipo I corresponde aos carcinomas serosos e endometrióides de baixo grau, mucinosos e de células claras, os carcinomas do tipo II incluem os carcinomas serosos e endometrióides de alto grau, indiferenciados e tumores mullerianos mistos malignos (carcinossarcomas) ^{5-7, 9}. De acordo com dados da literatura, a maioria das mulheres com carcinoma de ovário apresenta doença tipo II, nas quais foi encontrado uma associação significativa com estádios mais avançados, presença de doença residual e níveis de CA125 elevados ^{4,10}.

O aparecimento dos sinais e sintomas no carcinoma de ovário depende do período que a doença é diagnosticada, uma vez que em estádios iniciais, os sintomas são inespecíficos ou não podem ser notados ¹¹⁻¹². Em estádios iniciais as mulheres podem apresentar irregularidade menstrual, dor pélvica ou abdominal, inchaço, dificuldade na alimentação ou outros sintomas digestivos leves. Nestes casos, o diagnóstico geralmente é resultado de uma descoberta acidental de uma massa anexial ¹¹⁻¹⁴. No entanto, em estágios avançados, os sintomas tornam-

se mais evidentes e infelizmente, a maioria das mulheres quando diagnosticadas, apresentam uma doença generalizada com queixa de dor pélvica e desconforto abdominal, que pioram devido à ascite, que é a acumulação anormal de líquido no abdome, acarretando aumento de volume abdominal e falta de ar¹⁵. A avaliação ginecológica, ultrassom vaginal e marcador sérico *Cancer Antigen 125* (CA125) embora sejam úteis no diagnóstico e monitorização da doença não são eficazes como instrumentos de rastreamento ou diagnóstico precoce¹⁶.

Os fatores de proteção para o câncer de ovário incluem: multiparidade, principalmente em mulheres com idade precoce, uso de mais de 10 de anos de contraceptivo oral, acarretando uma redução de 50 % em desenvolver esse tipo de câncer, amamentação, histerectomia, salpingooforectomia (remoção cirúrgica do ovário e tuba uterina) e ligadura tubária¹⁷⁻¹⁸. Enquanto os fatores de risco estão associados com história pessoal de câncer de mama ou com histórico de câncer de mama e ou ovário familiar e portadores de mutações no gene em *breast cancer 1* (*BRCA1*) ou *breast cancer 2* (*BRCA2*), com um risco de 36% a 60% e 16% a 27%, respectivamente, de desenvolver câncer de ovário ou síndrome de Lynch II (câncer colorretal hereditário não-poliposo)¹⁹⁻²¹. Outros fatores de risco para o câncer de ovário incluem mulheres com idade acima de 60 anos, infertilidade, obesidade, endometriose e o uso de terapia hormonal pós-menopausa²².

2.1.1 Tratamento

O tratamento padrão para carcinoma de ovário é baseado na cirurgia de citorredução primária seguida por quimioterapia adjuvante²³⁻²⁴. Como alternativa em mulheres com carcinoma avançado e grande volume, alguns autores têm investigado o uso de quimioterapia neoadjuvante antes da cirurgia citoredutora, com cirurgia intervalada ou citorredução após quimioterapia completa²³⁻³⁰.

A carboplatina é um agente alquilante de composto de platina que se liga covalentemente ao DNA e interfere com a função do DNA ao produzir ligações cruzadas entre as cadeias de DNA. Porém, a carboplatina aparentemente não é específico do ciclo celular, diferente de outros agentes alquilantes³¹. O paclitaxel promove a montagem de microtúbulos, aumentando a ação dos dímeros de tubulina, estabilizando os microtúbulos existentes e inibindo sua desmontagem, interferindo na fase G mitótica tardia e inibindo a replicação celular³².

Apesar dos avanços na terapia direcionada, a carboplatina e paclitaxel é considerada quimioterapia padrão ouro no tratamento para câncer de ovário epitelial avançado. Desde 2004,

o consenso “*3rd International Gynecologic Cancer Consensus Conference*”, recomenda paclitaxel intravenoso (175 mg/m² durante 3 h) associado à carboplatina intravenosa (área abaixo da curva [AUC] 5.0–7.5 mg/mL por min), administrado a cada 3 semanas por seis ciclos para quimioterapia de primeira linha ³³. Estudos vem sendo realizados para a utilização da infusão em dose densa ³⁴.

Embora a quimioterapia geralmente apresente uma resposta terapêutica favorável, ela é acompanhada por toxicidades significativas e muitas vezes requerem redução ou atraso da quimioterapia ou interrupção do tratamento, acarretando intervenções clínicas que podem afetar o prognóstico da doença ³⁵. As toxicidades ao tratamento são avaliadas por “*Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE)*” version 5.0. do “*National Cancer Institute (NCI)*” e identificá-las representa um aspecto importante para o manejo, segurança e qualidade de vida de mulheres com carcinoma de ovário ³⁶.

O tratamento em combinação com paclitaxel e carboplatina em mulheres com carcinoma de ovário está associado com relevantes toxicidades hematológicas como trombocitopenia (grau 3 e 4, incidência de 5 –13%), anemia (grau 3 e 4, incidência 4 a 7%), neutropenia febril (incidência de 2 a 8%), neutropenia (grau 3 e 4 com incidência de 37 a 89%) ^{35, 37}. A neurotoxicidade é dose dependente e pode ocorrer após administração de carboplatina em doses elevadas (4 a 6% dos casos) ou em combinação com paclitaxel, sendo que em aproximadamente 50% dos pacientes apresentam algum grau de neuropatia periférica sensorial durante o tratamento ^{38,39}.

Embora aproximadamente 75% das mulheres respondam inicialmente à quimioterapia, a maioria das mulheres (60 a 80%) recidivam nos dois primeiros anos após o término da quimioterapia de primeira linha baseada em carboplatina e paclitaxel ⁴⁰⁻⁴¹. Dessa forma, resulta uma falha terapêutica, recorrências e causa de mais de 90% de mortes levando desta forma em uma diminuição da sobrevida destas mulheres ⁴². A progressão e recidiva da doença é que determina o quanto a paciente é sensível ou resistente a quimioterapia. Mulheres consideradas refratárias ou resistentes a quimioterapia (mulheres que não responderam durante os seis primeiros meses ou após seis meses da primeira linha de quimioterapia baseada em platina respectivamente, ou mantiveram níveis de CA125 elevados durante o tratamento), tem demonstrado pior prognósticos e uma diminuição de cinco meses no tempo de sobrevida global (SG) em terapias subsequentes (gencitabina, por exemplo) ¹⁷.

A detecção dos níveis de CA125 é um útil marcador sérico preditor para o acompanhamento da resposta durante e após o término da quimioterapia e consequentemente

no prognóstico da doença avançada ou recidivada ⁴³. Mulheres no início da quimioterapia, apresentam níveis séricos elevados de CA125 que podem se estabilizar no término do tratamento. Porém, quando isso não ocorre e as mulheres apresentam um aumento dos níveis de CA 125 durante ou após o término da quimioterapia, pode indicar uma falha terapêutica e/ou uma progressão da doença e consequentemente uma redução na SG dessas mulheres ⁴⁴⁻⁴⁶.

2.2 Polimorfismos e vias relacionadas

Estudos recentes demonstram que os polimorfismos, em mulheres com carcinoma de ovário, podem apresentar papel na toxicidade, resposta e sobrevida ao tratamento através de genes detoxificantes e de transporte ^{35, 37, 47-55}.

Em uma determinada espécie, os cromossomos homólogos são análogos entre si, mas em determinadas localizações do cromossomo, chamadas de *loci* podem apresentar variações na sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA). Quando essa variabilidade é detectada em uma frequência populacional é superior a 1% dos alelos na população, classifica-se como polimorfismos ⁵⁶. Os polimorfismos podem ser classificados de acordo com as variações herdadas na sequência de DNA como (1) inserção ou deleção, variando de um único par de bases até aproximadamente 1.000 pb (pares de bases) ou (2) na maioria das vezes ocorrem por alteração de um único nucleotídeo (A, T, C ou G), denominada de polimorfismo de nucleotídeo único (*Single-Nucleotide Polymorphisms* ou SNPs) ⁵⁷.

Os SNPs são geralmente bialélicos, (SNPs trialélicos *ABCB1* c. 2677 G>T/A) e podem estar localizados em regiões codificadoras (éxons), não codificadoras e promotora de um determinado gene ⁵⁸. Mecanismos de mutação resultam em transições: trocas de purina–purina (A, G) ou pirimidina–pirimidina (C, T), ou transversões: trocas purina–pirimidina ou pirimidina–purina ⁵⁹. Dentre os polimorfismos serão discutidos nesse documento serão: polimorfismos de inserção e deleção, *GSTM1* e *GSTT1* e *GSTP1* (c.313A>G/rs1695) relacionados com a via de detoxificação da platina, e *ABCB1* (c.1236C>T/rs1128503; c.3435C>T/rs1045642; c.2677G>T>A/rs2032582), relacionado com o efluxo do paclitaxel.

2.2.1 *Glutathione-S-transferases (GSTs)*

Diversos polimorfismos genéticos clinicamente relevantes associados ao metabolismo de medicamentos da fase II e farmacocinética de citotóxicos são relatados na literatura, sendo a família de enzimas Glutathione-S-transferases (GST) estudadas de forma mais intensiva.

GSTs são uma família de enzimas de metabolização de fase II que contribuem para a desintoxicação por conjugação da glutathiona reduzida (GSH) com os metabólitos produzidos na fase I incluindo agentes citotóxicos como os baseados em platina⁶⁰⁻⁶² (Figura 1).

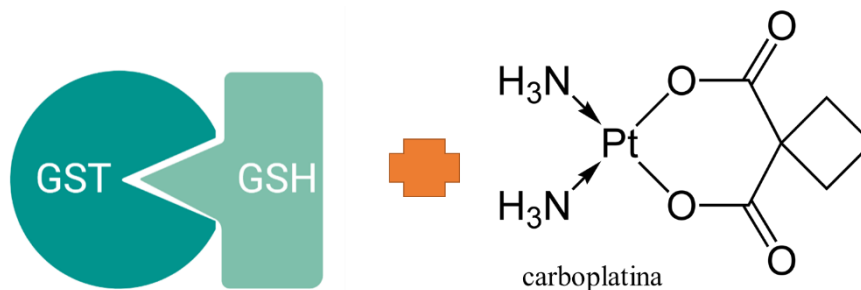


Figura 1. Representação desintoxicação através das GSTs. Desintoxicação através das GSTs por meio de conjugação com GSH associando com os metabólitos produzidos na fase I, incluindo agentes citotóxicos como a carboplatina.

Essa associação resulta no aumento solubilidade, o que diminui a quantidade de metabólitos intracelulares livres e protege a célula de sua ação reativa, toxicidade. Entretanto, uma alta atividade da via GSH pode resultar no metabolismo e excreção do medicamento, diminuindo a concentração celular e o potencial citotóxico dos agentes da platina nas células tumorais e, portanto, conduzindo a uma resposta terapêutica desfavorável^{63, 64}.

As enzimas GSTs são codificadas por cinco classes de genes: *alpha*, *mu*, *pi*, *sigma* e *theta*⁶³. As enzimas da classe *mu* (GSTM1), da classe *theta* (GSTT1) e (GSTP1) estão relacionadas ao mecanismo de proteção contra carcinógenos químicos, pois catalisam a conjugação de compostos eletrofílicos de carcinógenos à glutathiona, reduzindo-os, geralmente, a produtos menos tóxicos^{63, 65}.

O gene *GSTM1* foi mapeado no cromossomo 1 (1p13.3) e contém oito éxons. A atividade da enzima GSTM1 está diretamente relacionada com a presença do gene intacto, uma vez que a ausência de sua atividade é o resultado de uma deleção de 16 kb que abrange todo o gene *GSTM1* (genótipo nulo, ausente ou deletério)⁶⁶. Consequentemente, mulheres com a deleção homozigótica do gene *GSTM1* têm uma completa ausência de atividade da enzima GSTM1, enquanto mulheres com gene *GSTM1* presente são consideradas como tendo níveis de enzima de referência⁶⁷⁻⁷⁰. O gene *GSTT1* foi mapeado no cromossomo 22 (22q11.2) e contém cinco éxons⁶⁰. A deleção homozigótica do gene *GSTT1* também foi demonstrado estar associado à ausência de atividade do *GSTT1* o que resulta em uma deleção de 54 kb que contém todo o gene *GSTT1*^{68, 70, 71}. Os genes *GSTM1* e *GSTT1* deletados apresentam uma frequência

entre 50% e 25% em mulheres com carcinoma de ovário, respectivamente, inclusive em população brasileira ⁷²⁻⁷⁴.

O *GSTP1* c.313A>G (rs1695) é um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), localizado no cromossomo 11 e contém cinco éxons que causa uma substituição de aminoácido e resulta em uma mudança de isoleucina para valina (Ile> Val) no códon 105 da enzima ⁷⁵. O nível mais alto de atividade de *GSTP1* é observado em indivíduos com o genótipo AA (Ile / Ile) e está associado ao aumento da toxicidade em diferentes carcinomas, mas existem resultados discordantes sobre o efeito de *GSTP1* c.313A> G nos resultados do tratamento ^{37, 55, 75, 76}.

Estudos demonstram que a associação entre a deleção homozigótica do gene *GSTM1* e a sobrevida livre de progressão (SLP) em mulheres com carcinoma de ovário apresenta um menor risco de progressão da doença; e similar associação também tem sido demonstrado para a SG destas mulheres ^{51, 53, 61, 74}. Em estudo realizado por Carron et al. (2016) ⁵¹ demonstraram que mulheres com deleção do gene *GSTT1* apresentam um maior risco de progressão comparado com mulheres que apresentam o gene *GSTT1*, ao contrário do estudo realizado por Pereira et al. (2016) ⁷⁴ e Bhoola et al. (2006) ⁷⁷ que não encontraram associação significativa entre *GSTT1* e SLP e SG. Baseado neste contexto, estudos observaram que polimorfismos da GST com atividade tanto deletada quanto presente predispõe a resposta ao tratamento ^{47, 51, 61, 74}.

Estudos também têm sido realizados avaliando a associação das enzimas GST com a toxicidade à carboplatina e paclitaxel. Em uma análise combinada de dois estudos de Khrunin et al. (2010;2012) revelaram um risco maior de nefrotoxicidade para mulheres com *GSTT1* deletado ^{78,79}. Além disso, também foi observado que o genótipo *GSTM1* deletado pode influenciar no desenvolvimento de toxicidade neurológica (n=95), trombocitopenia (n = 103) e anemia (n = 103) ⁷⁹. Estudos também têm relatados maior risco de toxicidade hematológica para mulheres com carcinoma de ovário que apresentam genótipo AA do polimorfismo *GSTP1* c.313A>G ^{37, 55, 76}.

2.2.2 *ABCB1*

A excreção de metabólitos para a homeostasia e detoxificação de carcinógenos químicos ocorre na fase III, a enzima glicoproteína-P estudadas de forma mais intensiva ^{80, 81}.

A glicoproteína-P, é uma proteína transportadora com peso molecular de 170 kDa e está localizada na superfície da membrana de muitas células ⁸². Essa proteína desempenha um papel importante na desintoxicação celular, sendo é responsável pelo efluxo celular dependente de

adenosina trifosfato (ATP) de uma variedade de fármacos, metabólicos celulares, xenobióticos e agentes citóticos, incluindo paclitaxel, doxorubicina, topotecano, docetaxel ⁸³⁻⁸⁵. Deste modo, reduz a captação intracelular de substratos do trato gastrointestinal e contribuindo para sua excreção via fígado, rins e intestino (Figura 2). Estudos *in vitro* mostraram que altos níveis de expressão da glicoproteína-P também estão correlacionados com a multirresistência em várias linhagens celulares ⁸⁶⁻⁸⁸.

O gene *ABCB1*, também conhecido como gene de multirresistência de drogas 1 (*Multidrug Resistance gene – MDR1*) é o transportador ABC mais estudado e responsável pela codificação da glicoproteína-P da membrana celular ⁸⁶. Está localizado na região 7q21.12 ⁸⁹ e possui 28 éxons, tendo tamanho de 209kb ⁹⁰.

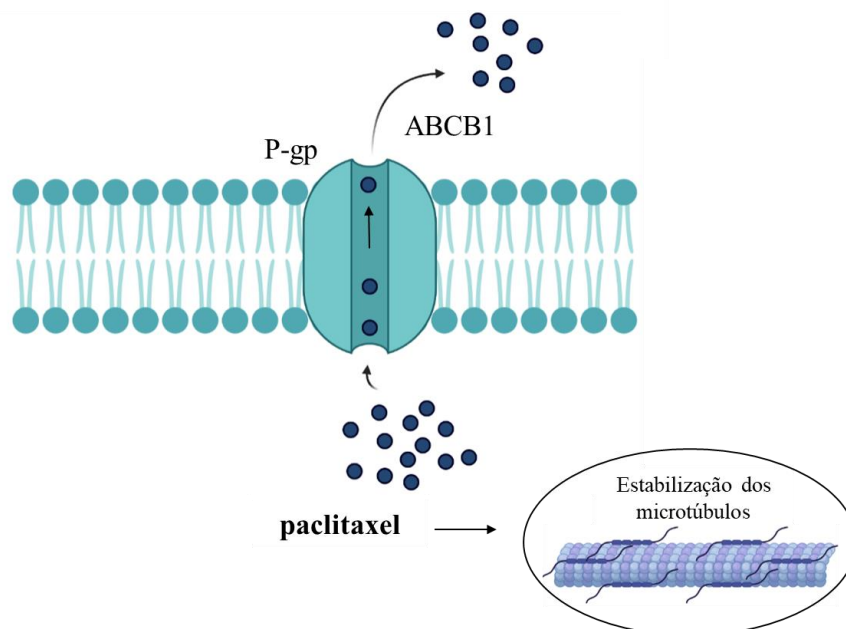


Figura 2. Representação da glicoproteína-P. Glicoproteína-P e sua função na fase III referente a excreção de metabólitos para a homeostasia e detoxificação de carcinógenos químicos, juntamente com o transportador ABCB1.

Estudos se concentraram no papel dos SNPs *ABCB1* no câncer de ovário avaliando ao desfecho do carcinoma de ovário e toxicidade à quimioterapia baseada em paclitaxel e carboplatina. Os SNPs que foram avaliados neste estudo são: *ABCB1* c.3435C>T (rs1045642) e *ABCB1* c.1236C>T (rs11288503) e *ABCB1* c.2677G>T>A (rs2032582). Esses genes estão localizados nos éxons 26, 12 e 21 do gene *ABCB1*, respectivamente ⁹¹. *ABCB1* c.3435C>T é uma mutação sinônima em uma posição de oscilação que codifica o aminoácido isoleucina. O *ABCB1* c.1236C>T é uma mutação sinônima uma posição de oscilação que codifica o

aminoácido glutatona. E por fim, o *ABCB1* c.2677G>T/A, SNP trialélico, resulta na troca de Alanina para Serina/Treonina. As frequências alélicas desses três SNPs são altamente variáveis entre etnias; os genótipos CC são semelhantes em populações afro-americanos e latino-americanos, sendo que populações caucasianas e asiáticas apresentam maior prevalência do genótipo TT ⁹¹⁻⁹⁴.

Uma revisão sistemática realizada por Diaz–Padilla et al. (2012) não demonstrou associação consistente com nenhum SNP do *ABCB1* e SLP e SG em mulheres com carcinoma de ovário. Johnatty et al. (2013) analisaram 21 diferentes SNPs do gene *ABCB1* em 4.025 mulheres e também não encontraram associação ⁹⁵. Esses resultados também foram confirmados em um estudo realizado por White et al. (2013) na qual foram incluídos mais de 10.000 casos de carcinoma de ovário⁹⁶. No estudo realizado por Björn et al. (2018) indicaram que um menor risco de toxicidade (principalmente neutropenia), com um aumento na SLP e SG especialmente para o alelo variante de *ABCB1* c.3435C>T ⁵⁴.

Estudo realizado por Gréen et al. (2009) com a inclusão de 53 mulheres com câncer de ovário, encontraram uma associação significativa com o *ABCB1*c.2677G>T/A, mostrando que a probabilidade de responder ao tratamento com paclitaxel foi maior em mulheres com mutação variante (TT ou T/A) e a frequência dos alelos T ou A também foi maior no grupo de mulheres que apresentaram uma boa resposta⁹⁷. Tecza et al. (2015) encontraram uma associação entre os alelos T e A do SNP *ABCB1*c.2677G>T/A e um risco maior de desenvolver carcinoma de ovário, bem como menor tempo de SLP ⁹⁴. No entanto, em outros estudos, não foram encontrados associação entre os *ABCB1*c.2677G>T/A, *ABCB1*c.1236C>T e *ABCB1*c.3435C>T e o desfecho da quimioterapia ^{98,99}.

Os SNPs *ABCB1* foram relatados por alterar a toxicidade de neutrófilos, como no estudo realizado por Bergmann et al. (2012) que concluíram que alelos variantes do polimorfismo *ABCB1* c.3435C>T apresentaram uma associação com a toxicidade neutropenia ⁴⁹. Apesar disso, em outros estudos não se observou relação com toxicidade e neutropenia e neurotoxicidade entre os alelos variantes do *ABCB1* c.3435C>T ^{37, 49, 98}. Lambrechts et al. (2015) analisaram SNPs em genes envolvidos na reparação de DNA ou metabolismo de paclitaxel e carboplatina e encontraram uma associação com o aumento de risco de anemia em mulheres e polimorfismos *ABCB1*c.1236C>T ³⁷. Assim, devido a resultados geralmente contraditórios, o papel do *ABCB1* no câncer de ovário ainda não é bem compreendido.

2.3 Qualidade de vida

As mulheres com carcinoma de ovário apresentam diversos sintomas físicos e psicológicos como fadiga, dor, náusea/vômito, depressão e distúrbios do sono. Esses sintomas são causados tanto pelo próprio câncer quanto pela associação dos agentes quimioterápicos, muitas vezes com sintomas mais graves devido ao tratamento utilizado¹⁰⁰⁻¹⁰². Durante décadas, os principais objetivos do tratamento do câncer foram melhorar as taxas de cura e aumento na sobrevida. Assim, pesquisas e a percepção da qualidade de vida de mulheres com carcinoma de ovário vêm sendo realizadas, associando com estágio da doença, sobrevida, toxicidade e resposta da quimioterapia. Em 2016, o relatório do *Institute of Medicine* sobre a pesquisa com carcinoma de ovário destacou a necessidade de melhorar a assistência ao paciente e o impacto da doença na qualidade de vida em mulheres com carcinoma de ovário¹⁰³.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define qualidade de vida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”¹⁰⁴. Deste modo, a partir dos questionários de qualidade de vida é possível obter informações sobre o impacto da doença e seu tratamento para auxiliar os médicos na seleção de terapia ajustada às necessidades das mulheres¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

Os questionários para avaliação de doenças específicas, como o carcinoma de ovário, são encontrados na literatura em protocolos clínicos durante e após os tratamentos e cuidados paliativos. Os três questionários mais utilizados em publicações são: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire* (EORTC QLQ)¹⁰⁹, o *Medical Outcomes Study Short Form-36* (MOS SF-36)¹¹⁰ e o *Functional Assessment of Cancer Therapy-General Scale* (FACT-G). Neste estudo, optamos por utilizar o FACT-G, pois esse questionário engloba a soma dos escores dos domínios de Bem-Estar Físico, Social e Familiar, Emocional e Funcional e que incluíram perguntas direcionadas para tipos específicos de câncer^{111,112}.

Basen-Engquist et al. (2001) validaram um conjunto de perguntas direcionadas ao carcinoma de ovário que, quando adicionado ao FACT-G, é referido como *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian* (FACT-O)¹¹³. Essas perguntas adicionais avaliam a gravidade dos problemas que podem ser resolvidos através do gerenciamento adequado da doença. O *trial outcome index* (TOI), é uma soma dos escores dos domínios de bem-estar físico e funcional e da subescala de câncer de ovário, sendo responsivo à mudança nos resultados

físicos e funcionais, mais do que um total global, que inclui os domínios como Bem-Estar Social e emocional. Os domínios Bem-Estar Social e Emocional são áreas da qualidade de vida que tendem a alterar rapidamente ao longo do tempo ou em resposta a intervenções de saúde física, como tratamentos farmacêuticos em ensaios clínicos.

O FACT-O também pode ser utilizado em combinação com outras escalas que estão relacionados com sintomas específicos e o tratamento do carcinoma de ovário como: anemia (FACT-An), trombocitopenia, (FACT-Th), fadiga (FACT-F) ou desconforto abdominal (FACT-AD), neurotoxicidade (FACT/GOG-Ntx) e taxano (FACT-Taxane).

Dessa forma, a avaliação de polimorfismos gênicos pode ser uma estratégia para o monitoramento clínico de mulheres com risco de apresentar alguma toxicidade. A melhor compreensão do momento da qualidade de vida pode ser útil para na decisão clínica da paciente em tolerar ou se beneficiar da quimioterapia e o manejo clínico do câncer de ovário com outras opções de tratamento, como cuidados paliativos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre os polimorfismos genéticos e qualidade de vida com toxicidade, resposta a quimioterapia e sobrevida em mulheres com carcinoma de ovário.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a associação entre os polimorfismos *GST* e *ABCB1* e toxicidades hematológicas e neurotoxicidade, alterações na quimioterapia (redução da dosagem, atraso da quimioterapia e interrupção do tratamento) resposta a quimioterapia e sobrevida em mulheres com carcinoma de ovário.
- Avaliar os efeitos físicos, funcionais e específicos do câncer de ovário reportados no questionário de qualidade de vida no diagnóstico inicial; durante períodos distintos da quimioterapia (antes do início da quimioterapia, sexto ciclo e um ano) e quimiotoxicidade em mulheres com carcinoma de ovário.

4 MÉTODOS

Essa tese consiste em dois estudos correlacionados realizado no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) para avaliar a associação entre polimorfismos herdados e a qualidade de vida em mulheres com carcinoma de ovário atendidas como casos novos e que iniciaram quimioterapia (sem tratamento prévio) em relação a toxicidade e resposta quimioterapia com carboplatina e paclitaxel, SLP e SG. Os detalhes de cada estudo estão especificados nas respectivas publicações.

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (CAAE: 57829316.1.0000.5404) (Anexo 5). As participantes incluídas neste estudo aceitaram coletar amostra de sangue periférico e posterior separação de soro, plasma e leucócitos para armazenamento no Biobanco do CAISM–UNICAMP (CONEP B–056). (Anexo 6).

O TCLE para a avaliação da qualidade de vida foi aplicado prospectivamente em mulheres com carcinoma de ovário atendidas como casos novos e não está relacionado com a aceitação e armazenamento de material biológico no Biobanco (Anexo 7). A resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde foi adotada para a condução desse estudo. Uma ficha de coleta de dados para anotação das características clínico patológicas, toxicidade e tratamentos das mulheres incluídas foi criada pela pesquisadora (Anexo 8). Esses dados foram obtidos dos prontuários médicos.

5 RESULTADOS

5.1 Artigo 01 (DOI: 10.1111/cts.12937)

***GSTP1* and *ABCB1* polymorphisms predicting toxicities and clinical management on carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy in ovarian cancer**

Amanda Canato Ferracini^{1, 2#}, Leisa Lopes-Aguiar³, Gustavo Jacob Lourenço³, Adriana Yoshida⁴, Carmen Silva Passos Lima³, Luis Otávio Sarian⁴, Sophie Derchain⁴, Deanna L. Kroetz² and Priscila Gava Mazzola⁵.

¹ Postgraduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

² Department of Bioengineering and Therapeutic Sciences, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA.

³ Laboratory of Cancer Genetics, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, SP, Brazil.

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

⁵ Faculty of Pharmaceutical Sciences, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

#Corresponding Author

Amanda Canato Ferracini – PhD student – Graduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas. Tessália Vieira de Camargo Street, 126, Cidade Universitária "Zeferino Vaz" Campinas Sao Paulo, Brazil, Zip Code: 13083-887 Tel: +55 19 9961244899/ +55 19 3521 8884. E-mail: amanda.cferracini@gmail.com

Title running: Polymorphisms and chemotherapy toxicities.

Conflicts of interest: All other authors declared no competing interests for this work.

Funding information: This study was partially by a fellowship from Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) number 01P-3368/2017 and from São Paulo Research Foundation (FAPESP) grant 2016/22335-2, 2018/00070-2 (ACF). SD received a Grant by 303742/2018-6 from Brazilian National Research Council (CNPq) and Brazil and Print Capes 88881.310833/2018-01.

Key words: Polymorphism, Toxicity, Chemotherapy, Cancers

Abstract

Variation in drug disposition genes might contribute to susceptibility to toxicities and interindividual differences in clinical management on chemotherapy for epithelial ovarian cancer (EOC). This study was designed to explore the association of *GST* and *ABCB1* genetic variation with hematologic and neurologic toxicity, changes in chemotherapy and disease prognosis in Brazilian women with EOC. A total of 112 women with a confirmed histological diagnosis of EOC treated with carboplatin/paclitaxel were enrolled (2014-2019). The samples were analyzed by multiplex polymerase chain reaction (PCR) for the deletion of *GSTM1* and *GSTT1* genes. *GSTP1* (c.313A>G/rs1695) and *ABCB1* (c.1236C>T/rs1128503; c.3435C>T/rs1045642; c.2677G>T>A/rs2032582) single nucleotide polymorphisms (SNPs) were detected by real-time PCR. Subjects with the *GSTP1* c.313A>G had reduced risk of anemia (OR: 0.17, 95% CI: 0.04-0.69, $p = 0.01$, dominant model) and for thrombocytopenia (OR: 0.27, 95% CI: 0.12-0.64 $p < 0.01$; OR 0.18, 95% CI 0.03-0.85 $p = 0.03$, either dominant or recessive model), respectively. The *GSTP1* c.313A>G AG genotype was associated with a lower risk of dose delay (OR: 0.35 95% CI: 0.13-0.90 $p = 0.03$). The *ABCB1* c.1236C>T was associated with increased risk of thrombocytopenia (OR: 3.50 95% CI: 1.12–10.97 $p = 0.03$), whereas *ABCB1* c.3435C>T had increased risk of grade 2 and 3 neurotoxicity (OR: 3.61, 95% CI: 1.08-12.01, $p = 0.03$) in recessive model (CC+CT vs TT). This study suggests that *GSTP1* c.313A>G, *ABCB1* c.1236C>T and c.3435C>T SNPs detection is a potential predictor of hematological toxicity and neurotoxicity and could help predict the clinical management of women with EOC.

Introduction

Epithelial ovarian cancer (EOC) is the most common cause of gynecological cancer death, largely due to the advanced stage of the disease at the time of diagnosis.¹ Standard first-line treatment is cytoreductive surgery and subsequent chemotherapy using a combination of carboplatin and paclitaxel or neoadjuvant chemotherapy and residual tumor resection.² Despite a high response rate to chemotherapy, approximately 70% of the women have a relapse within the subsequent 3 years.³ Platinum and taxane based chemotherapy are often associated with severe hematological toxicities, such as anemia, neutropenia, leukopenia and thrombocytopenia.⁴ In addition, neuropathy is a dose-limiting side effect of paclitaxel.^{5, 6} Interindividual differences in carboplatin and paclitaxel toxicity may be associated with polymorphisms in genes encoding drug-metabolizing enzymes and transporters, including glutathione-S-transferases (*GSTs*) and ATP-binding cassette (ABC) efflux transporters like *ABCB1*.^{4, 7-9}

The *GSTs* are a family of phase II enzymes involved in detoxification of xenobiotics by conjugation reactions between glutathione and endogenous and exogenous electrophilic compounds such as chemotherapeutic drugs, including the platinum agents. The *GST* family consists of several gene subfamilies of which *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* are the most relevant for drug metabolism.^{10, 11} Functional *GSTM1* and *GSTT1* enzymes are directly related with the presence of the intact genes, since the absence of activity is the result of a 15-kb and 54 kb deletion that spans the entire *GSTM1* and *GSTT1* genes (*GSTM1*-null and *GSTT1*-null genotypes), respectively. Consequently, individuals homozygous for the *GSTM1* or *GSTT1*-null allele have a complete absence of *GSTM1* and *GSTT1* activity, whereas individuals with two copies of the *GSTM1* or *GSTT1* genes have reference protein levels.^{12, 13} There is some evidence that these deletion genotypes may play a role in toxicity, response to treatment and survival in some cancers,¹⁴⁻¹⁶ including cancer of the ovary.⁸ In contrast to the commonly studied *GSTM1* and *GSTT1* genotypes, the *GSTP1* c.313A>G (rs1695) is an exonic single nucleotide polymorphism (SNP) that causes an amino acid substitution and results in an isoleucine to valine (Ile>Val) change at codon 105 of the enzyme. The highest level of *GSTP1* activity is seen in individuals with the AA genotype (Ile/Ile) and is associated with increased toxicity in different carcinomas, but there are discordant results regarding the effect of *GSTP1* c.313A>G on treatment outcomes.^{9, 17-20}

Polymorphisms in *ABCB1* or Multidrug resistance 1 (*MDR1*) may affect the function of P glycoprotein, a critical transporter for efflux of paclitaxel from cells.^{21, 22} Three SNPs in the

coding region of *ABCB1* (c.1236C>T, rs1128503; c.3435C>T, rs1045642; and c.2677G>T>A, rs2032582) have been extensively studied.^{23, 24} These common *ABCB1* SNPs have been associated with toxicity during carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy, including increased risk of anemia in carriers of the c.1236C>T SNP, a more pronounced neutrophil decrease in patients carrying the c.3435C>T and c.2677G>T>A SNPs and increased risk of peripheral neuropathy associated with the c.3435C>T SNP.^{18, 25, 26} Similar to studies of *GST* polymorphisms, the associations of *ABCB1* genetic variation with treatment outcomes is inconsistent across studies.^{27, 28}

Patients developing severe toxicities often require dose reduction, dose delay or treatment interruption that require clinical interventions and may affect the disease prognosis.⁴ However, no study has been found so far focus on regarding the utility of polymorphisms in the management of chemotherapy and toxicities for ovarian cancer. The current study was designed to examine the association of *GST* and *ABCB1* genetic variants with hematologic and neurologic toxicities, clinical management on chemotherapy, and disease prognosis in Brazilian women with EOC.

Methods

Study design, setting and subjects

For this cohort study, the germline DNA samples and the respective files of women who attended the gynecologic oncology clinics at the Women's Hospital of the University of Campinas (CAISM-UNICAMP) between January 2014 to July 2019 and who were followed up through July 2020 were selected. Biological samples were stored at the Biobank number 56 from CAISM. This study was approved by the local research ethics committee (CAAE: 57829316.1.0000.5404). All procedures were carried out according to the Helsinki Declaration. All women signed the informed consent before being included in the biobank.

All women included had confirmed histological diagnosis of EOC classified according to WHO criteria²⁹. Then, the cases were classified such as: LG serous and others type I (endometrioid, clear cell, and mucinous carcinomas) and HG serous and others type II (carcinosarcoma, and undifferentiated carcinoma).³⁰ The staging was performed according to the classification by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum (stage I: tumor confined to ovaries or fallopian tube to stage IV: distant metastasis excluding peritoneal metastases)³¹; serum CA125 levels (UI/mL) were obtained at diagnosis for all cases. Clinicopathological data were obtained

from the medical records and logged in a data collection form. According to the standard treatment protocol the women underwent six cycles of carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy. Carboplatin was dosed at a starting area under the plasma concentration-versus time curve (AUC) of 5–6 mg/mL/min, using Calvert's formula. Paclitaxel was administered at a starting dose of 175 mg/m².

The medical records were accessed to collect data about toxicities evaluations performed, as well as any clinical management possibly related to chemotherapy due to the patient's health conditions or severe adverse events. The hematological toxicity was scored based on before each chemotherapy cycle to determine the nadir of anemia, leucopenia, neutropenia and thrombocytopenia. In each woman, hematological toxicity and neurotoxicity were evaluated each cycle and graded by Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) version 5.0.³² In this study, women who underwent at least one cycle of chemotherapy were included in the toxicity. The highest grade of toxicity over all courses within a patient was reported.

Chemotherapy was dose reduced (varied from 15 to 25% reduction), dose delay (characterized as any temporary suspension - at least 1 day - of a previously scheduled chemotherapy cycle) or treatment interruption (stopping of the originally prescribed standard chemotherapy protocol or permanent discontinuation of carboplatin or paclitaxel). In advanced cases, chemotherapy was continued beyond 6 cycles if the attending physician deemed extension beneficial.

The secondary objectives were amended to include response to chemotherapy and progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), respectively in these women. The platinum response was classified as recommended by Patch et al. (2015) in four categories: refractory, primary resistant, sensitive and acquired resistance.³³ Patients in the primary respondent group were restricted to those with progression or at least six months of follow-up without disease. The PFS and OS time was estimated in months, from the date of diagnosis to the last follow-up visit, recurrence or any cause of death.³⁴ The PFS was measured from the time of diagnosis until relapse, progressive disease or last follow-up, and OS from the time of diagnosis until any cause of death or last follow-up.

Genotyping

Genomic DNA was isolated from leukocytes by proteinase K treatment followed by extraction using phenol–chloroform.³⁵ *GSTM1* and *GSTT1* were amplified by multiplex polymerase chain reaction (PCR) in the same reaction. β -globin gene fragment (primer sense

5'ATACAATGTATCATG CCTCTTTGCACC3'; *primer antisense* 5'GTATTTTCC CAAGGTTTGAAGTAGCTC3'), was amplified at same PCR and used as a control of the DNA sample. Genotypes were analyzed by electrophoresis on a 2.0% agarose gel, and only those PCR signals were considered in which the corresponding β -globin gene internal control was evident.³⁶

Genotyping of SNPs *GSTP1* c.313A>G (rs1695, C__3237198_20), *ABCB1* c.1236C>T (rs1128503, C_7586662_10) *ABCB1* c.3435C>T (rs1045642; C_7586657_20) *ABCB1* c.2677G>T/A/ (rs2032582, C_11711720C_30, C_11711720D_40) were determined by the StepOne Real-Time PCR System on TaqMan Genotyper (Applied Biosystems, California, Estados Unidos) using commercially available predesigned TaqMan probes (Life Technologies). All genotyping was performed in a blinded fashion including water as a negative control. As a quality control, 10% of all DNA samples were measured in duplicate The PCR primers, restriction enzymes and primer sequences for SNP assays are shown in **Table S1**.

Statistical analysis

Hardy–Weinberg equilibrium was tested using the χ^2 goodness-of-fit test. Continuous data were analyzed using the Mann-Whitney U test. The dominant (AA vs. AG+GG), and recessive (AA+AG vs GG) models were utilized to target the *GSTP1* c.313A>G. The influence of the studied *ABCB1* SNPs (c.1236C>T, c.3435C>T, c.2677G>T/A) was evaluated considering the genetic contrasts of dominant (CC vs CT+TT for c.1236C>T and c.3435C>T, GG vs GT/GA+/TT/AA/TA for 2677G>T/A) and recessive models (CC+CT vs TT for 1236C>T and 3435C>T, GG +GT/GA vs TT/TA/AA for c.2677G>T/A).³⁷ Differences between toxicity and genotype were analyzed using the Chi-square or Fisher's exact test (categorical data). Multiple comparisons were performed only when a significant difference ($p < 0.05$) for a given SNP genotype set was found. We provided a multivariate analyses model using dominant and recessive models. Relevant clinical variables such age, histological subtype and FIGO stage with $p < 0.01$ are considered as covariates in multivariate analysis.^{38, 39} Data with $p < 0.05$ were included in multiple logistic regression models to adjust p values to obtain odd ratio (OR) values and 95% confidence intervals (95% CI).

The Cox hazards model was used to identify variables that predicted PFS and OS and to obtain hazard ratio (HR) values and 95% CI. Variables for which $p \leq 0.10$ in the univariate Cox analysis were included in the multivariate Cox analysis. Differences were significant when $p < 0.05$. All statistical tests were done using the R Environment for Statistical Computing Software and two-sided significance was achieved when $p < 0.05$.⁴⁰

Results

Clinicopathological features and genotypes frequencies

The germline DNA samples from 112 women with EOC were available in the biobank, and all of them had complete data and were enrolled in the study. The median age of the patients was 58 years (range 22–87). At initial diagnosis, a total of 74 (66.1%) women had high grade serous carcinoma, undifferentiated or carcinosarcoma, CA-125 levels were markedly elevated (median 1433.8 U/mL), 78 (69.6%) women were classified as stage III-IV, and 69 (61.6%) remained with post-surgery residual disease. The women received at least one cycle of carboplatin and paclitaxel chemotherapy and 85 (75.9%) women underwent at least 6 cycles of carboplatin and paclitaxel chemotherapy. The carboplatin/paclitaxel regimen was preferred as adjuvant treatment (n= 61; 54.5%) (**Table 1**). The null *GSTM1* and *GSTT1* genotypes were found for 41.1% and 26.8% of the women, respectively. Genotype and allele frequencies for *GSTP1* c.313A>G, *ABCB1* c.1236C>T, *ABCB1* c.3435C>T and *ABCB1* c.2677G>T/A SNPs in women are shown in **Table 2**.

GST and *ABCB1* polymorphisms and chemotherapy-induced toxicities

Thrombocytopenia grade 1 to grade 4 and neutropenia grade 3 and grade 4 was the most frequently reported severe hematologic toxicities (n=36, 32.1%; n=22, 19.7%, respectively), while 35 (31.3%) of participant showed severe grade (grade 2 and grade 3) for neurotoxicity (**Table S2**). The *GSTM1*, *GSTP1* c.313A>G, *ABCB1* c.1236C>T, *ABCB1* c.3435C>T and *ABCB1* c.2677T/A polymorphisms met the $p < 0.10$ threshold in univariate analyses for toxicities (**Table S3**). Of these, *GSTP1* c.313A>G, *ABCB1* c.1236C>T and *ABCB1* c.3435C>T SNPs had p -values < 0.05 for the association with at least one toxicity (**Table 3**).

Severe anemia was found in 13 (11.6 %) women and *GSTP1* c.313A>G AG genotype were less likely to have severe anemia ($p = 0.04$); only 23% of women with severe anemia in *GSTP1* c.313A>G (dominant model: AA vs AG+GG) compared to 60% of subjects with no toxicity. Severe thrombocytopenia was found in 35 (31.2%) women and was also less frequent in women with the *GSTP1* c.313A>G AG or GG genotype ($p = 0.02$; $p < 0.01$, respectively); only 34% of subjects with grade 1 to grade 4 thrombocytopenia carried *GSTP1* c.313A>G (dominant model: AA vs AG+GG) compared to 66% of carriers in the no toxicity group ($p < 0.01$). The *ABCB1* c.1236C>T (recessive model: CC+CT vs TT) was more common in women with thrombocytopenia (28%) compared to those with no toxicity (9%; $p = 0.03$). The *ABCB1* c.3435C>T was more common in women with neurotoxicity (25%) compared to those with

good tolerance to chemotherapy (7%; $p = 0.01$) (recessive model: CC+CT vs TT). Univariate analysis results of *GST* null alleles and all genotyped SNPs and are shown in **Table S3**.

The association of anemia and thrombocytopenia with *GSTP1* c.313A>G, *ABCB1* c.1236C>T and *ABCB1* c.3435C>T SNPs and key clinical features were evaluated by multivariate regression (as explained in the statistical methods) and are shown in **Table 4**. The *GSTP1* c.313A>G AG genotype was associated with reduced risk of anemia (OR: 0.15, 95% CI: 0.03-0.82 $p = 0.03$). The significant result also was observed when *GSTP1* c.313A>G dominant model (AA vs AG+GG) applied to the polymorphism (OR: 0.17, 95% CI: 0.04-0.69, $p = 0.01$). A lower risk of thrombocytopenia was associated with the *GSTP1* c.313A>G either dominant (AA vs AG+GG) (OR: 0.27, 95% CI: 0.12-0.64 $p < 0.01$) or recessive model (AA+AG vs GG) (OR: 0.18, 95% CI: 0.03-0.85 $p = 0.03$). The *ABCB1* c.1236C>T (recessive model: CC+CT vs TT) was associated with increased risk of thrombocytopenia (OR: 3.50 95% CI: 1.12–10.97 $p = 0.03$) whereas the carriers of the *ABCB1* c.3435C>T had increased risk of grade 2 and 3 neurotoxicity (OR: 3.61, 95% CI: 1.08-121.01, $p = 0.03$) (recessive model: CC+CT vs TT).

The association between *GSTP1* c.313A>G, *ABCB1* c.1236C>T and *ABCB1* c.3435C>T SNPs and each of the three clinical managements of chemotherapy regimens were evaluated by multivariate regression, accounting for age, histological subtype and FIGO stage. Among the 112 women who underwent chemotherapy, there were 18 (16.1%) who required dose reductions, 17 (15.2%) had dose delays and 18 (16.1%) had treatment interruptions (**Table S2**). These investigations into the clinical management of chemotherapy led us to the interesting observation that *GSTP1* c.313A>G AG genotype was associated with a lower risk of dose delay (OR: 0.35 95% CI: 0.13-0.90, $p = 0.03$). The significant result also was observed when the dominant model (AA vs AG +GG) applied to the polymorphism (OR: 0.36, 95% CI: 0.16-0.85, $p = 0.02$) (**Table 5**).

***GST* and *ABCB1* polymorphisms and outcomes**

The median follow-up duration was 34 months (range: 0.6–73 months). At the last follow up, 42 (37.5%) women were alive without disease, 24 (21.4%) were alive with disease and 45 (40.2%) had died from ovarian carcinoma. One (0.89%) woman died from neutropenic sepsis after her first chemotherapy cycle. A Cox regression model with age, histology, stage of disease, *GSTP1* c.313A>G, *ABCB1* c.1236C>T and *ABCB1* c.3435C>T SNPs was developed to assess factors associated with PFS and OS.

There was no statistically significant difference between either polymorphism's model and PFS or OS; only age and FIGO stage predicted survival (**Table S4**). Toxicity or clinical management were not considered in the multivariate survival model since there were not significant in univariate analysis (data not shown). No statistically significant difference was found between response to chemotherapy (sensitive vs. resistant) and the studied polymorphisms (**Table S5**).

Discussion

In this study, hematological toxicity and neurotoxicity were a major complication in carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy in women with EOC. Although several features are associated with this adverse event, including advanced stage, polymorphisms in drug disposition genes may also contribute to variation in these toxicities. The *GSTP1* c.313A>G (dominant model: AA+AG vs GG) was associated with reduced risk of anemia and thrombocytopenia. In addition, the *ABCB1* c.1236C>T and *ABCB1* c.3435C>T (recessive model: CC+CT vs TT) genotype had increased risk of thrombocytopenia and grade 2 and 3 neurotoxicity, respectively. In EOC chemotherapy, clinical management alterations may be required. In the current study, lower risk of dose delay was associated with the *GSTP1* c.313A>G (dominant model: AA vs AG+GG).

The relationship of carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy with hematological toxicity is widely recognized. To assess the association between genotype and chemotherapy-induced toxicities, the toxicities were classified as having good or poor tolerance to treatment; grades 3 and 4 of anemia, leukopenia and neutropenia, any grade of thrombocytopenia and grades 2 and 3 of neurotoxicity were considered as grades of toxicity considered as severe for women.⁴² The frequencies of hematological toxicities such as anemia, leukopenia and neutropenia and thrombocytopenia were variable in previous studies.^{4, 14, 17-19, 26, 27, 41, 42} The poor tolerance of thrombocytopenia (grade 1-above) differs of the others hematological toxicities because was classified according platelet counts <75,000/mm³ and literature.^{19, 41, 43} Perhaps different frequencies of hematological toxicities are related to the timing of blood sample collection.^{14, 42} In our study, hematological toxicity was scored based on samples collected before each cycle of chemotherapy (about 21 days) to determine the recovery of red blood, cells neutrophils and platelets.

Previous studies have demonstrated the association between chemotherapy-related severe anemia and thrombocytopenia and the *GSTP1* c.313A>G polymorphism in patients who

received carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy. Yoshihama et al 2018 have demonstrated that the 'A' allele had a significantly higher risk of severe hematological toxicity (anemia grade 3, neutropenia grade 4, and thrombocytopenia grade 3) than the 'G' allele in women with EOC receiving carboplatin and paclitaxel.²⁰ Similar findings were reported in other studies; in 118 ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy, the *GSTP1* c.313 A>G 'A' allele was a significant risk factor for grade 3 or 4 hematological toxicity. Otherwise, in 97 patients with advanced non-small cell lung cancer patients with the variant alleles at *GSTP1* c.313A>G have notably lower risk of anemia.^{17, 44} However, when data from 12 individual studies were compiled in a meta-analysis of 1657 men and women undergoing platinum chemotherapy, the *GSTP1* c.313A>G polymorphism was not significantly associated with thrombocytopenia.¹⁹

A significant problem with chemotherapy toxicity is the need to delay, reduce or discontinue treatment. The *GSTP1* c.313A>G AG genotype was associated with a lower risk of dose delay. There is no established effect of this synonymous variant on GST function. Far reaching our knowledge, there are no studies focusing association of this SNP with dose delay. *GSTP1* appears to have functional roles that extend beyond phase II drug metabolism. The conjugation of glutathione with platinum decreased the amount of free intracellular drug and the cytotoxic potential of platinum metabolites since increased water solubility favors their elimination from the body.⁴⁵ Individuals with the *GSTP1* c.313A>G AA genotype are predicted to have decreased gene function that confers susceptibility to inflammatory symptoms.^{46, 47} The decrease of *GSTP1* activity in women with *GSTP1* c.313A>G AA genotype may result in a higher exposure to carboplatin and potentially increased drug toxicity because of reduced GST-catalyzed reactions and reduced metabolism of platinum-based drugs and consequently a clinical management may require. If confirmed in additional studies, the *GSTP1* c.313A>G might have utility in predicting the need for treatment modifications. Careful monitoring of patients at increased risk of toxicity and appropriate supportive therapy could decrease the need for dose delay in treatment, thus improving the likelihood of a beneficial treatment response.

In multivariate analysis *ABCB1* c.1236C>T and *ABCB1* c.3435C>T recessive model (CC+CT vs TT) had increased risk of thrombocytopenia and grade 2 and 3 neurotoxicity, respectively. In a systematic review by Frederiks et al. (2015) there was no evidence for an association between *ABCB1* polymorphisms and thrombocytopenia in EOC.⁴⁸ The *ABCB1* c.1236C>T homozygous variant genotypes have been associated with less neutropenia in women with ovarian carcinoma receiving either carboplatin plus paclitaxel combination

therapy or paclitaxel monotherapy.²⁷ In contrast, the *ABCB1* c.3435C>T and c.2677 G>T/A polymorphisms (dominant model) were associated with more pronounced neutropenia in another study.²⁶ Variant alleles at *ABCB1* c.1236C>T have been associated with higher risk of anemia.¹⁸ These discordant results support larger studies to define the role of *ABCB1* genetic variation in toxicity associated with carboplatin and paclitaxel chemotherapy. Otherwise, *ABCB1* variants have been reported to be associated with both increased and decreased risks of peripheral neuropathy.^{25, 45-47} In a study conducted by Sissung et al. (2006) involving 22 patients experiencing peripheral neuropathy, showed a trend towards an increased risk of neurotoxicity for individuals carrying at least one variant allele of *ABCB1* c.3435C>T.⁴⁵ In recent study conducted by Zhong et al. (2019) suggested that *ABCB1* c.3435C>T TT and TC genotype in lung patients were more likely to have neuritis in taxane treatment.²⁵ In contrast, there are studies showing that *ABCB1* c.3435C>T TT variant does not justify the significant inter-individual variability in paclitaxel pharmacokinetics⁴⁶ and did not associate with the occurrence of neurotoxicity in their patients with breast or ovarian cancer.⁴⁷ These discordant results support larger studies to define the role of *ABCB1* genetic variation in neurotoxicity associated with carboplatin and paclitaxel. Although, our result suggests that *ABCB1* genetic variants may be differentially expressed in the variants alleles, there is no established effect of this synonymous variant on P-glycoprotein function or *ABCB1* expression, so the mechanism of this association is unclear.

Some limitations in the current study warrant discussion. Although the *ABCB1* SNPs haplotype is a better predictor of Pgp-related drug effects^{27, 49}, *ABCB1* SNPs haplotypes were not formed in our study population showing one of the limitations. Other limitation, as with most pharmacogenetic studies, SNPs with low minor allele frequency require a large sample size to achieve adequate power for statistical test. In current study we also did not have an external validation. Independently we had access to DNA samples from patients with different histological subtypes and robust toxicity data, further external validations in independent cohorts to confirm the associations between SNPs and toxicities in EOC women outside of a single institution are important before implementing prediction models in clinical practice.⁵⁰ Otherwise, this study was carried out in the Brazilian reference center of our health district, which allowed all women to be diagnosed and treated by the same team, reducing the possibility that the findings were biased by population structure. Since survival of women with advanced ovarian cancer is poor, regardless of treatment, small changes in prognosis factors like genetic polymorphisms and clinical management can be difficult to detect.

In conclusion, the present study suggests that *GSTP1* c.313A>G is a potential predictor of anemia and thrombocytopenia and associated with a lower risk of dose delay during chemotherapy. In addition, *ABCB1* c.1236C>T and c.3435C>T is associated with a higher risk of thrombocytopenia and neurotoxicity. Polymorphism detection could help predict the clinical management of women with epithelial ovarian cancer who undergo carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy.

Study Highlights

- What is the current knowledge on the topic?

Variation in drug disposition genes encoding drug-metabolizing enzymes and transporters, might contribute to susceptibility to toxicities and interindividual differences in clinical management such as the need to delay, reduce or discontinue treatment.

- What question did this study address?

We studied the association of *GST* and *ABCB1* genetic variation with hematologic and neurologic toxicity, clinical management and disease prognosis in Brazilian women with epithelial ovarian carcinoma who undergo carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy.

- What does this study add to our knowledge?

GSTP1 c.313A>G is a potential predictor of anemia and thrombocytopenia and associated with a lower risk of dose delay during chemotherapy. In addition, *ABCB1* c.1236C>T and c.3435C>T is associated with a higher risk of thrombocytopenia and neurotoxicity.

- How might this change clinical pharmacology or translational science?

The polymorphism detection could be a strategy to careful monitoring of patients at increased risk of toxicity and appropriate supportive therapy could decrease the need for changes in treatment, thus improving the likelihood of a beneficial treatment response in women with epithelial ovarian carcinoma.

Acknowledgements

The authors would like to thank the cooperation the patients and their biological samples stored at the Biobank number 56 of Women's Hospital of the University of Campinas (CAISM-UNICAMP). LaFateCS, LAGECA and Kroetz Lab for their support and collaboration during the research. The Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) number 01P-3368/2017 and from São Paulo Research Foundation (FAPESP) grant

2016/22335-2, 2018/00070-2 (ACF). SD received a Grant by 303742/2018-6 from Brazilian National Research Council (CNPq) and Brazil and Print Capes 88881.310833/2018-01.

Author contributions

A.C.F., S.D., D.L.K., and P.G.M wrote the manuscript. A.C.F., S.D., and P.G.M., designed the research. A.C.F. performed the research. A.C.F., L.L.A., G.J.L., A.Y., L.O.S., S.D., D.L.K., and P.G.M. analyzed the data. G.J.L., C.S.P.L., S.D. and P.G.M. contributed for the new reagents and analytical tools.

References

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* **68**, 394-424 (2018).
2. Chiofalo, B., Bruni, S., Certelli, C., *et al.* Primary debulking surgery vs. interval debulking surgery for advanced ovarian cancer: review of the literature and meta-analysis. *Minerva Med.* **110**, 330-340 (2019).
3. Markman, M. Pharmaceutical Management of Ovarian Cancer: Current Status. *Drugs.* **79**, 1231-1239 (2019).
4. de Castro, C.L., da Costa Junior, L.C., Lourenço, L.V., *et al.* Impact of gene polymorphisms on the systemic toxicity to paclitaxel/carboplatin chemotherapy for treatment of gynecologic cancers. *Arch Gynecol Obstet.* **300**, 395-407 (2019).
5. Stage, T.B., Bergmann, T.K. & Kroetz, D.L. Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel Monotherapy: An Updated Literature Review. *Clin Pharmacokinet.* **57**, 7-19 (2018).
6. Brewer, J.R., Morrison, G., Dolan, M.E. & Fleming, G.F. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol.* **140**, 176-183 (2016).
7. Economopoulos, K.P., Sergentanis, T.N. & Vlahos, N.F. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* **20**, 732-737 (2010).
8. Assis, J., Pereira, C., Nogueira, A., *et al.* Genetic variants as ovarian cancer first-line treatment hallmarks: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* **61**, 35-52 (2017).

9. Shen, X., Wang, J., Yan, X., *et al.* Predictive value of GSTP1 Ile105Val polymorphism in clinical outcomes of chemotherapy in gastric and colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* **77**, 1285-1302 (2016).
10. Nebert, D.W. & Vasiliou, V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. *Hum Genomics.* **1**, 460-464 (2004).
11. Hayes, J.D., Flanagan, J.U. & Jowsey, I.R. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* **45**, 51-88 (2005).
12. Pemble, S., Schroeder, K.R., Spencer, S.R., *et al.* Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J.* **300 (Pt 1)**, 271-276 (1994).
13. Xu, S., Wang, Y., Roe, B. & Pearson, W.R. Characterization of the human class Mu glutathione S-transferase gene cluster and the GSTM1 deletion. *J Biol Chem.* **273**, 3517-3527 (1998).
14. Hu, X.Y., Huang, X.Y., Ma, J., *et al.* GSTT1 and GSTM1 polymorphisms predict treatment outcome for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol.* **37**, 151-162 (2016).
15. Ramos Hernández, C., Mouronte-Roibás, C., Barros-Dios, J.M., Fernández-Villar, A. & Ruano-Ravina, A. Deletion of GSTM1 and GSTT1 genes and lung cancer survival: a systematic review. *Tumori.* **103**, 338-344 (2017).
16. Li, S., Lang, G.T., Zhang, Y.Z., *et al.* Interaction between glutathione S-transferase M1-null/present polymorphism and adjuvant chemotherapy influences the survival of breast cancer. *Cancer Med.* **7**, 4202-4207 (2018).
17. Kim, H.S., Kim, M.K., Chung, H.H., *et al.* Genetic polymorphisms affecting clinical outcomes in epithelial ovarian cancer patients treated with taxanes and platinum compounds: a Korean population-based study. *Gynecol Oncol.* **113**, 264-269 (2009).
18. Lambrechts, S., Lambrechts, D., Despierre, E., *et al.* Genetic variability in drug transport, metabolism or DNA repair affecting toxicity of chemotherapy in ovarian cancer. *BMC Pharmacol Toxicol.* **16**, 2 (2015).
19. Lv, F., Ma, Y., Zhang, Y. & Li, Z. Relationship between GSTP1 rs1695 gene polymorphism and myelosuppression induced by platinum-based drugs: a meta-analysis. *Int J Biol Markers.* **33**, 364-371 (2018).
20. Yoshihama, T., Fukunaga, K., Hirasawa, A., *et al.* GSTP1 rs1695 is associated with both hematological toxicity and prognosis of ovarian cancer treated with paclitaxel plus

- carboplatin combination chemotherapy: a comprehensive analysis using targeted resequencing of 100 pharmacogenes. *Oncotarget*. **9**, 29789-29800 (2018).
21. Allen, J.D., Brinkhuis, R.F., van Deemter, L., Wijnholds, J. & Schinkel, A.H. Extensive contribution of the multidrug transporters P-glycoprotein and Mrp1 to basal drug resistance. *Cancer Res*. **60**, 5761-5766 (2000).
 22. Fellner, S., Bauer, B., Miller, D.S., *et al.* Transport of paclitaxel (Taxol) across the blood-brain barrier in vitro and in vivo. *J Clin Invest*. **110**, 1309-1318 (2002).
 23. Hoffmeyer, S., Burk, O., von Richter, O., *et al.* Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **97**, 3473-3478 (2000).
 24. Sun, S., Cai, J., Yang, Q., *et al.* Prognostic Value and Implication for Chemotherapy Treatment of ABCB1 in Epithelial Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. **11**, e0166058 (2016).
 25. Zhong, J., Guo, Z., Fan, L., *et al.* ABCB1 polymorphism predicts the toxicity and clinical outcome of lung cancer patients with taxane-based chemotherapy. *Thorac Cancer*. **10**, 2088-2095 (2019).
 26. Bergmann, T.K., Brasch-Andersen, C., Gréen, H., *et al.* Impact of ABCB1 variants on neutrophil depression: a pharmacogenomic study of paclitaxel in 92 women with ovarian cancer. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. **110**, 199-204 (2012).
 27. Björn, N., Jakobsen Falk, I., Vergote, I. & Gréen, H. ABCB1 Variation Affects Myelosuppression, Progression-free Survival and Overall Survival in Paclitaxel/Carboplatin-treated Ovarian Cancer Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. **123**, 277-287 (2018).
 28. Diaz-Padilla, I., Amir, E., Marsh, S., Liu, G. & Mackay, H. Genetic polymorphisms as predictive and prognostic biomarkers in gynecological cancers: a systematic review. *Gynecol Oncol*. **124**, 354-365 (2012).
 29. Kurman RJ, C.M., Herrington S, Young RH. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4 edn. (2014).
 30. Kurman, R.J. & Shih Ie, M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*. **186**, 733-747 (2016).
 31. Mutch, D.G. & Prat, J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. **133**, 401-404 (2014).

32. National Cancer Institute (U.S.). Common terminology criteria for adverse events: (CTCAE) version 5. 2017.
33. Patch, A.M., Christie, E.L., Etemadmoghadam, D., *et al.* Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature*. **521**, 489-494 (2015).
34. Rustin, G.J., Vergote, I., Eisenhauer, E., *et al.* Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer*. **21**, 419-423 (2011).
35. Milligan, B. Total DNA isolation. In *In Hoelzel AR. Molecular Genetic Analysis of Populations (Practical Approach Series)* 29–60 (1998).
36. Arruda, V.R., Grignolli, C.E., Gonçalves, M.S., *et al.* Prevalence of homozygosity for the deleted alleles of glutathione S-transferase mu (GSTM1) and theta (GSTT1) among distinct ethnic groups from Brazil: relevance to environmental carcinogenesis? *Clin Genet*. **54**, 210-214 (1998).
37. Horita, N. & Kaneko, T. Genetic model selection for a case-control study and a meta-analysis. *Meta Gene*. **5**, 1-8 (2015).
38. Clark, T.G., Stewart, M.E., Altman, D.G., Gabra, H. & Smyth, J.F. A prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer*. **85**, 944-952 (2001).
39. Chang, L.C., Huang, C.F., Lai, M.S., *et al.* Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study. *PLoS One*. **13**, e0194993 (2018).
40. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. 2014.
41. Khrunin, A.V., Moisseev, A., Gorbunova, V. & Limborska, S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J*. **10**, 54-61 (2010).
42. Takaya, H., Nakai, H., Murakami, K., *et al.* Efficacy of weekly administration of paclitaxel and carboplatin for advanced ovarian cancer patients with poor performance status. *Int J Clin Oncol*. **23**, 698-706 (2018).
43. Lopes-Aguiar, L., Costa, E.F., Nogueira, G.A., *et al.* XPD c.934G>A polymorphism of nucleotide excision repair pathway in outcome of head and neck squamous cell carcinoma patients treated with cisplatin chemoradiation. *Oncotarget*. **8**, 16190-16201 (2017).

44. Deng, X., Yang, X., Cheng, Y., *et al.* GSTP1 and GSTO1 single nucleotide polymorphisms and the response of bladder cancer patients to intravesical chemotherapy. *Sci Rep.* **5**, 14000 (2015).
45. Sissung, T.M., Mross, K., Steinberg, S.M., *et al.* Association of ABCB1 genotypes with paclitaxel-mediated peripheral neuropathy and neutropenia. *Eur J Cancer.* **42**, 2893-2896 (2006).
46. Henningsson, A., Marsh, S., Loos, W.J., *et al.* Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin Cancer Res.* **11**, 8097-8104 (2005).
47. Ofverholm, A., Einbeigi, Z., Manouchehrpour, S., *et al.* The ABCB1 3435 T allele does not increase the risk of paclitaxel-induced neurotoxicity. *Oncol Lett.* **1**, 151-154 (2010).
48. Frederiks, C.N., Lam, S.W., Guchelaar, H.J. & Boven, E. Genetic polymorphisms and paclitaxel- or docetaxel-induced toxicities: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* **41**, 935-950 (2015).
49. Kroetz, D.L., Pauli-Magnus, C., Hodges, L.M., *et al.* Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics.* **13**, 481-494 (2003).
50. König, I.R. Validation in genetic association studies. *Brief Bioinform.* **12**, 253-258 (2011).

Table 1. Baseline clinical-pathological characteristics among 112 women with EOC

Clinical features	Mean (SD) or N (%)
Age (years)	58.1 ± 12.6
BMI (kg/m ²)	26.7± 4.9
Ethnicity	
Non-white	8 (7.1)
White	104 (92.9)
Menopause	
No	23 (20.5)
Yes	89 (79.5)
Histological subtypes[§]	
LGS and other	38 (33.9)
HGS and other	74 (66.1)
CA 125 (U/mL)	1433.8 ± 2720.8
FIGO stage	
I + II	34 (30.4)
III + IV	78 (69.6)
Postsurgery residual disease	
No	43 (38.4)
Yes	69 (61.6)
Type of treatment	
Neoadjuvant	51 (45.5)
Adjuvant	61 (54.5)
Chemotherapy treatment	
Carboplatin	1 (0.9)
Carboplatin/paclitaxel	111 (99.1)

EOC: epithelial ovarian cancer SD: standard deviation; n: number of patients; BMI: Body Mass Index §Histological subtypes: HGS (high grade serous) and other: 66 (89.2%) cases of high grade serous carcinomas, 6 (8.1%) undifferentiated, 2 (3.1%) carcinosarcomas; LGS (low grade serous) and other: 9 (23.7%) case of endometrioid low grade carcinomas, 9 (23.7%) clear cell carcinomas, 8 (21.1%) mucinous, 6 (15.8%) low grade serous carcinomas and 6 (15.8%) mixed carcinoma; FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Table 2. Genotypes and alleles frequencies of SNPs among 112 women with EOC

Polymorphisms	rs ID	Homozygous wild type n (%)	Heterozygous variant n (%)	Homozygous variant n (%)	MAF	HWE (p)
<i>GSTP1</i> c.313A>G	rs1695	AA 49 (43.8)	AG 44 (39.3)	GG 19 (17.0)	0.37	0.10
<i>ABCB1</i> c.1236C>T	rs1128503	CC 38 (33.9)	CT 57 (50.9)	TT 17 (15.2)	0.41	0.56
<i>ABCB1</i> c.3435C>T	rs1045642	CC 37 (33.0)	CT 60 (33.0)	TT 15 (13.4)	0.41	0.23
<i>ABCB1</i> c.2677G>T/A	rs2032582	GG 40 (35.7)	GT 50 (44.6) GA 5 (4.5)	TT 12 (10.7) TA 4 (3.6) AA 1 (0.9)	0.33 ^a / 0.03 ^b	0.09

SNP, single-nucleotide polymorphism. MAF: Minor allele frequency HWE: deviation from the Hardy–Weinberg equilibrium (χ^2 -test) ^aMAF from genotype TT; ^bMAF from genotype AA.

Table 3. Univariate analysis of SNPs in *GSTP1* and *ABCB1* and hematological and non-hematological toxicity

Polymorphism	Anemia			Thrombocytopenia			Neurotoxicity		
	G0-G2 n (%)	G3-G4 n (%)	<i>p</i>	G0 n (%)	G1-G4 n (%)	<i>p</i>	G0-G1 n (%)	G2-G3 n (%)	<i>p</i>
<i>GSTP1</i> c.313A>G									
AA	39 (79.6)	10 (20.4)	0.04^a	26 (53.1)	23 (46.9)	<0.01^b	-	-	-
AG	42 (95.5)	2 (4.5)		33 (75.0)	11 (25.0)		-	-	-
GG	18 (94.7)	1 (5.3)		17 (89.5)	2 (10.5)		-	-	-
Dominant									
AA	39 (79.6)	10 (20.4)	0.01	26 (53.1)	23 (46.9)	<0.01	-	-	-
AG+GG	60 (95.2)	3 (4.8)		50 (79.4)	12 (20.6)		-	-	-
Recessive							-	-	-
AA+AG	81 (87.1)	12 (12.9)	0.46	59 (63.4)	34 (36.6)	0.03	-	-	-
GG	18 (94.7)	1 (5.3)		17 (89.5)	2 (10.5)		-	-	-
<i>ABCB1</i> c.1236 C>T									
CC	-	-	-	26 (68.4)	12 (31.6)	0.03^c	-	-	-
CT	-	-	-	43 (75.4)	14 (24.6)		-	-	-
TT	-	-	-	7 (41.2)	10 (58.8)		-	-	-
Dominant									
CC	-	-	-	26 (60.4)	12 (31.6)	1	-	-	-
TT+CT	-	-	-	50 (67.6)	24 (32.4)		-	-	-
Recessive	-	-	-				-	-	-
CC+CT	-	-	-	69 (72.6)	26 (27.4)	0.01	-	-	-
TT	-	-	-	7 (41.2)	10 (58.8)		-	-	-
<i>ABCB1</i> c.3435 C>T									
CC	-	-	-	-	-	-	29 (78.4)	8 (21.6)	0.02^d
CT	-	-	-	-	-	-	42 (37.5)	18 (30.0)	
TT	-	-	-	-	-	-	6 (40.0)	9 (60.0)	
Dominant									
CC	-	-	-	-	-	-	29 (78.4)	8 (21.6)	0.14
TT+CT	-	-	-	-	-	-	48 (64.0)	27 (36.0)	
Recessive	-	-	-	-	-	-			
CC+CT	-	-	-	-	-	-	71 (73.2)	26 (26.8)	0.01
TT	-	-	-	-	-	-	6 (40.0)	9 (60.0)	

(n): number of patients; (G0-G4): grade; statistically significant differences are in bold; *p* values were calculated using the Chi square/Fisher exact test. ^aAA vs AG=0.02 ^bAA vs AG=0.02 AA vs GG=0.005 ^cCC vs TT= 0.05 CT vs TT = 0.008 ^dCC vs TT=0.007 CT vs TT=0.03

Table 4. Multivariate analysis of anemia and thrombocytopenia with *GSTP1* c.313A>G, *ABCB1* c.1236 C>T and *ABCB1* c.3435 C>T polymorphisms

Polymorphism	Anemia		Thrombocytopenia		Neurotoxicity	
	OR (95% CI)	<i>p</i> adj	OR (95% CI)	<i>p</i> adj	OR (95% CI)	<i>p</i>
<i>GSTP1</i> c.313A>G						
AA	Reference		Reference		-	-
AG	0.16 (0.03-0.84)	0.03	0.32 (0.12-0.82)	0.01	-	-
GG	0.18 (0.02-1.64)	0.13	0.11 (0.02-0.59)	< 0.01	-	-
Dominant (AA vs AG+GG)	0.17 (0.04-0.69)	0.01	0.27(0.12-0.64)	< 0.01	-	-
Recessive (AA+AG vs GG)	0.34 (0.41-2.89)	0.32	0.18 (0.03-0.85)	0.03	-	-
<i>ABCB1</i> c.1236 C>T						
CC	-	-	Reference		-	-
CT	-	-	0.77 (0.29-2.07)	0.61	-	-
TT	-	-	3.63 (0.98-13.47)	0.05	-	-
Dominant (CC vs CT+TT)	-	-	1.04 (0.44-2.48)	0.93	-	-
Recessive (CC+CT vs TT)	-	-	3.50 (1.12-10.97)	0.03	-	-
<i>ABCB1</i> c.3435 C>T						
CC	-	-	-	-	Reference	
CT	-	-	-	-	1.41 (0.53-3.78)	0.49
TT	-	-	-	-	4.54 (1.14-17.91)	0.03
Dominant (CC vs CT+TT)	-	-	-	-	1.79 (0.70-4.60)	0.22
Recessive (CC+CT vs TT)	-	-	-	-	3.61 (1.08-12.01)	0.03

OR: odds ratio. CI: Confidence interval; Odds ratios was adjusted for age, histological subtypes and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO); category bold values indicate statistically significant differences.

Table 5. Multivariate logistic regression analysis of clinical management of chemotherapy regimens with *GSTP1* c.313A>G, *ABCB1* c.1236 C>T and *ABCB1* c.3435 C>T

Polymorphisms	Dose reduction		Dose Delay		Treatment interruption [#]	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
<i>GSTP1</i> c.313A>G						
AA	Reference		Reference		Reference	
AG	0.70 (0.28-1.57)	0.36	0.35 (0.13-0.90)	0.03	0.35 (0.10-1.23)	0.10
GG	0.31 (0.09-1.03)	0.06	0.43 (0.13-1.46)	0.18	0.60 (0.14-2.58)	0.49
Dominant (AA vs AG+GG)	0.54 (0.25-1.16)	0.12	0.36 (0.16-0.85)	0.02	0.42 (0.15-1.20)	0.11
Recessive (AA+AG vs GG)	0.38 (0.13-1.16)	0.08	0.68 (0.22-2.12)	0.51	0.93 (0.23-3.73)	0.92
<i>ABCB1</i> c.1236 C>T						
CC	Reference		Reference		Reference	
CT	1.14 (0.36-3.64)	0.82	1.00 (0.28-3.54)	0.99	1.42 (0.28-7.26)	0.67
TT	3.33 (0.57- 19.49)	0.18	1.54 (0.24-9.71)	0.64	2.03 (0.20-21.07)	0.55
Dominant (CC vs CT+TT)	1.16 (0.39- 3.45)	0.78	1.08 (0.32-3.63)	0.90	1.60 (0.32-7.90)	0.57
Recessive (CC+CT vs TT)	3.08 (0.66-14.34)	0.15	1.71 (0.38-7.63)	0.48	1.73 (0.27-11.18)	0.56
<i>ABCB1</i> c.3435 C>T						
CC	Reference		Reference		Reference	
CT	0.89 (0.28-2.77)	0.84	1.80 (0.51-6.31)	0.36	1.70 (0.34-8.44)	0.51
TT	0.51(0.07-3.42)	0.49	0.96 (0.12 7.69)	0.98	1.12 (0.07-15.90)	0.93
Dominant (CC vs CT+TT)	0.95 (0.32-2.83)	0.92	1.67 (0.48-5.79)	0.42	1.55 (0.31-7.75)	0.59
Recessive (CC+ CT vs TT)	0.52 (0.10 2.68)	0.43	0.52 (0.09-2.83)	0.45	0.63 (0.07-5.50)	0.68

OR: odds ratio. CI: Confidence interval; Odds ratios was adjusted for age, histological subtypes and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO); category bold values indicate statistically significant differences. [#]Cases of permanent discontinuation of the originally prescribed standard chemotherapy protocol (carboplatin and paclitaxel) or one of chemotherapeutic drug

Supporting Information: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.12937>

5.2 Artigo 02 DOI 10.1007/s00520-021-06298-3

**Physical and functional well-being and symptoms of ovarian cancer in women
undergoing first- line of chemotherapy: A one-year follow-up**

Authors

Amanda Canato Ferracini# – Master; PhD candidate – Graduate Program in Medical Sciences, School of Medical Sciences, University of Campinas, 126 Tessália Vieira de Camargo, Campinas, SP, Zip Code: 13083-887, Brazil. Email: amanda.cferracini@gmail.com

Gabriela Pereira – Master candidate – Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Campinas, 200 Candido Portinari, Campinas, SP, Zip Code: 13083-871, Brazil. Email: gabrielaper8@gmail.com

Cinthia Madeira de Souza – Master; PhD candidate – Graduate Program in Gerontology, School of Medical Sciences, University of Campinas, 126 Tessália Vieira de Camargo, Campinas, SP, Zip Code: 13083-887, Brazil. Email: cinthiacms@gmail.com

Thiago Fortes Cabello dos Santos – Undergraduate – Faculty of Medicine, Center of Life Sciences, Pontifical Catholic University of Campinas, John Boyd Dunlop, Campinas, SP, Zip Code: 13034-685, Brazil. Email: thiagocabello18@gmail.com

Luís Otávio Sarian – PhD, Professor – Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas, 126 Tessália Vieira de Camargo, Campinas, SP, Zip Code:13083-887, Brazil. Email: sarian@unicamp.br

Sophie Derchain – PhD, Professor – Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas, 126 Tessália Vieira de Camargo, Campinas, SP, Zip Code:13083-887, Brazil. Email: derchain@fcm.unicamp.br

Priscila Gava Mazzola – PhD, Professor – Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Campinas, 200 Cândido Portinari, Campinas, SP, Zip Code: 13083-871, Brazil. Email: pmazzola@fcf.unicamp.br

#Corresponding Author

Amanda Canato Ferracini – PhD student – Graduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas. Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária "Zeferino Vaz" Campinas São Paulo, Brazil, Zip Code: 13083-887 Tel: +55 19 9961244899/ +55 19 3521 8884. E-mail: amanda.cferracini@gmail.com

Funding

This study was sponsored by a fellowship from Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) number 01P-3368/2017 and from São Paulo Research Foundation (FAPESP) grant 2016/22335-2, 2018/00070-2 (ACF). TFC received a fellowship from FAPESP grant 2019/24093-4. SD is supported by National Council for Scientific and Technological Development – CNPq grant number 303742/2018-6 and Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) grant #001. The sponsor had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Conflicts of interest

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethics approval

This study was approved by the local research ethics committee (CAAE: 57829316.1.0000.5404).

Consent to participate

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Consent to publish

Patients signed informed consent regarding publishing their data.

Data availability statement

All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information.

Authors Contribution

Amanda Canato Ferracini - substantial contributions to conception and design, drafting and revising the article critically for important intellectual content, final approval of the version to be published.

Gabriela Pereira - substantial contributions to conception and design, drafting and revising the article critically for important intellectual content, final approval of the version to be published.

Cinthia Madeira de Souza - substantial contributions to conception and design, drafting and revising the article critically for important intellectual content, final approval of the version to be published.

Thiago Fortes Cabello dos Santos - substantial contributions to conception and design, drafting and revising the article critically for important intellectual content, final approval of the version to be published.

Luis Otávio Sarian - substantial contributions to conception and design, drafting and revising the article critically for important intellectual content, final approval of the version to be published.

Sophie Derchain - substantial contributions to conception and design, drafting and revising the article critically for important intellectual content, final approval of the version to be published.

Priscila Gava Mazzola - substantial contributions to conception and design, drafting and revising the article critically for important intellectual content, final approval of the version to be published.

Abstract

Purpose: Clinicopathological features and chemotherapy can influence the quality of life (QOL), women with ovarian cancer. This study aimed to evaluate the physical and functional well-being, and ovarian cancer-specific effects scores reported from QOL questionnaire among women with ovarian cancer at the time of in their initial diagnosis and access the scores trajectory of women receiving neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. **Methods:** This prospective study used cross-sectional analysis at baseline and longitudinal analysis from baseline to 12 months post-chemotherapy. QOL was evaluated at the baseline, at 6th cycle and 12 months post-chemotherapy using FACT-O questionnaire. Clinicopathological features and chemotherapy regime were evaluated and tested for associations with QOL measures. **Results:** Of the 38 women enrolled in this study, 27 (80.1%) completed the questionnaire for 12 months. The multivariate linear regression results suggest, at the baseline, women with advance stage and presence of post-surgery residual disease showed lower scores in physical and functional well-being, ovarian cancer-specific effects, and FACT-O TOI domains ($p < 0.05$). Longitudinal analysis spanning over 12 months showed an improvement in mean physical well-being, functional well-being, and ovarian cancer-specific effects scores, independent of chemotherapy received ($p < 0.05$). **Conclusions:** At the baseline, the clinicopathological features such as stage, presence of post-surgery residual disease and type of chemotherapy correlated with on QOL scores. At one-year follow-up, women who underwent chemotherapy showed improvement in QOL regardless of the type of chemotherapy they received. Future prospective study with a larger group is recommended.

Keywords: Chemotherapy, Quality of life, Physical, Function, Ovarian cancer

Introduction

Despite advances in immunotherapy, carboplatin-and paclitaxel-based chemotherapy is still frequently used to treat ovarian cancer [1-3]. The standard treatment for ovarian cancer is primary debulking surgery, followed by adjuvant chemotherapy. As an alternative, some authors have investigated the use of neoadjuvant chemotherapy applied before cytoreductive surgery [4]. Particularly in patients with advanced disease and poor prognosis, for whom the benefit of systemic treatments may be limited, identifying the number and extent of significant chemotherapy side effects is important [5]. These toxicities include anemia, neutropenia, thrombocytopenia, nausea, vomiting, fatigue, and peripheral neuropathy [6-8]. Thus, the treatment trajectory in women with ovarian cancer may result in quality of life (QOL) domains being compromised.

Studies on QOL in patients with cancer continue to expand, as it is a beneficial component in therapeutic decisions for treating ovarian cancer [9-11]. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G) score is the sum of item scores of the QOL, physical and functional status and are important determinants of QOL in ovarian cancer during the treatment [10, 12-14]. The Trial Outcome Index (TOI) is the sum of physical and functional well-being, and helps in symptom management such as the treatment of symptomatic ascites and fatigue, in addition to ovarian concerns (FACT-O) [12, 13, 15, 16].

Despite the knowledge regarding the adverse effects of ovarian cancer and its treatment, there are limited data indicating when physical and functional well-being and ovarian cancer-specific effects are most likely to occur. Some studies have shown limitations owing to the sample size [14, 17, 18], specific research relating to treatment or stage [1, 4, 19, 20], and the application of different QOL questionnaires [17, 19, 21].

A better understanding of the timing of QOL changes over time is useful due to its influence on treatment decisions and the clinical management of ovarian cancer. Hence, this study aimed to (1) evaluate the physical and functional well-being, ovarian cancer-specific effects and TOI scores reported from the FACT-O questionnaire among women with ovarian cancer at the time of their initial diagnosis; (2) assess the QOL score trajectory of women receiving neoadjuvant and adjuvant chemotherapy; and (3) determine the correlation between any toxicities of chemotherapy and QOL outcomes.

Methods

Study design, setting, and subjects

This prospective study used cross-sectional analysis at baseline and longitudinal analysis from the baseline to 12 months post-chemotherapy. Data were collected between October 2016 and December 2018 at the Women's Hospital of the University of Campinas (CAISM-UNICAMP), a hospital located in the countryside of Brazil that specializes in women's health. The inclusion criteria were as follows: women with ovarian cancer who agreed to participate, who were treated with first-line carboplatin- and paclitaxel-based chemotherapy, and who were followed up at CAISM-UNICAMP. Women with simultaneous multiple cancer were excluded. The patients were explained the study by a pharmacist and written consent was obtained. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences, UNICAMP (CAAE: 57829316.1.0000.5404).

Clinicopathological features were obtained from medical records and logged into a data collection form. Age at diagnosis, serum level of cancer antigen 125 (CA-125 (UI/mL), and menopausal status were obtained at diagnosis for all cases. All included women had a confirmed histological diagnosis of epithelial ovarian cancer, classified according to the World Health Organization's criteria [22]. The cases were then classified according to Kurman's classification as: low-grade serous and other type I (endometrioid, clear cell, and mucinous carcinomas) and high-grade serous and other type II (carcinosarcoma and undifferentiated carcinoma) [23].

The staging was performed according to the classification by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Stage I: tumor confined to ovaries or fallopian tube; Stage II: tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or primary peritoneal cancer; Stage III: tumor involves one or both ovaries, or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes and stage IV: distant metastasis excluding peritoneal metastases [24].

Carboplatin was administered at a starting area under the plasma concentration-time curve (AUC) of 5–6 mg/mL. Paclitaxel was administered at a starting dose of 175 mg/m². The chemotherapy regime may have undergone changes such as delay, reduction, or treatment interruption and in advanced cases, it can be extended beyond six cycles if deemed beneficial by the attending physician.

Hematological toxicity was scored before each chemotherapy cycle to determine the presence of anemia, leukopenia, neutropenia, and thrombocytopenia. Anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and neurotoxicity were evaluated based on the Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 [25] at the sixth cycle of chemotherapy. Severe toxicity was considered present if it was recorded as grade ≥ 3 for anemia, leukopenia, and neutropenia, grade ≥ 1 for thrombocytopenia, or grade ≥ 2 for neurotoxicity. The highest grade of toxicity over all courses in a patient was recorded.

The chemotherapy response is classified in four categories as recommended by Patch et al. (2015): (i) refractory, (ii) primary resistant, (iii) sensible, and (iv) acquired resistance. Patients in the sensible group were restricted to those with progression or at least six months of follow-up without the disease [26].

Quality of life domains scores

FACT-O, a validated questionnaire for patients with ovarian cancer, was used to assess QOL. The participants' scores were collected in four domains: physical well-being (seven items), functional well-being (seven items), ovarian cancer-specific (11 items), and the FACT-O TOI, that is, the sum of the three subscales (range, 22–100) [27]. The instrument included questions regarding health conditions present seven days before the interview. Women responded to each item using a score from 0 to 4 (0 = not all, 1 = a little bit, 2 = somewhat, 3 = quite a bit, and 4 = very much). Higher scores in the FACT-O TOI indicate better functioning. Physical and functional well-being and ovarian cancer-specific effects were assessed at the baseline (before the first cycle of chemotherapy), the sixth cycle of chemotherapy (the standard treatment protocol of carboplatin-paclitaxel-based chemotherapy), and at 12 months post-chemotherapy to identify changes in the scores.[28].

Statistical analysis

The distribution of continuous variables was tested for normality using the Shapiro-Wilk normality test and for non-normality using the Kolmogorov–Smirnov test. Univariate tests were applied based on whether the clinical features of interest in women's initial diagnosis were distributed normally (i.e., *t*-test) or not (i.e., Mann–Whitney U test). The relationship between clinicopathological features (CA 125; FIGO stage and post-surgery residual disease) and physical and functional well-being, ovarian cancer-specific effects, and FACT-O TOI were evaluated using multivariate linear regression considering the stepwise criteria.

Spearman's correlation coefficients were used to evaluate the correlation between physical and functional well-being, ovarian cancer-specific effects, and FACT-O TOI and five

toxicities (anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and neurotoxicity). The Friedman test was performed to evaluate the differences in QOL between the baseline, at the sixth cycle, and at 12 months post-chemotherapy and to compare QOL between women receiving neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, with decreased, unchanged, and increased QOL domain scores. Analyses were performed using the IBM SPSS Statistics version 24.0, using a two-sided p -value <0.05 .

Results

The number of women over the course of the study was as follows: 38 who were enrolled before chemotherapy (baseline), 33 at the fourth cycle, 29 at the sixth cycle, and 27 at 12 months post-chemotherapy. **Figure 1** shows a flow chart of women over the course of the 12-month period.

The sample comprised 20 (52.6%) and 18 (47.4%) women in the neoadjuvant and adjuvant chemotherapy groups, respectively. Women in the neoadjuvant chemotherapy group accounted for a significant proportion of high-grade serous carcinoma (undifferentiated or carcinosarcoma) (85.0% vs. 15%, $p < 0.01$) and advanced-stage disease (73.7% vs. 28.6%, $p < 0.01$), had elevated CA-125 levels ($p < 0.01$), and had a higher rate of postoperative residual disease (76.9% vs. 23.1%, $p < 0.01$) than to women in the adjuvant chemotherapy group (**Table 1**).

Approximately 26% of women ($n = 10$; 100% advanced stage) died within 12 months, confirming that this group had poor clinical prognosis. Among the women who survived, 15 (55.5%) received adjuvant carboplatin-paclitaxel-based chemotherapy, 12 (44.5%) women received neoadjuvant carboplatin-paclitaxel-based chemotherapy. According to the response to chemotherapy 22 (81.5%) were sensitive to chemotherapy, and 18% ($n = 5$) were resistant to chemotherapy.

Univariate analysis was conducted to compare physical and functional well-being and ovarian cancer-specific effects derived from the FACT-O TOI scores with clinicopathological findings at the time of initial diagnosis. At the baseline, functional well-being was associated with histological subtypes ($p = 0.02$); those with low-grade serous carcinoma and other type I (endometrioid, clear cell, and mucinous carcinomas) ovarian cancer had better functional scores than those with high-grade serous carcinoma (undifferentiated or carcinosarcoma). Physical and functional well-being, ovarian cancer-specific effects, and TOI domains showed lower scores in women with markedly elevated CA-125 levels and in women classified as stages III-

IV who remained with post-surgery residual disease and carboplatin and paclitaxel regimen as neoadjuvant chemotherapy. The scores of the four domains and their respective p-values are listed in **Table 2**.

In multivariate linear regression, our results indicated that women with advanced stage (FIGO III+ IV) showed lower physical well-being scores at the baseline measurement (R^2 adjusted = 0.14; Coefficient [95%CI] = -2.69 [-11.80 ~ -1.66] [$p = 0.01$]). Women with presence of post-surgery residual disease showed lower functional well-being scores (R^2 adjusted = 0.20; Coefficient [95%CI] = -3.23 [-12.28 ~ -2.80] [$p = 0.003$]), lower ovarian cancer-specific effects scores (R^2 adjusted = 0.15; Coefficient [95%CI] = -2.72 [-12.15 ~ -1.78] [$p = 0.01$]), and lower FACT-O TOI scores (R^2 adjusted = 0.19; Coefficient [95%CI] = -3.08 [-32.69 ~ -6.75] [$p = 0.004$]). In the longitudinal analysis, there was an improvement in the mean physical and functional well-being and ovarian cancer-specific effects derived from FACT-O TOI scores between neoadjuvant and adjuvant chemotherapy at baseline, the sixth cycle, and at 12 months across the study population (**Figure 2**). The values for physical well-being scores in women in the neoadjuvant chemotherapy group increased from 12.0 ± 7.8 to 17.5 ± 6.1 at the sixth cycle and 18.5 ± 6.2 at 12 months ($p = 0.05$). For women who received adjuvant chemotherapy, physical scores ranged from 19.7 ± 6.5 to 21.6 ± 3.2 at the sixth cycle and 24.7 ± 2.8 at 12 months ($p < 0.01$). Values found for functional well-being scores in women who received neoadjuvant chemotherapy were 10.6 ± 6.6 before chemotherapy, 18.3 ± 6.3 at the sixth cycle, and 21.3 ± 5.9 at 12 months ($p < 0.01$). For women who received adjuvant chemotherapy, functional well-being scores ranged from 20.8 ± 5.5 to 22.0 ± 3.6 at the sixth cycle and 24.8 ± 3.8 at 12 months ($p = 0.01$). For women in the neoadjuvant chemotherapy group, the ovarian cancer-specific effects scores ranged from 23.1 ± 7.5 to 32.0 ± 5.8 at the sixth cycle and 33.0 ± 6.7 at 12 months ($p < 0.01$). The values for ovarian cancer-specific effects scores in women who received adjuvant chemotherapy were 30.4 ± 6.9 before chemotherapy, 36.1 ± 4.2 at the sixth cycle, and 35.5 ± 4.6 at 12 months ($p = 0.01$).

Based on physical and functional well-being and ovarian cancer-specific effects, FACT-O TOI also differed significantly between chemotherapy regime. For women in the neoadjuvant chemotherapy group, FACT-O TOI scores ranged from 45.4 ± 20.4 to 67.7 ± 15.8 at the sixth cycle and 78.1 ± 20.9 at 12 months ($p < 0.01$), while in women who received adjuvant chemotherapy, FACT-O TOI scores ranged from 72.2 ± 13.9 to 79.6 ± 8.8 at the sixth cycle and $84.7 \pm 9.6\%$ at 12 months ($p = 0.02$).

Anemia grade ≥ 3 and thrombocytopenia grade ≥ 1 were the most frequently reported hematologic toxicities ($n=7$, 25.9%; $n=13$ 48.1%), while 15 (55.5%) participants showed severe grade ≥ 2 for neurotoxicity. The Kolmogorov–Smirnov test indicated a non-normal distribution of the QOL scores. Therefore, Spearman’s rank-order correlation was used to analyze the correlation between the QOL subscale scores and five toxicities (anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and neurotoxicity) and chemotherapy received (neoadjuvant vs. adjuvant) at the sixth cycle. No significant correlation was between found with any of the toxicities and QOL subscale scores (**Table S1**).

Discussion

Clinicopathological features, and chemotherapy side effects can influence the QOL of women with ovarian cancer. This study confirmed that women in the more advanced stages and with presence of post-surgery residual disease are more likely to have lower QOL scores. In such cases, women are usually prescribed neoadjuvant chemotherapy [27, 29] and in our study these factors were associated with worse physical and functional well-being and ovarian cancer-specific domain scores from FACT-O TOI at initial diagnosis. Nevertheless, the longitudinal analysis revealed an improvement in the mean physical and functional well-being and ovarian cancer-specific effects scores across the women, independent of chemotherapy received throughout the therapy trajectory. Our findings showed no correlation was seen between chemotherapy toxicities and any of the QOL domains.

Some studies have shown that FACT-O TOI scores facilitated the identification of a summary index of the functional status in women during the ovarian cancer disease trajectory [13, 14, 30]. In our multivariate linear regression, the major difference in physical and functional well-being and ovarian cancer-specific domain scores from FACT-O TOI was advanced cancer stage and other clinicopathological features, such as the presence of residual disease. According to previous studies, the diagnosis of ovarian cancer at an early stage is difficult to detect, women often show symptoms in advanced stages with a compromised QOL [9, 13, 19, 30-32]. However, a study conducted in British Columbia concluded that clinicopathological features such as age, stage, and histology in 102 women with ovarian cancer did not have any significant impact on physical symptoms and QOL [17].

QOL measurements collected over the trajectory of chemotherapy can offer useful insights into a patient’s experience [31]. At least six randomized trials of neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery following chemotherapy have been underway

in the past decade [31]. In our longitudinal analysis, we developed an intensive method of QOL data collection at the baseline, during treatment, and post-chemotherapy follow-up after stratifying women according to the received chemotherapy (neoadjuvant chemotherapy vs. primary debulking surgery). Overall, women who received neoadjuvant chemotherapy had a larger improvement in QOL from the baseline to one-year follow-up, although they started with a lower score compared to those who underwent primary debulking surgery following chemotherapy.

At baseline women who underwent adjuvant chemotherapy showed higher scores of QOL than those who underwent neoadjuvant chemotherapy. Adjuvant chemotherapy is the treatment of choice for early stage or completely resectable disease and in general the decision is shared between the doctor and the patient [14, 33-35]. In these cases, the patients have less generalized problems. In cases of advanced and unresectable disease, neoadjuvant chemotherapy is the best option, followed by interval surgical debulking when possible [29]. Studies and our findings have shown that women undergoing neoadjuvant chemotherapy may have reduced operative morbidity in terms of blood loss, operative time, and hospital stay to improve with their overall QOL and functional status improving after neoadjuvant chemotherapy [36-39]. Although it is the best option, it is related to an impossibility of surgery, which brings to the patient a feeling of worse evolution, which can be associated with a certain pessimism. In addition, women who undergo neoadjuvant chemotherapy are generally in a worse clinical condition. A recent meta-analysis comparing QOL outcomes in women with advanced ovarian cancer after primary debulking surgery followed by chemotherapy or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery, found that there was no significant difference in the physical and functional outcomes of women undergoing either primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy [10].

As also demonstrated by other studies, in our sample, in either adjuvant or neoadjuvant group, patients showed similar improvements in QOL domains during chemotherapy until one-year follow-up [9, 40, 41]. It is important to highlight that, QOL during and after treatment of women with ovarian cancer can differ when compared to other types of cancer [42, 43].

Although chemotoxicity resulting in dose reduction, dose delay, or treatment interruption could have a significant impact on women's QOL and adherence to carboplatin-paclitaxel-based chemotherapy, our findings did not identify correlations between QOL and chemotoxicity. Previous studies, however, have demonstrated a correlation between chemotoxicity and QOL. A study that included 2,110 women with ovarian cancer demonstrated

that the correlation between the clinician-rated toxicity and patient-reported QOL functioning status was weak, whereas, at the symptom level (including nausea, vomiting, constipation, pain, and dyspnea), the correlation was moderate [6]. Some studies have found that patients who receive carboplatin-paclitaxel-based chemotherapy experience more neurotoxicity [8, 19]. A study involving advanced and early stages of cancer in women more than three years after diagnosis with no evidence of recurrent cancer showed that neurotoxicity did not correlate significantly with any QOL measures for advanced-stage survivors [19]. In contrast, a recent study examined the course of sensory and motor peripheral neuropathies and their impact on QOL and concluded that among chemotherapy-treated women with ovarian cancer, a high level of sensory neuropathy was associated with worse functioning, whereas high motor neuropathy level was associated with worse QOL [8]. Thus, the role of physical and functional well-being reported from the QOL questionnaire as a predictor of chemotoxicity in women with ovarian cancer is still controversial, showing limitations of patients' self-reported symptoms, conditions of detailed descriptions of QOL, and the number of studies including QOL measurements [2, 6, 31].

This prospective and observational study spanning over 12 months showed improvement over time in the FACT-O TOI score regardless of treatment modality among women with ovarian cancer and monitoring the trajectory of women's scores could be helpful into a successful decision-making process regarding treatment. In addition, this study was carried out in the Brazilian reference center, which allowed all women to be diagnosed and treated by the same team, reducing the possibility that the findings were biased by population structure. This study, however, has some limitations. First, the small sample size did not allow us to investigate whether the observed QOL scores could also be attributed to responses to chemotherapy and overall survival. Details about the timing and impact of debulking surgery in each group and how they impacted the trajectory of the QOL measurements were not analyzed. Other FACT measurement tools were designed to measure symptoms (FACIT-AI, FACIT-F, FACT-An, FACT-N, and FACT-Th18) or treatment-specific effects (FACT-GOG-NTX and FACT-Taxane). This is an innovative pilot study, and future prospective research with a larger group of women are necessary to confirm the associations found in this study.

In conclusion, the multivariate analysis results suggest that advanced stage, presence of residual disease and neoadjuvant chemotherapy were associated with worse physical and functional well-being and ovarian cancer-specific effect scores at the baseline in the QOL questionnaire in the initial diagnosis. Furthermore, throughout the women's treatment

trajectory, diagnosed and treated by the same team, improvements in these domains were observed independent of the chemotherapy received. Future prospective studies with larger groups are recommended.

Acknowledgements

This study was sponsored by a fellowship from Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) number 01P-3368/2017 and from São Paulo Research Foundation (FAPESP) grant 2016/22335-2, 2018/00070-2 (ACF). TFC received a fellowship from FAPESP grant 2019/24093-4. SD is supported by National Council for Scientific and Technological Development – CNPq grant number 303742/2018-6 and Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) grant #001. The authors would like to thank the cooperation the patients of Women's Hospital of the University of Campinas (CAISM-UNICAMP) and LaFateCS lab for their support and collaboration during the research.

References

1. Blagden SP, Cook AD, Poole C, Howells L, McNeish IA, Dean A, et al. (2020) Weekly platinum-based chemotherapy versus 3-weekly platinum-based chemotherapy for newly diagnosed ovarian cancer (ICON8): quality-of-life results of a phase 3, randomised, controlled trial *Lancet Oncol* 21: 969-977
2. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. (2016) Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer *N Engl J Med* 374: 738-748
3. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. (2014) Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol* 15: 396-405
4. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. (2010) Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer *N Engl J Med* 363: 943-953

5. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A (2017) Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13 *BMJ* 359: j4530
6. Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, Hilpert F, Daghofer F, Pujade-Lauraine E, et al. (2011) Toxicity and quality of life outcomes in ovarian cancer patients participating in randomized controlled trials *Support Care Cancer* 19: 1421-1427
7. Joly F, Ahmed-Lecheheb D, Kalbacher E, Heutte N, Clarisse B, Grellard JM, et al. (2019) Long-term fatigue and quality of life among epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO case/control VIVROVAIRE I study *Ann Oncol* 30: 845-852
8. Bonhof CS, Mols F, Vos MC, Pijnenborg JMA, Boll D, Vreugdenhil G, et al. (2018) Course of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer patients: A longitudinal study *Gynecol Oncol* 149: 455-463
9. Beesley VL, Webber K, Nagle CM, DeFazio A, Obermair A, Williams M, et al. (2020) When will I feel normal again? Trajectories and predictors of persistent symptoms and poor wellbeing after primary chemotherapy for ovarian cancer *Gynecol Oncol*
10. Kumar S, Long J, Kehoe S, Sundar S, Cummins C (2019) Quality of life outcomes following surgery for advanced ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis *Int J Gynecol Cancer* 29: 1285-1291
11. Ahmed-Lecheheb D, Joly F (2016) Ovarian cancer survivors' quality of life: a systematic review *J Cancer Surviv* 10: 789-801
12. Cheong IY, Yoo JS, Chung SH, Park SY, Song HJ, Lee JW, et al. (2019) Functional loss in daily activity in ovarian cancer patients undergoing chemotherapy *Arch Gynecol Obstet* 299: 1063-1069
13. Moss JL, Murphy J, Filiaci VL, Wenzel LB, Minasian L, Temkin SM (2019) Disparities in health-related quality of life in women undergoing treatment for advanced ovarian cancer: the role of individual-level and contextual social determinants *Support Care Cancer* 27: 531-538

14. Meraner V, Gamper EM, Grahmann A, Giesinger JM, Wiesbauer P, Sztankay M, et al. (2012) Monitoring physical and psychosocial symptom trajectories in ovarian cancer patients receiving chemotherapy *BMC Cancer* 12: 77
15. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F (2008) The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials *J Clin Oncol* 26: 1355-1363
16. Easson AM, Bezjak A, Ross S, Wright JG (2007) The ability of existing questionnaires to measure symptom change after paracentesis for symptomatic ascites *Ann Surg Oncol* 14: 2348-2357
17. Teng FF, Kalloger SE, Brotto L, McAlpine JN (2014) Determinants of quality of life in ovarian cancer survivors: a pilot study *J Obstet Gynaecol Can* 36: 708-715
18. Shao Z, Zhu T, Zhang P, Wen Q, Li D, Wang S (2017) Association of financial status and the quality of life in Chinese women with recurrent ovarian cancer *Health Qual Life Outcomes* 15: 144
19. Mirabeau-Beale KL, Kornblith AB, Penson RT, Lee H, Goodman A, Campos SM, et al. (2009) Comparison of the quality of life of early and advanced stage ovarian cancer survivors *Gynecol Oncol* 114: 353-359
20. Lutgendorf SK, Shinn E, Carter J, Leighton S, Baggerly K, Guindani M, et al. (2017) Quality of life among long-term survivors of advanced stage ovarian cancer: A cross-sectional approach *Gynecol Oncol* 146: 101-108
21. Roncolato FT, Gibbs E, Lee CK, Asher R, Davies LC, Gebiski VJ, et al. (2017) Quality of life predicts overall survival in women with platinum-resistant ovarian cancer: an AURELIA substudy *Ann Oncol* 28: 1849-1855
22. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, editors. WHO classification of tumors of female reproductive organs. 4 ed. Lyon, France: IARC; 2014.
23. Kurman RJ, Shih H, M (2016) The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded *Am J Pathol* 186: 733-747
24. Mutch DG, Prat J (2014) 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer *Gynecol Oncol* 133: 401-404

25. National Cancer Institute (U.S.). Common terminology criteria for adverse events: (CTCAE) version 5 (2017).
26. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, Garsed DW, George J, Fereday S, et al. (2015) Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer *Nature* 521: 489-494
27. Basen-Engquist K, Bodurka-Bervers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. (2001) Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian *J Clin Oncol* 19: 1809-1817
28. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. (2020) Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850) *Int J Gynecol Cancer* 30: 1657-1664
29. Nishio S, Ushijima K (2020) Clinical significance of primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy-interval debulking surgery in advanced ovarian cancer *Jpn J Clin Oncol* 50: 379-386
30. Doll KM, Pinheiro LC, Reeve BB (2017) Pre-diagnosis health-related quality of life, surgery, and survival in women with advanced epithelial ovarian cancer: A SEER-MHOS study *Gynecol Oncol* 144: 348-353
31. Chase DM, Wenzel L (2011) Health-related quality of life in ovarian cancer patients and its impact on clinical management *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 11: 421-431
32. Phippen NT, Secord AA, Wolf S, Samsa G, Davidson B, Abernethy AP, et al. (2017) Quality of life is significantly associated with survival in women with advanced epithelial ovarian cancer: An ancillary data analysis of the NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG-0218) study *Gynecol Oncol* 147: 98-103
33. Beesley VL, Price MA, Webb PM, O'Rourke P, Marquart L, Butow PN (2013) Changes in supportive care needs after first-line treatment for ovarian cancer: identifying care priorities and risk factors for future unmet needs *Psychooncology* 22: 1565-1571
34. de Moor JS, de Moor CA, Basen-Engquist K, Kudelka A, Bervers MW, Cohen L (2006) Optimism, distress, health-related quality of life, and change in cancer antigen 125

- among patients with ovarian cancer undergoing chemotherapy *Psychosom Med* 68: 555-562
35. Norton TR, Manne SL, Rubin S, Hernandez E, Carlson J, Bergman C, et al. (2005) Ovarian cancer patients' psychological distress: the role of physical impairment, perceived unsupportive family and friend behaviors, perceived control, and self-esteem *Health Psychol* 24: 143-152
 36. Hall TR, Dizon DS (2016) Neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer *Clin Adv Hematol Oncol* 14: 262-268
 37. Medina-Franco H, Mejía-Fernández L (2018) Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery for advanced ovarian cancer, an alternative with multiple advantages *Chin Clin Oncol* 7: 57
 38. Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC (2003) Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study *Gynecol Oncol* 88: 9-16
 39. Rapkin BD, Schwartz CE (2004) Toward a theoretical model of quality-of-life appraisal: Implications of findings from studies of response shift *Health Qual Life Outcomes* 2: 14
 40. Keim-Malpass J, Mihalko SL, Russell G, Case D, Miller B, Avis NE (2017) Problems Experienced by Ovarian Cancer Survivors During Treatment *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 46: 544-554
 41. von Gruenigen VE, Huang HQ, Cella D, Zevon M, LaChance JA, Walker JL, et al. (2018) Quality of life, symptoms and care needs in patients with persistent or recurrent platinum-resistant ovarian cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study *Gynecol Oncol* 150: 119-126
 42. Pinto e Silva MP, Sarian LO, Morais SS, Pace do Amaral MT, Freire de Oliveira MM, Derchain S (2008) Implications of a postoperative rehabilitation program on quality of life in women with primary breast cancer treated with sentinel lymph node biopsy or complete axillary lymph node dissection *Ann Surg Oncol* 15: 3342-3349

43. Zhang J, Zhou Y, Feng Z, Xu Y, Zeng G (2018) Longitudinal Trends in Anxiety, Depression, and Quality of Life During Different Intermittent Periods of Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy Cancer Nurs 41: 62-68

Table 1. Baseline clinicopathological features among 38 women with ovarian cancer stratified by neoadjuvant and adjuvant treatment.

Clinicopathological features	Total N (%)	Neoadjuvant n (%)	Adjuvant n (%)	<i>p value</i>
Age (years)				
<60	20 (52.6)	9 (45.0)	11 (55.0)	0.25
≥60	18 (47.4)	11 (61.1)	7 (38.9)	
Ethnicity				
Non-white	4 (10.5)	2 (50.0)	2 (50.0)	0.66
White	34 (89.5)	18 (52.9)	16 (47.1)	
Menopause				
No	7 (18.4)	5 (71.4)	2 (28.6)	0.25
Yes	31 (81.6)	15 (48.4)	16 (51.6)	
Histological subtypes §				
LGS and other	12 (31.6)	3 (16.7)	15 (83.3)	< 0.01
HGS and other	26 (68.4)	17 (85.0)	3 (15.0)	
CA 125 (U/mL)				
<500	18 (47.4)	2 (16.7)	10 (83.3)	< 0.01
≥500	20 (52.6)	18 (69.2)	8 (30.8)	
FIGO stage				
I + II	10 (26.3)	0 (0.0)	10 (100.0)	< 0.01
III + IV	28 (73.7)	20 (71.4)	8 (28.6)	
Post-surgery residual disease				
No	12 (31.6)	0 (0.0)	12 (100.0)	< 0.01
Yes	26 (68.4)	20 (76.9)	6 (23.1)	

N: number of patients; HGS (high grade serous) and other: 25 (96.1%) cases of high grade serous carcinomas, 1 (3.9%) carcinosarcomas; LGS (low grade serous) and other: 3 (21.1%) case of mucinous, 3 (15.8%) mixed carcinoma, 3 (23.7%) clear cell carcinomas, 2 (23.7%) case of endometrioid low grade carcinomas, and 1 (15.8%) low grade serous carcinomas and FIGO: The International Federation of Gynaecology and Obstetrics.

Table 2. Univariate analysis quality of life domains scores among baseline women undergoing chemotherapy for ovarian cancer (N=38)

Clinicopathological features	Physical well-being (range, 0–28)		Functional well-being (range, 0–28)		Ovarian cancer-specific (range, 14–44)		Trial outcomes index (range, 22–100)	
	Mean±SD	<i>p value</i>	Mean±SD	<i>p value</i>	Mean±SD	<i>p value</i>	Mean±SD	<i>p value</i>
Age (years)								
<60	14.6±7.4	0.83	14.7±8.0	0.94	25.5±7.0	0.54	55.9±20.0	0.75
>60	15.1±7.4		14.9±7.1		23.9±9.0		53.8±21.2	
Ethnicity								
Non-white	15.7±5.6	0.80	16.5±3.4	0.65	23.2±11.6	0.70	54.7±19.9	0.98
White	14.7±7.6		14.6±7.8		24.9±7.6		54.9±20.7	
Menopause								
No	10.7±7.4	0.10	13.7±9.7	0.63	24.3±5.6	0.87	48.6±18.5	0.37
Yes	15.8±7.1		15.1±7.1		24.8±8.4		56.3±20.7	
Histological subtypes								
LGS and other	16.0±5.6	0.51	18.8±6.1	0.02	28.0±6.5	0.08	62.6±14.7	0.12
HGS and other	14.3±8.0		13.0±7.5		23.2±8.2		51.4±21.8	
CA 125 (U/mL)								
<500	17.6±6.0	0.02	19.3±5.8	< 0.01	28.4±7.5	< 0.01	65.2±16.7	< 0.01
>500	12.3±7.6		10.8±6.5		21.4±6.9		45.7±19.1	
FIGO stage								
I + II	19.8±4.6	0.01	19.3±6.1	0.02	28.9±6.4	0.05	67.7±15.7	0.02
III + IV	13.1±7.4		13.2±7.4		23.2±8.0		50.4±20.0	
Post-surgery residual disease								
No	19.2±5.9	0.01	20.0±5.8	< 0.01	29.5±6.0	< 0.01	68.4±14.5	< 0.01
Yes	12.8±7.2		12.5±7.0		22.5±7.8		48.7±19.8	
Type of treatment								
Adjuvant	18.7±5.9	< 0.01	18.7±6.9	< 0.01	28.5±7.2	< 0.01	66.6±16.4	< 0.01
Neoadjuvant	11.4±6.9		11.4±6.4		21.3±7.1		44.4±17.8	

N: number of patients; SD: standard derivation; statistically significant differences are in p - values bold.

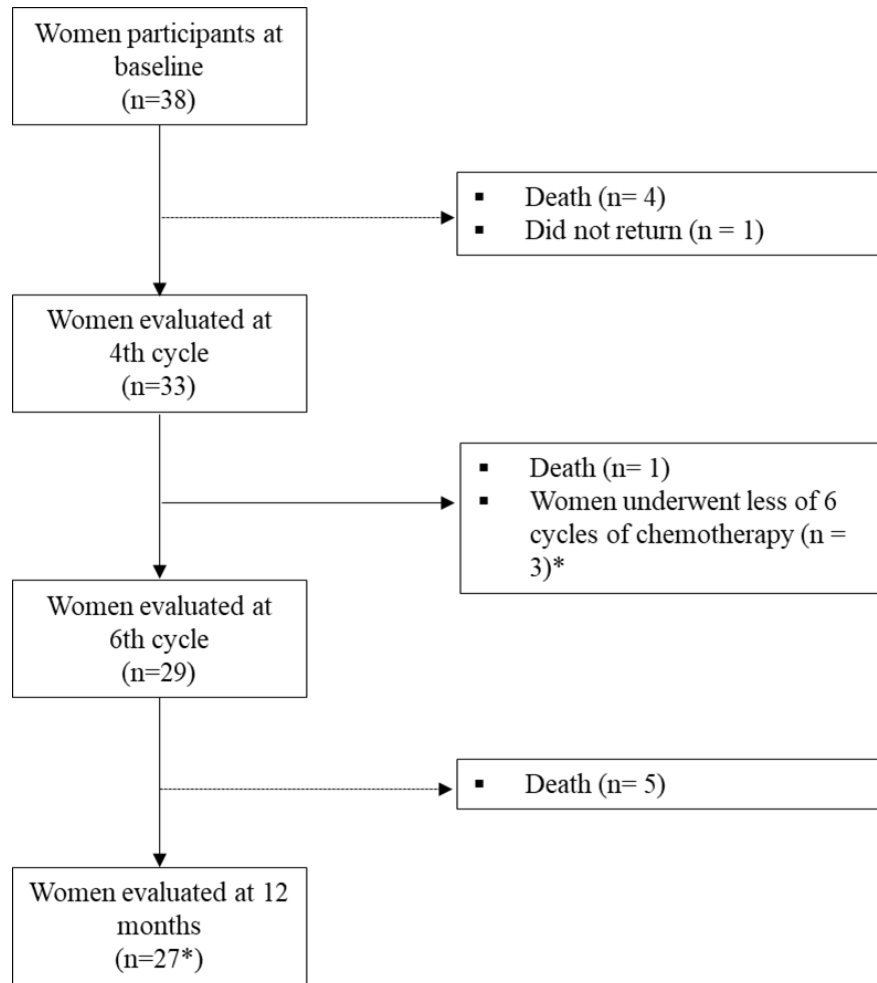


Figure 1. Flow chart of participant sampling for women with ovarian cancer undergoing chemotherapy.

* 2 women received four cycles of chemotherapy, according protocol hospital and 1 woman had chemotherapy interruption because of chemotoxicity but all them were included at 12 months.

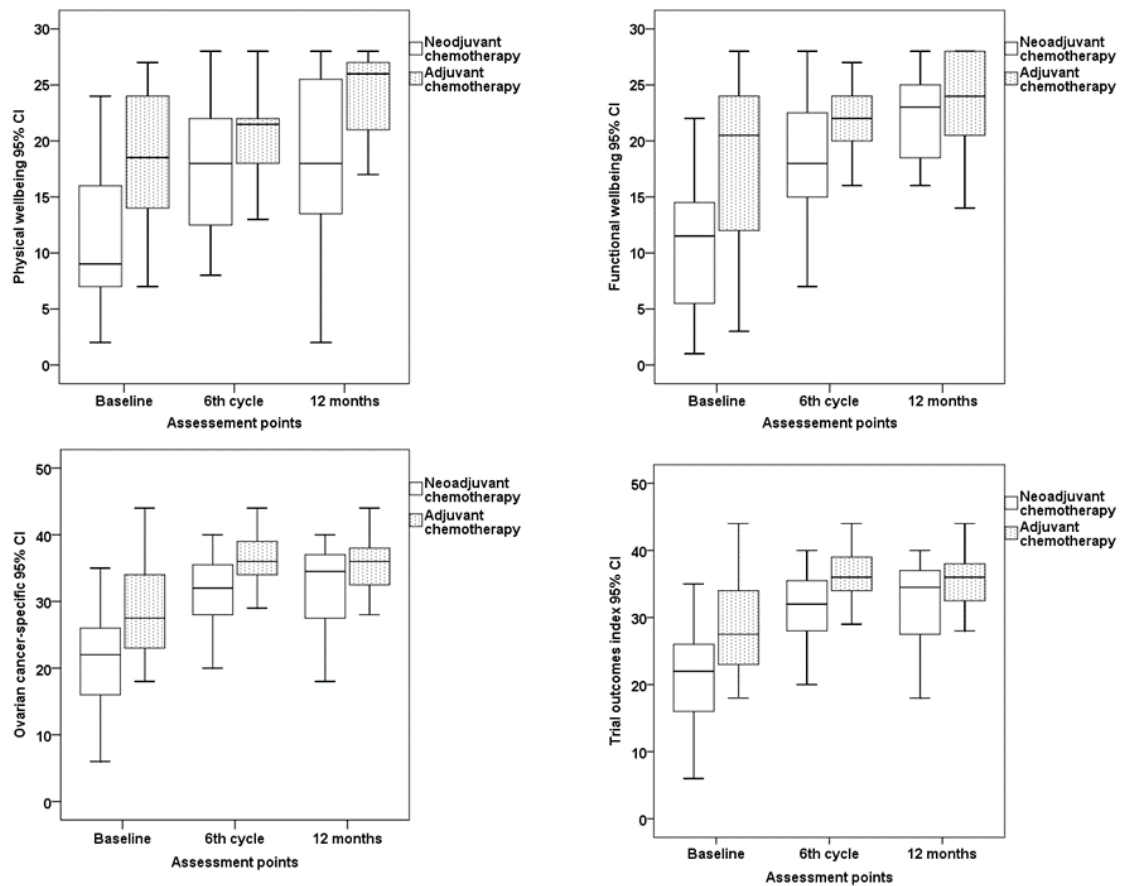


Figure 2. Box plot showing the baseline and trajectory in quality of life domains scores in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy across study population

Physical and functional well-being, and ovarian cancer-specific effects derive from FACT-O TOI scores at 4th cycle were similar comparable at 6th cycle.

Table S1. Spearman's correlation coefficients (R value) between toxicities and quality of life subscale scores at 6th cycle of chemotherapy (N=29)

Toxicity	Physical well-being	Functional well-being	Ovarian cancer-specific	Trial outcomes index
Anemia	-,053	,184	-,034	,000
Leukopenia	,311	,065	,057	,130
Neutropenia	,176	,268	,164	,306
Thrombocytopenia	-,359	-,287	-,054	-,278
Neurotoxicity	,050	-,166	-,322	-,128

*No significant correlation was found with any of toxicities and QOL subscale scores.

6 DISCUSSÃO GERAL

Neste estudo, alguns polimorfismos foram avaliados através de genes detoxificantes e de transporte, a fim de associar toxicidade hematológica e neurotoxicidade, alterações no manejo clínico, resposta à quimioterapia e sobrevida em mulheres com carcinoma de ovário tratadas com quimioterapia baseada carboplatina e paclitaxel. Esses polimorfismos foram escolhidos a fim de investigar num grupo de mulheres quem poderá se beneficiar com a quimioterapia para carcinoma de ovário e o quanto isso pode influenciar qualidade de vida. A análise da qualidade de vida do grupo de mulheres que foram avaliadas prospectivamente, apesar do grupo pequeno, também foi realizada, com intuito de investigar como a quimioterapia pode influenciar na monitorização do bem-estar físico, funcional, familiar e na própria doença em períodos distintos do tratamento.

Os estudos relacionados com o câncer de ovário demonstram que ele deveria ser estudado e tratado de forma distinta, uma vez que esse tipo de câncer apresenta diferentes subtipos histológicos ⁴. A maioria das mulheres com carcinoma de ovário são classificados como tipo II, que compreende os tumores serosos de alto grau e indiferenciados nas quais foi encontrado uma associação significativa com estádios mais avançados, elevados níveis elevados de CA125 e presença de doença residual, dados estes condizentes com este estudo e com a literatura ^{4,10}.

A maioria das mulheres com carcinoma de ovário apresentou pelo menos uma toxicidade durante a quimioterapia. Esses dados são condizentes com a literatura, uma vez que os quimioterápicos não atuam exclusivamente sobre as células tumorais, mas também em células normais que se renovam constantemente, como a medula óssea, a mucosa do tubo digestivo e os pelos que também são atingidas pela ação dos quimioterápicos ^{37, 54, 114}.

A toxicidade hematológica foi a mais prevalente no estudo, e pode estar relacionada ao momento da coleta de amostra de sangue ^{114, 115}. Em nosso estudo, a toxicidade hematológica foi avaliada com base em amostras coletadas antes de cada ciclo de quimioterapia (cerca de 21 dias) para determinar a recuperação dos glóbulos vermelhos, neutrófilos e plaquetas, sendo a anemia a mais comum encontrada.

Anemia refere-se a uma redução no número de eritrócitos resultando em uma diminuição da capacidade do sangue de transportar oxigênio para os tecidos do corpo. A quimioterapia induz a anemia quando os quimioterápicos atacam eritrócitos, impedindo-os de se dividir. Além de interromper a eritropoiese (a produção de eritrócitos), podem causar feridas

na boca, alterações no paladar e náusea, reduzindo assim a ingestão de nutrientes necessários para a produção de eritrócitos ¹¹⁶. Estudo realizado por Takaya et al. (2017) no Japão, incluindo 20 mulheres com câncer de ovário em estágio avançado, demonstrou que a anemia foi a toxicidade mais prevalente quando comparada com outros tipos de toxicidades hematológicas, resultados semelhantes a este estudo ¹¹⁴. Apesar disso, o estudo japonês apresentou uma metodologia diferente da empregada neste estudo: avaliou a toxicidade em grupo de mulheres que realizaram quimioterapia baseada à paclitaxel semanalmente em mulheres em estágios avançados. Em conjunto a isso, outras toxicidades hematológicas como neutropenia e leucopenia foram mais prevalentes em graus 3 e 4.

Outros estudos avaliando as toxicidades em mulheres com carcinoma de ovário foram realizados e apresentaram a neutropenia sendo a toxicidade hematológica mais prevalente durante a quimioterapia com os graus 3 e 4 prevalentes ^{37, 49, 117}. A trombocitopenia foi a toxicidade menos prevalente entre as hematológicas, segundo dados obtidos. Esse resultado é condizente com a literatura quando comparado com a prevalência como com a gravidade ^{37, 114, 117}.

A neurotoxicidade, considerada neste estudo a neuropatia periférica sensorial, foi a toxicidade mais prevalente após a hematológica. A neuropatia periférica induzida por quimioterapia geralmente se apresenta como um fenótipo axonal, distal e simétrico e pode estar associada à síndrome da dor aguda ^{38, 118}. Por esse motivo, os sintomas clínicos da neuropatia variam de dormência e formigamento nos dedos e nas mãos, até intolerância ao frio ou ao calor e dor em queimação ³⁹. Normalmente, os sintomas da neuropatia são reversíveis, mas alguns pacientes continuam a apresentar neuropatia até 2 anos após a interrupção da quimioterapia, prejudicando significativamente a qualidade de vida ^{39, 119}.

Esse tipo de toxicidade é dose-dependente mais comuns induzidas pela carboplatina e o paclitaxel ¹²⁰. A neuropatia periférica sensorial observada com carboplatina é menos frequente e severa (4–6%) quando comparada ao paclitaxel ¹²¹. Mais de 50% das mulheres experimentaram algum grau de neuropatia periférica sensorial durante o curso do tratamento com paclitaxel, e 5–10% delas apresentaram grau 3. Esses dados são semelhantes aos achados da literatura ^{37, 39, 49, 114}. O estudo realizado por Bergmann et al., (2011) que incluiu 119 mulheres suecas e dinamarquesas com carcinoma de ovário, foi o estudo que mais se assemelhou com os resultados apresentados neste estudo em relação com a neurotoxicidade ⁴⁹. A neuropatia periférica foi a toxicidade mais prevalente no estudo dinamarquês, na qual ocorreu

principalmente grau 1 (49%) seguido de grau 2 e 3 (17,0%, 3,0% respectivamente), resultados esses semelhantes aos apresentados neste estudo.

Deste modo, algumas medidas foram necessárias para prevenir a piora da toxicidade durante o tratamento, dentre elas a mais frequente foi reduzir a dosagem ou interromper a quimioterapia. Estudos demonstram que a principal medida realizada para prevenir a piora da toxicidade é atrasar a continuidade da quimioterapia sendo a toxicidade hematológica a principal responsável para essa medida ^{35, 55, 114, 117, 122}.

A escolha dos SNPs avaliados neste estudo foi baseada na literatura disponível. Verificamos que a amostra de mulheres estava de acordo com o Equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW). Esse equilíbrio significa que essa amostra de mulheres é representativa da população geral e, portanto, não houve distribuição preferencial dos genótipos. É importante salientar que o EHW não é realizado nos polimorfismos *GSTM1* e *GSTT1*, pois eles são polimorfismos de inserção e deleção e a atividade da enzima GST está diretamente relacionada com a presença do gene intacto, uma vez que a ausência de sua atividade é o resultado de uma deleção de 16kb e 54kb que abrange todo o gene *GSTM1* e *GSTT1*, respectivamente ⁷⁰.

Em relação ao polimorfismo *GSTM1* e *GSTT1*, o *GSTM1* deletado foi encontrado em quase 41% das pacientes, enquanto *GSTT1* estava deletado em 26%. Essas distribuições, foram semelhantes às encontradas em outras mulheres com carcinoma de ovário ^{47, 51, 74, 123} em como às medidas em populações saudáveis ^{50, 123-125}.

Individualmente, nem o polimorfismo *GSTM1* ou *GSTT1* apresentaram associação significativa com as características clínico patológicas, as toxicidades hematológicas e neurotoxicidade, alterações na quimioterapia, resposta a quimioterapia e sobrevida em mulheres com de câncer de ovário. Estudos que avaliaram especificamente o prognóstico do carcinoma de ovário com o polimorfismo *GSTM1* ou *GSTT1*, também não apresentaram uma associação significativa com as características clínico patológicas ^{47, 51, 61, 74}. Estudos também não apresentaram associação significativa com a resposta a quimioterapia baseada em platina ^{47, 51, 61}. No estudo de Nagle et al. (2006) relacionados ao *GSTM1* e *GSTT1* os autores consideraram o desfecho sensibilidade ou resistência a platina no período de um mês após o término da quimioterapia. Assim, eles não encontraram associação entre a resposta inicial à quimioterapia e a sobrevida ⁴⁷.

Os genes *GST* determinam principalmente alterações no metabolismo dos agentes alquilantes utilizados no tratamento do carcinoma de ovário, como a carboplatina. Esses agentes agem tanto em células tumorais como em células normais, é esperado que o gene *GST* tenha

associação com a toxicidade ¹²⁶. Este estudo demonstrou associação entre anemia e trombocitopenia e o polimorfismo *GSTP1* c.313A> G. Yoshihama et al., (2018) demonstraram que o alelo 'A' tinha um risco significativamente maior de toxicidade hematológica grave (anemia grau 3, neutropenia grau 4 e trombocitopenia grau 3) do que o alelo 'G' em mulheres com carcinoma de ovário recebendo carboplatina e paclitaxel ⁵⁵. Achados semelhantes foram relatados em outros estudos ^{76, 127}. No entanto, quando os dados de 12 estudos individuais foram compilados em uma meta-análise de 1.657 homens e mulheres submetidos à quimioterapia de platina, o polimorfismo *GSTP1* c.313A> G não foi significativamente associado à trombocitopenia ⁷⁵.

O genótipo *GSTP1* c.313A> G AG foi associado a um menor risco de atraso da dose e na nossa revisão de literatura não foram encontrados estudos que mostrassem associação deste SNP. *GSTP1* parece ter papéis funcionais que se estendem além do metabolismo de drogas de fase II. A conjugação de glutathione com platina diminui a quantidade de fármaco intracelular livre e o potencial citotóxico dos metabólitos da platina, uma vez que o aumento da solubilidade favorece sua eliminação do corpo ^{64, 128}. A diminuição da atividade de *GSTP1* em mulheres com o genótipo *GSTP1* c.313A> G AA pode resultar em uma maior exposição à carboplatina e potencial aumento da toxicidade do medicamento devido à redução das reações catalisadas por GST e redução do metabolismo de medicamentos à base de platina. Se confirmado em estudos adicionais, o *GSTP1* c.313A> G pode ter utilidade em prever a necessidade de modificações no tratamento. Contudo, a condição clínica em que o paciente se encontra durante a quimioterapia pode influenciar na toxicidade ¹²⁹. Assim, o monitoramento cuidadoso dos pacientes com risco aumentado de toxicidade e a terapia de suporte apropriada podem diminuir a necessidade de retardo da dose no tratamento, melhorando assim a probabilidade de uma resposta benéfica ao tratamento.

Na análise multivariada, o modelo recessivo *ABCB1* c.1236C> T e *ABCB1* c.3435C> T (CC + CT vs TT) apresentou um maior risco de ocorrência de trombocitopenia e neurotoxicidade de grau 2 e 3, respectivamente. Embora este estudo sugira que as variantes genéticas *ABCB1* podem ser diferencialmente expressas nos alelos variantes, não há efeito estabelecido na função da glicoproteína-P ou na expressão *ABCB1* e resultados discordantes foram encontrados na literatura. Além do mais, os resultados distintos encontrados neste estudo e na literatura avaliando os SNPs do gene *ABCB1* podem ter sido originados de diferenças étnicas na distribuição genotípica, diferentes tipos de esquemas quimioterápicos e diferentes tamanhos de amostra ^{6, 91, 92, 93}.

Em uma revisão sistemática de Frederiks et al. (2015) não houve evidência de uma associação entre polimorfismos *ABCB1* e trombocitopenia em mulheres com carcinoma de ovário ¹³⁰. Os genótipos variantes homozigóticos *ABCB1* c.1236C> T foram associados a um risco menor de neutropenia em mulheres com carcinoma ovariano recebendo terapia combinada de carboplatina e paclitaxel ou paclitaxel em monoterapia ⁵⁴. Em contraste, os polimorfismos *ABCB1* c.3435C> T e c.2677 G> T / A (modelo recessivo) foram associados a um maior risco de neutropenia e alelos variantes em *ABCB1* c.1236C>T foram associados com maior risco de anemia ^{37, 49}.

Uma revisão sistemática realizada por Diaz–Padilla et al. (2012) não demonstrou associação consistente com nenhum SNP do *ABCB1* estudado e SLP ou SG em mulheres com carcinoma de ovário, como demonstrado neste estudo ⁴⁸. Em uma meta-análise com os resultados de 4.616 mulheres com carcinoma de ovário realizada por Johnatty et al., 2013, os autores demonstraram um pior prognóstico em pacientes com maior expressão tumoral de *ABCB1* embora o genótipo TT do *ABCB1* c.1236C>T estivesse associado com melhora da SG ⁹⁵. No estudo realizado por Björn et al (2018) demonstraram que mulheres com genótipo TT do *ABCB1* c.3435C>T foram associados com maior SLP ⁵⁴. Já de acordo com uma meta-análise realizado por Sun et al. (2016) o aumento na expressão do *ABCB1* induzido pela quimioterapia, corresponde a uma pior sobrevida ⁵². O *ABCB1* pode desempenhar um papel essencial no desenvolvimento da resistência adquirida a quimioterapia no carcinoma de ovário ¹³¹. No entanto, os autores enfatizam que o número de estudos incluídos foi limitado (n=3), o pode restringir na confiabilidade deste resultado ¹³¹.

Apesar dos estudos realizados demonstrar que marcadores genéticos, como os polimorfismos, herdados por mulheres com carcinoma de ovário podem prever os desfechos clínicos à quimioterapia com derivados da platina e paclitaxel, é importante também avaliar como o carcinoma de ovário e a quimioterapia alteram a qualidade de vida dessas mulheres.

O questionário de qualidade de vida foi aplicado prospectivamente nas mulheres com carcinoma de ovário atendidas como casos novos e que possuíam como plano terapêutico iniciar a quimioterapia com carboplatina e paclitaxel. Os efeitos físicos, funcionais e específicos do câncer de ovário foram avaliados neste estudo pode contribuir no manejo clínico otimizado do diagnóstico prévio entre mulheres com câncer de ovário, incluindo todos os estágios, e durante a quimioterapia através da monitorização dos escores de qualidade vida

Os instrumentos mais utilizados para avaliar a qualidade de vida em mulheres com câncer são o FACT–G e EORTC QOL–C30 ¹¹². Apesar de ser o menos utilizado quando

comparado com o EORTC QOL–C30, escolhemos o FACT–G, pois além de ser testado e validado nacionalmente e em grandes amostras internacionais, mostrando confiabilidade, validade e capacidade de resposta a mudanças ao longo do tempo, ele é um questionário básico de qualidade de vida e facilmente compreensível em mulheres com câncer em módulos gerais e específicos, como para câncer de ovário ¹¹¹⁻¹¹³.

Na análise consideramos apresentar o questionário preenchido durante três momentos de quimioterapia: antes da quimioterapia, no sexto ciclo e após um ano da quimioterapia em grupos de mulheres que realizaram quimioterapia neoadjuvante versus mulheres submetidas à cirurgia de citorredução primária, e logo seguida quimioterapia. Deste modo, o número de mulheres incluídas no estudo antes da quimioterapia, não foi igual após o final do período analisado e consideramos ter pelo menos um questionário preenchido durante os ciclos de quimioterapia em mulheres com carcinoma de ovário.

As características clínicas patológicas e os escores de qualidade de vida no início do tratamento deste estudo são semelhantes em relação aos resultados obtidos em outras avaliações de qualidade de vida em mulheres com carcinoma de ovário ^{25, 100, 132, 133}. No entanto, as comparações entre os estudos apresentam algumas dificuldades devido ao tamanho amostral ^{100, 134} estudos específicos relacionando tratamento ou estágio ^{25, 34, 132}, incluindo outros tipos de cânceres ^{135, 136} e o uso de outros instrumentos de qualidade de vida ^{100, 137}. Alguns estudos mostraram que os escores FACT-O TOI facilitaram a identificação de um índice resumido do estado funcional em mulheres durante a trajetória da doença por câncer de ovário ^{137, 140}. Em nossa regressão linear multivariada, a principal diferença no bem-estar físico e funcional e nos escores do domínio específico do câncer de ovário do FACT-O TOI foi o estágio avançado do câncer e outras características clínico-patológicas, como a presença de doença residual.

Mulheres que receberam tratamento neoadjuvante apresentaram uma proporção significativa de carcinoma seroso de alto grau, indiferenciado ou carcinosarcoma, doença em estágio avançado, níveis elevados de CA125 e apresentou uma taxa maior de doença residual pós-cirurgia em comparação com mulheres no grupo de quimioterapia adjuvante.

Pelo menos seis ensaios clínicos randomizados de tratamento neoadjuvante *versus* cirurgia de citorredução primária, seguido de quimioterapia, estão em andamento na última década ¹⁰⁸. Em nossa análise longitudinal, coletamos escores de qualidade de vida basal, durante e pós-quimioterapia, e estratificamos dois grupos: mulheres que receberam quimioterapia neoadjuvante versus aquelas submetidas à cirurgia de citorredução primária, seguida de

quimioterapia. Os escores de qualidade de vida coletadas ao longo da quimioterapia podem oferecer informações úteis sobre a experiência dos pacientes ¹⁰⁸.

Estudos anteriores, juntamente a este estudo, sugerem que as mulheres podem tolerar a cirurgia de citorredução primária seguida de quimioterapia. Isso pode ser refletido por otimismo e suporte social no início do tratamento e uma tendência a ter problemas menos generalizados pode ter mudado ao longo do período de tratamento devido à renovação da função física ¹³⁸⁻¹⁴¹.

No geral, as mulheres que receberam quimioterapia neoadjuvante apresentaram uma melhora na qualidade de vida após um ano do início do tratamento embora apresentaram escores baixos quando comparados com mulheres que se submeteram à cirurgia de citorredução primária, após quimioterapia. Estudos demonstraram que as mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante reduziram a morbidade operatória em termos de perda de sangue, permanência hospitalar e indicam que a qualidade geral das mulheres e o estado funcional melhoram após a quimioterapia neoadjuvante ¹⁴². A quimioterapia neoadjuvante pode ser um tratamento alternativo para mulheres com câncer de ovário. No entanto, esses achados ainda são inconsistentes, uma vez que as mulheres podem subnotificar os sintomas ao longo da trajetória da quimioterapia ¹³⁹.

Embora outros estudos relatem melhorias semelhantes nos domínios da qualidade de vida em mulheres com câncer de ovário após um ano de quimioterapia ^{61, 141, 143}, é importante destacar que a qualidade de vida pode variar quando comparado com outros tipos de cânceres, como por exemplo, carcinoma de mama. As mulheres com carcinoma de mama apresentam escores baixos entre os domínios durante a quimioterapia, pois como na maioria dos casos as mulheres são assintomáticas no início do tratamento, existe uma propensão dos escores entre os domínios serem mais elevados antes da quimioterapia, decaírem durante o terceiro ou quarto ciclo e manterem ou subirem timidamente os escores no final do tratamento, como demonstrando em estudos de qualidade de vida específicos para esse tipo de câncer ^{144, 145}.

Este estudo demonstrou que a detecção de polimorfismo é um potencial preditor de toxicidade hematológica e neurotoxicidade, como também no monitoramento dos domínios físicos, funcionais e dos sintomas específicos do carcinoma de ovário durante a quimioterapia, representa uma ferramenta para auxiliar nas decisões de tratamento em mulheres com carcinoma de ovário. Neste estudo foi possível o acesso a amostras de DNA de mulheres com diferentes subtipos histológicos e dados robustos de toxicidade, porém, validações externas adicionais em coortes independentes e em outras instituições são importantes para confirmar as associações entre SNPs e toxicidades. Além do mais, por ser uma análise de dados com um

tamanho amostral pequeno na monitorização de qualidade de vida e um período de análise de sobrevida curto, não foram encontradas associações com a resposta a quimioterapia e SG e SLP. Por outro lado, este estudo foi realizado em um Centro de Referência na saúde da mulher, o que permitiu que as mulheres fossem diagnosticadas e tratadas pela mesma equipe, reduzindo a possibilidade de que os resultados fossem enviesados.

7 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que *GSTP1* c.313A> G é um potencial preditor de anemia e trombocitopenia e foi associado também associada a um risco menor de atraso da dose durante a quimioterapia. Além disso, *ABCB1* c.1236C> T e c.3435C> T está associado a um maior risco de trombocitopenia e neurotoxicidade. Não foram encontradas associações significativas entre os polimorfismos estudados com sobrevida e resposta a quimioterapia.

Estágio avançado, presença de doença residual e a quimioterapia neoadjuvante foram associados a piores escores de bem-estar físico, funcional e associados a ovário relatados no questionário de qualidade de vida antes do início do tratamento. Ao longo da trajetória de quimioterapia dessas mulheres, foi observada uma melhora desses domínios, independentemente do tratamento recebido (neoadjuvante e adjuvante). Não foram encontradas correlação entre os escores de bem-estar físico, funcional e ovário relatados no questionário de qualidade de vida e toxicidade no sexto ciclo de quimioterapia

8 REFERÊNCIAS

- 1- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
- 2- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
- 3- INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- 4- Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016;186(4):733-47.
- 5- Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(3):433-43.
- 6- Schmeler KM, Tao X, Frumovitz M, Deavers MT, Sun CC, Sood AK, e cols. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol.* 2010;116:269-73.
- 7- Nik NN, Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:27-45.
- 8- Simons M, Simmer F, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hollema H, van Vliet S, et al. Two types of primary mucinous ovarian tumors can be distinguished based on their origin. *Mod Pathol.* 2020;33(4):722-733.
- 9- Wu RC, Wang P, Lin SF, Zhang M, Song Q, Chu T, et al. Genomic landscape and evolutionary trajectories of ovarian cancer precursor lesions. *J Pathol.* 2019;248(1):41-50.
- 10- Sallum LF, Andrade L, Bastos Eloy da Costa L, Ramalho S, Ferracini AC, Natal RA, et al. BRCA1, Ki67, and β -Catenin Immunoreexpression Is Not Related to Differentiation, Platinum Response, or Prognosis in Women With Low- and High-Grade Serous Ovarian Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(3):437-447.
- 11- Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG.* 2005;112:857-65.
- 12- Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005;45:211-14.
- 13- Nagle CM, Francis JE, Nelson AE, Zorbas H, Luxford K, de Fazio A, e cols. Reducing time to diagnosis does not improve outcomes for women with symptomatic ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29:2253-58.
- 14- Pitta Dda R, Sarian LO, Barreta A, Campos EA, Andrade LL, Fachini AM, et al. Symptoms, CA125 and HE4 for the preoperative prediction of ovarian malignancy in Brazilian women with ovarian masses. *BMC Cancer.* 2013;13:423.
- 15- Dilley J, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Neophytou C, Apostolidou S, et al. Ovarian cancer symptoms, routes to diagnosis and survival - Population cohort study in the 'no screen' arm of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Gynecol Oncol.* 2020;158(2):316-322.
- 16- Nash Z, Menon U. Best. Ovarian cancer screening: Current status and future directions. *Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;65:32-45.
- 17- Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(2):111-22.
- 18- Gaba F, Robbani S, Singh N, McCluggage WG, Wilkinson N, Ganesan R, et al., PROTECTOR team. Preventing Ovarian Cancer through early Excision of Tubes and late

- Ovarian Removal (PROTECTOR): protocol for a prospective non-randomised multi-center trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(2):286-291.
- 19- Hodgson A, Turashvili G. Pathology of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:531790.
 - 20- Bhattacharya P, McHugh TW. Lynch Syndrome. 2020 Aug 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–.
 - 21- Pietragalla A, Arcieri M, Marchetti C, Scambia G, Fagotti A. Ovarian cancer predisposition beyond BRCA1 and BRCA2 genes. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(11):1803-1810.
 - 22- Dunneram Y, Greenwood DC, Cade JE. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(3):438-448.
 - 23- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Clinicalpractice guidelines in oncology (NCCN guidelines).Ovarian cancer including fallopian tube cancer andprimary peritoneal cancer. [Cited 2020, January 22]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (2018).
 - 24- Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, Morrison J. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021
 - 25- Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-53.
 - 26- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249-57.
 - 27- Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. (2020) Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850) *Int J Gynecol Cancer* 2020;30: 1657-1664
 - 28- Narod S, Sopik V. Neoadjuvant chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer: Are the ASCO and SGO recommendations warranted? *Gynecol Oncol*. 2017;144(2):238-40.
 - 29- Previs RA, Secord AA. Ovarian Cancer: Clinical Trial Breakthroughs and Impact on Management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019 ;46(1):67-88.
 - 30- Nishio S, Ushijima K. Clinical significance of primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy-interval debulking surgery in advanced ovarian cancer *Jpn J Clin Oncol* 2020;50:379-386
 - 31- Uptodate. Carboplatin – mechanism of action <https://www.uptodate.com/contents/carboplatin-drug-information> (Accessed on January 22, 2021.)
 - 32- Uptodate. Paclitaxel – mechanism of action <https://www.uptodate.com/contents/paclitaxel-drug-information> (Accessed on January 22, 2021.)
 - 33- Perez-Fidalgo JA, Grau F, Fariñas L, Oaknin A. Systemic treatment of newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: From chemotherapy to precision medicine. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;158:103209.
 - 34- Harano K, Terauchi F, Katsumata N, Takahashi F, Yasuda M, Takakura S et al. Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016). *Ann Oncol*. 2014;25(1):251-7

- 35- de Castro CL, da Costa Junior LC, Lourenço LV, Seba KS, da Silva TSL, Vianna-Jorge R. Impact of gene polymorphisms on the systemic toxicity to paclitaxel/carboplatin chemotherapy for treatment of gynecologic cancers. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(2):395-407
- 36- National Cancer Institute (U.S.). Common terminology criteria for adverse events: (CTCAE) version 5 (2017).
- 37- Lambrechts S, Lambrechts D, Despierre E, Van Nieuwenhuysen E, Smeets D, Debruyne PR, et al. Genetic variability in drug transport, metabolism or DNA repair affecting toxicity of chemotherapy in ovarian cancer. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015;16:2.
- 38- Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol*. 2016;140:176-183.
- 39- Stage TB, Bergmann TK, Kroetz DL. Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel Monotherapy: An Updated Literature Review. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Jan;57(1):7-19.
- 40- Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):624-31
- 41- Hjortkjær M, Waldstrøm M, Jakobsen A, Kanstrup H, Søgaaard-Andersen E, Dahl Steffensen K. The Prognostic Value of BRCA1 and PARP Expression in Epithelial Ovarian Carcinoma: Immunohistochemical Detection. *Int J Gynecol Pathol*. 2017;36(2):180-9.
- 42- Maloney SM, Hoover CA, Morejon-Lasso LV, Prosperi JR. Mechanisms of Taxane Resistance. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3323.
- 43- Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J e cols. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(3):274-81.
- 44- Moore LE, Pfeiffer RM, Zhang Z, Lu KH, Fung ET, Bast RC Jr. Proteomic biomarkers in combination with CA 125 for detection of epithelial ovarian cancer using prediagnostic serum samples from the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Cancer*. 2012;118(1):91-100.
- 45- Xu JL, Commins J, Partridge E, Riley TL, Prorok PC, Johnson CC e cols. Longitudinal evaluation of CA-125 velocity and prediction of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(1):70-4.
- 46- Zhang D, Jiang YX, Luo SJ, Zhou R, Jiang QX, Linghu H. Serum CA125 levels predict outcome of interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *Clin Chim Acta*. 2018;484:32-35.
- 47- Nagle CM, Chenevix-Trench G, Spurdle AB, Webb PM. The role of glutathione-S-transferase polymorphisms in ovarian cancer survival. *Eur J Cancer*. 2007;43(2):283-90.
- 48- Diaz-Padilla I, Amir E, Marsh S, Liu G, Mackay H. Genetic polymorphisms as predictive and prognostic biomarkers in gynecological cancers: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):354-65.
- 49- Bergmann TK, Brasch-Andersen C, Green H, Mirza MR, Skougaard K, Wihl J, et al. Impact of ABCB1 variants on neutrophil depression: a pharmacogenomics study of paclitaxel in 92 women with ovarian cancer. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;110(2):199–204.
- 50- Oliveira C, Lourenço GJ, Sagarra RA, Derchain SF, Segalla JG, Lima CS Polymorphisms of glutathione S-transferase Mu 1 (GSTM1), Theta 1 (GSTT1), and Pi 1 (GSTP1) genes and epithelial ovarian cancer risk. *Dis Markers*. 2012;33(3):155-9.
- 51- Carron J, Brito AB, Torelli AC, Oliveira C, Derchain SF, Lima CS, et al. Association between polymorphisms in xenobiotic detoxification-related genes with prognosis of epithelial ovarian cancer. *Med Oncol*. 2016;33(10):112.
- 52- Sun S, Cai J, Yang Q, Zhu Y, Zhao S, Wang Z1. Prognostic Value and Implication for Chemotherapy Treatment of ABCB1 in Epithelial Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 3;11(11):e0166058.

- 53- Assis J, Pereira C, Nogueira A, Pereira D, Carreira R, Medeiros R. Genetic variants as ovarian cancer first-line treatment hallmarks: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;61:35-52.
- 54- Björn N, Jakobsen Falk I, Vergote I, Gréen H. ABCB1 Variation Affects Myelosuppression, Progression-free Survival and Overall Survival in Paclitaxel/Carboplatin-treated Ovarian Cancer Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(3):277-287
- 55- Yoshihama T, Fukunaga K, Hirasawa A, Nomura H, Akahane T, Kataoka F, et al. GSTP1 rs1695 is associated with both hematological toxicity and prognosis of ovarian cancer treated with paclitaxel plus carboplatin combination chemotherapy: a comprehensive analysis using targeted resequencing of 100 pharmacogenes. *Oncotarget*. 2018 ;9(51):29789-29800.
- 56- Balasubramanian SP1, Cox A, Brown NJ, Reed MW. Candidate gene polymorphisms in solid cancers. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(6):593-601.
- 57- Seal A, Gupta A, Mahalaxmi M, Aykkal R, Singh TR, Arunachalam V. Tools, resources and databases for SNPs and indels in sequences: a review. *Int J Bioinform Res Appl*. 2014;10(3):264-96.
- 58- Vignal A, Milan D, SanCristobal M, Eggen A. A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genet Sel Evol*. 2002;34(3):275-305.
- 59- Collins DW, Jukes TH. Rates of transition and transversion in coding sequences since the human-rodent divergence. *Genomics*. 1994;20(3):386-96.
- 60- Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:51-88.
- 61- Beeghly A, Katsaros D, Chen H, Fracchioli S, Zhang Y, Massobrio M, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and ovarian cancer treatment and survival. *Gynecol Oncol* 2006;100(2):330–337.
- 62- Klaassen CD. The basic science of poisons. Casarett & Doull's Toxicology 7th edn. 2008.
- 63- Godwin AK, Meister A, O'Dwyer PJ, Huang CS, Hamilton TC, Anderson ME. High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(7):3070–3074.
- 64- Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev* 2007;33(1):9–23.
- 65- Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. *Mutat Res*. 2000;463(3):247-83.
- 66- Xu S, Wang Y, Roe B, Pearson WR. Characterization of the human class Mu glutathione S-transferase gene cluster and the GSTM1 deletion. *J Biol Chem* 1998;273(6):3517–3527.
- 67- Seidegard J, Pero RW. The genetic variation and the expression. of human glutathione transferase mu. *Klin Wochenschr* 1998;66(Suppl 11):125–126
- 68- Abdel-Rahman SZ, el-Zein RA, Anwar WA, Au WW. A multiplex PCR procedure for polymorphic analysis of GSTM1 and GSTT1 genes in population studies. *Cancer Lett* 1996;107(2):229–233.
- 69- Seidegard J, Vorachek WR, Pero RW, Pearson WR. Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(19):7293–7297.
- 70- Bolt HM, Thier R. Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology. *Curr Drug Metab*. 2006;7(6):613-28.
- 71- Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, et al. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 1994;300(Pt 1):271–276.

- 72- Takeda GK, Leite B, Junqueira G, Lopes LAF, Silva DCG, Baracat FF. Avaliação da glutathione S-transferase M1 (GSTM1) e seu polimorfismo GSTM1 nulo na resposta ao tratamento com quimioterapia do câncer avançado de ovário. *Einstein*. 2011; 9(3 Pt 1):367-71.
- 73- Zhai XH, Huang J, Wu FX, Zhu DY, Wang AC. Impact of XRCC1, GSTP1, and GSTM1 Polymorphisms on the Survival of Ovarian Carcinoma Patients Treated with Chemotherapy. *Oncol Res Treat*. 2016;39(7-8):440-6.
- 74- Pereira D, Assis J, Gomes M, Nogueira A, Medeiros R. Improvement of a predictive model in ovarian cancer patients submitted to platinum-based chemotherapy: implications of a GST activity profile. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(5):545–53.
- 75- Lv F, Ma Y, Zhang Y, Li Z. Relationship between GSTP1 rs1695 gene polymorphism and myelosuppression induced by platinum-based drugs: a meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2018;33(4):364-371.
- 76- Kim HS, Kim MK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Genetic polymorphisms affecting clinical outcomes in epithelial ovarian cancer patients treated with taxanes and platinum compounds: a Korean population-based study. *Gynecol Oncol* 2009;113:264–9.
- 77- Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107(6):1399–1410.
- 78- Khrunin A, Ivanova F, Moiseev A, Khokhrin D, Sleptsova Y, Gorbunova V, et al. Pharmacogenomics of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients of different ethnic origins. *Pharmacogenomics*. 2012;13:171-8.
- 79- Khrunin AV, Moiseev A, Gorbunova V, Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J* 2010;10:54–61.
- 80- Omiecinski CJ, Vanden Heuvel JP, Perdew GH, Peters JM. Xenobiotic metabolism, disposition, and regulation by receptors: from biochemical phenomenon to predictors of major toxicities. *Toxicol Sci*. 2011;120 Suppl 1(Suppl 1):S49-75.
- 81- Bock KW. Homeostatic control of xeno- and endobiotics in the drug-metabolizing enzyme system. *Biochem Pharmacol*. 2014;90(1):1-6.
- 82- Ruber PC, Maruiama CH, Almeida WP. Glicoproteína-P, resistência a múltiplas drogas (MDR) e relação estrutura-atividade de moduladores. *Quim Nova*. 2010; 33(10): 2148-2154.
- 83- Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol* 1992;8:67–113.
- 84- Veneroni S, Zaffaroni N, Daidone MG, Benini E, Villa R, Silvestrini R. Expression of P-glycoprotein and in vitro or in vivo resistance to doxorubicin and cisplatin in breast and ovarian cancers. *Eur J Cancer* 1994;30:1002–7.
- 85- Gottesman MM, Pastan I, Ambudkar SV. P-glycoprotein and multidrug resistance. *Curr Opin Genet Dev* 1996;6:610–7.
- 86- Kartner N, Shales M, Riordan JR, Ling V. Daunorubicin-resistant Chinese hamster ovary cells expressing multidrug resistance and a cell-surface P-glycoprotein. *Cancer Res* 1983;43(9):4413-9.
- 87- Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84(1):265–9; 83
- 88- Yakirevich E, Sabo E, Naroditsky I, Sova Y, Lavie O, Resnick MB. Multidrug resistance-related phenotype and apoptosis-related protein expression in ovarian serous carcinomas. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):152–9.

- 89- Sheng X, Zhang L, Tong N, Luo D, Wang M, Xu M, et al. MDR1 C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies. *MolBiol Rep.* 2012;39:7237-7249.
- 90- Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glicoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica.* 2008; 38(7-8):802-832.
- 91- Cascorbi I, Gerloff T, Johne A, Meisel C, Hoffmeyer S, Schwab M, et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the Pglycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:169–174.
- 92- Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:189–199.
- 93- Li YH, Wang YH, Li Y, Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. *Acta Genetica Sinica* 2006;33:93–104.
- 94- Tecza K, Pamula-Pilat J, Kolosza Z, Radlak N4, Grzybowska E. Genetic polymorphisms and gene-dosage effect in ovarian cancer risk and response to paclitaxel/cisplatin chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:2.
- 95- Johnatty SE, Beesley J, Gao B, Chen X, Lu Y, Law MH, et al. ABCB1 (MDR1) polymorphisms and ovarian cancer progression and survival: a comprehensive analysis from the Ovarian Cancer Association Consortium and The Cancer Genome Atlas. *Gynecol Oncol* 2013;131(1):8–14.
- 96- White KL, Vierkant RA, Fogarty ZC, Charbonneau B, Block MS, Pharoah PD, et al. Analysis of over 10,000 Cases finds no association between previously reported candidate polymorphisms and ovarian cancer outcome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(5):987–92.
- 97- Green H, Soderkvist P, Rosenberg P, Mirghani RA, Rymark P, Lundqvist EA, et al. Pharmacogenetic studies of Paclitaxel in the treatment of ovarian cancer. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;104(2):130–7.
- 98- Marsh S, Paul J, King CR, Gifford G, McLeod HL, Brown R. Pharmacogenetic assessment of toxicity and outcome after platinum plus taxane chemotherapy in ovarian cancer: the scottish randomised trial in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4528–4535.
- 99- Tian C, Ambrosone CB, Darcy KM, Krivak TC, Armstrong DK, Bookman MA, et al. Common variants in ABCB1, ABCC2 and ABCG2 genes and clinical outcomes among women with advanced stage ovarian cancer treated with platinum and taxane-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2012;124(3):575-81.
- 100- Teng FF, Kalloger SE, Brotto L, McAlpine JN. Determinants of quality of life in ovarian cancer survivors: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Aug;36(8):708-715.
- 101- Nho JH, Reul Kim S, Nam JH. Symptom clustering and quality of life in patients with ovarian cancer undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs.* 2017;30:8-14
- 102- Kumar S, Long J, Kehoe S, Sundar S, Cummins C (2019) Quality of life outcomes following surgery for advanced ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis *Int J Gynecol Cancer* 29: 1285-1291
- 103- National Academies of Sciences E, and Medicine, Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care, National Academies Press, Washington, DC, 2016.
- 104- WHOQOL Group. Measuring quality of life: The Development of The World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL). Geneva (SZ): WHO.1993.
- 105- Ahmed-Lecheheb D, Joly F (2016) Ovarian cancer survivors' quality of life: a systematic review *J Cancer Surviv* 10: 789-801

- 106- Joly F, Ahmed-Lecheheb D, Kalbacher E, Heutte N, Clarisse B, Grellard JM, et al. Long-term fatigue and quality of life among epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO case/control VIVROVAIRE I study. *Ann Oncol*. 2019;30(5):845-852.
- 107- Bonhof CS, Mols F, Vos MC, Pijnenborg JMA, Boll D, Vreugdenhil G, et al. Course of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer patients: A longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2018;149(3):455-463.
- 108- Beesley VL, Webber K, Nagle CM, DeFazio A, Obermair A, Williams M, et al. When will I feel normal again? Trajectories and predictors of persistent symptoms and poor wellbeing after primary chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2020;159(1):179-186.
- 109- Greimel E, Bottomley A, Cull A, Waldenstrom AC, Arraras J, Chauvenet L et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-OV28) in assessing the quality of life of patients with ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2003;39(10):1402–8.
- 110- Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305(6846):160–4.
- 111- Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570–9.
- 112- Hess LM, Stehman FB. State of the science in ovarian cancer quality of life research: a systematic review. *International Journal of Gynecological Cancer* 2012; 22(7): 1273-1280
- 113- Basen-Engquist K, Bodurka-Bervers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assesment of cancer therapy—ovarian. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1809–17.
- 114- Takaya H, Nakai H, Murakami K, Tobiume T, Suzuki A, Mandai M et al., Efficacy of weekly administration of paclitaxel and carboplatin for advanced ovarian cancer patients with poor performance status. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(4):698-706
- 115- Hu XY, Huang XY, Ma J, Zuo Y, Luo NB, Lai SL et al. GSTT1 and GSTM1 polymorphisms predict treatment outcome for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol*. 2016;37(1):151-62.
- 116- Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, Kumar A, Djulbegovic B. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD009624.
- 117- Ferrero A, Fuso L, Tripodi E, Tana R, Daniele A, Zanfagnin V, et al. Ovarian Cancer in Elderly Patients: Patterns of Care and Treatment Outcomes According to Age and Modified Frailty Index. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(9):1863-1871.
- 118- Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Ellul J, Papapetropoulos S, Katsoulas G, et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64:26-31.
- 119- Hershman DL, Weimer LH, Wang A, Kranwinkel G, Brafman L, Fuentes D, et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125:767–74.
- 120- Swain SM, Arezzo JC. Neuropathy associated with microtubule inhibitors: diagnosis, incidence, and management. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2008;6:455-467.
- 121- Avan A, Postma TJ, Ceresa C, Avan A, Cavaletti G, Giovannetti E, et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future. *Oncologist*. 2015 Apr;20(4):411-32.

- 122- Yoshida H, Shintani D, Ogasawara A, Fujiwara K. Feasibility and response to nedaplatin monotherapy in older patients with ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(4):819-826.
- 123- Pljesa I, Berisavac M, Simic T, Pekmezovic T, Coric V, Suvakov S, Stamatovic L, et al. Polymorphic expression of glutathione transferases A1, M1, P1 and T1 in epithelial ovarian cancer: a Serbian case-control study. *J BUON.* 2017;22(1):72-79.
- 124- Harries LW, Stubbins MJ, Forman D, Howard GC, Wolf CR. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis* 1997;18(4):641– 4.
- 125- Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL, et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(12):1239–1248.
- 126- Oun R , Moussa YE , Wheate NJ . The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Trans.* 2018;47(19):6645-6653.
- 127- Deng JH, Deng J, Shi DH, Ouyang XN, Niu PG. Clinical outcome of cisplatin-based chemotherapy is associated with the polymorphisms of GSTP1 and XRCC1 in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(9):720-6.
- 128- Peklak-Scott C, Smitherman PK, Townsend AJ, Morrow CS. Role of glutathione S-transferase P1-1 in the cellular detoxification of cisplatin. *Mol Cancer Ther.* 2008;7(10):3247-55
- 129- Wang DG, Fan JB, Siao CJ, Berno A, Young P, Sapolsky R, et al. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome, *Science.* 1998 May;280(5366):1077-82.
- 130- Frederiks CN, Lam SW, Guchelaar HJ, Boven E. Genetic polymorphisms and paclitaxel- or docetaxel-induced toxicities: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 201;41(10):935-50.
- 131- Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, Garsed DW, George J, Fereday S, e cols. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature.* 2015;521:489-94.
- 132- Lutgendorf SK, Shinn E, Carter J, Leighton S, Baggerly K, Guindani M, et al. Quality of life among long-term survivors of advanced stage ovarian cancer: A cross-sectional approach. *Gynecol Oncol.* 2017;146(1):101-108.
- 133- Phippen NT, Secord AA, Wolf S, Samsa G, Davidson B, Abernethy AP, et al. Quality of life is significantly associated with survival in women with advanced epithelial ovarian cancer: An ancillary data analysis of the NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG-0218) study. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):98-103.
- 134- Shao Z, Zhu T, Zhang P, Wen Q, Li D, Wang S. Association of financial status and the quality of life in Chinese women with recurrent ovarian cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15(1):144.
- 135- Bauersfeld SP, Kessler CS, Wischnewsky M, Jaensch A, Steckhan N, Stange R et al. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer.* 2018;18(1):476.
- 136- Hinz A, Weis J, Faller H, Brähler E, Härter M, Keller M et al. Quality of life in cancer patients-a comparison of inpatient, outpatient, and rehabilitation settings. *Support Care Cancer.* 2018;26(10):3533-3541.
- 137- Roncolato FT, Gibbs E, Lee CK, Asher R, Davies LC, Gebiski VJ et al. Quality of life predicts overall survival in women with platinum-resistant ovarian cancer: an AURELIA substudy. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1849-1855.

- 138- Norton TR, Manne SL, Rubin S, Hernandez E, Carlson J, Bergman C, Rosenblum N. Ovarian cancer patients' psychological distress: the role of physical impairment, perceived unsupportive family and friend behaviors, perceived control, and self-esteem. *Health Psychol.* 2005;24(2):143-52.
- 139- Rapkin BD, Schwartz CE. Toward a theoretical model of quality-of-life appraisal: Implications of findings from studies of response shift. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:14.
- 140- Meraner V, Gamper EM, Grahmann A, Giesinger JM, Wiesbauer P, Sztankay M, et al. Monitoring physical and psychosocial symptom trajectories in ovarian cancer patients receiving chemotherapy. *BMC Cancer.* 2012;12:77.
- 141- Keim-Malpass J, Mihalko SL, Russell G, Case D, Miller B, Avis NE. Problems Experienced by Ovarian Cancer Survivors During Treatment. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2017;46(4):544-554.
- 142- Medina-Franco H, Mejía-Fernández L. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery for advanced ovarian cancer, an alternative with multiple advantages. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(6):57.
- 143- von Gruenigen VE, Huang HQ, Cella D, Zevon M, LaChance JA, Walker JL, et al. Quality of life, symptoms and care needs in patients with persistent or recurrent platinum-resistant ovarian cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2018;150(1):119-126.
- 144- Pinto e Silva MP, Sarian LO, Morais SS, Pace do Amaral MT, Freire de Oliveira MM, Derchain S. Implications of a postoperative rehabilitation program on quality of life in women with primary breast cancer treated with sentinel lymph node biopsy or complete axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(12):3342-9.
- 145- Zhang J, Zhou Y, Feng Z, Xu Y, Zeng G. Longitudinal Trends in Anxiety, Depression, and Quality of Life During Different Intermittent Periods of Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy. *Cancer Nurs.* 2018;41(1):62-68.
- 146- Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, e cols. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIIG). *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(2):419-23.
- 147- Milligan, B. Total DNA isolation. In *Molecular Genetic Analysis of Populations* (Practical Approach Series, 187) 2nd ed. (Hoelzel, A.R. ed.) 29–60 (Oxford University Press, Oxford, UK, 1998).

9 ANEXOS

9.1 *GSTP1* and *ABCB1* polymorphisms predicting toxicities and clinical management on carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy in ovarian cancer.

04/11/2020

CTS-2020-0316R1

Email

Manuscript #	CTS-2020-0316R1
Title	GSTP1 and ABCB1 polymorphisms predicting toxicities and clinical management on carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy in ovarian cancer
Corresponding Author	Amanda Ferracini (State University of Campinas, University of California, San Francisco)
Date:	10-30-2020 12:41:59
Last Sent:	10-30-2020 12:41:59
Created By:	Redacted
From:	cts2@ascpt.org
To:	amanda.cferracini@gmail.com
BCC:	Redacted
Subject:	Clinical and Translational Science - Decision on Manuscript ID CTS-2020-0316R1
Email	Dear Dr. Ferracini, It is a pleasure to accept your manuscript entitled "GSTP1 and ABCB1 polymorphisms predicting toxicities and clinical management on carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy in ovarian cancer" in its current form for publication in Clinical and Translational Science. The Editorial Office may contact you if anything else is needed for production. Please note that all accepted manuscripts are subject to copyediting to adhere to journal style and eliminate spelling and grammatical errors. The proofing stage is limited to formatting changes only. The corresponding author will receive an email from Wiley's Author Services system after export, which will ask them to log in and will present them with the appropriate license for completion. We ask that you please provide an alternate author contact who can approve the galley proofs in the event that the corresponding author is unavailable when the proofs are released. Our social media team actively promotes newly published articles. Please send us text for a tweet or post, 280 characters or less, as well as your social media handles for Facebook, Twitter, and LinkedIn to be included in these promotional efforts. Please provide this information via email to cts2@ascpt.org. We would appreciate your answering a brief survey about your experience with our journal. To complete the brief survey, click here: https://www.surveymonkey.com/r/CTS_AuthorSurvey Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of Clinical and Translational Science, we look forward to your continued contributions to the Journal. Sincerely, John Wagner Editor-in-Chief Reviewer(s)' Comments to Author: If you no longer wish to receive any email correspondence from this journal, please click the link below to unsubscribe Link Not Available



Thank you for your order!

Dear Miss. Amanda Ferracini,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: University of Campinas
Order Date: Feb 5, 2021
Order Number: 5002450537723
Publication: Clinical and Translational Science
Title: GSTP1 and ABCB1 Polymorphisms Predicting Toxicities and Clinical Management on Carboplatin and Paclitaxel-Based Chemotherapy in Ovarian Cancer
Type of Use: Dissertation/Thesis
Order Total: 0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

9.2 Physical and functional well-being and symptoms of ovarian cancer in women undergoing first- line of chemotherapy: A one-year follow-up.



Amanda Ferracini <amanda.cferracini@gmail.com>

JSCC-D-20-01476R5 - Accepted - [EMID:0fa690c8beecdd1c]

11 messages

Fred Ashbury <em@editorialmanager.com>

Thu, May 13, 2021 at 11:09 PM

Reply-To: Fred Ashbury <editorjscc@mascc.org>

To: Amanda Canato Ferracini <amanda.cferracini@gmail.com>

Date: 13 May 2021

Manuscript No: JSCC-D-20-01476R5

Title: Physical and functional well-being and symptoms of ovarian cancer in women undergoing first- line of chemotherapy: A one-year follow-up

by Amanda Canato Ferracini; Gabriela Pereira; Cinthia Madeira de Souza; Thiago Thiago Fortes Cabello dos Santos; Luis Otávio Sarian; Sophie Derchain; Priscila Gava Mazzola

Dear Mrs Canato Ferracini,

We are pleased to inform you that your above mentioned manuscript has been accepted for publication in Supportive Care in Cancer.

The manuscript will now be forwarded to the publisher, from whom you will shortly receive information regarding the correction of proofs and fast online publication.

Should you have any questions regarding publication of your paper, please contact the responsible production editor, Ms. Annalyn Marabillo at Annalyn.Marabillo@springer.com.

With best regards,
Dr. Fred Ashbury
Editor-in-Chief,
Supportive Care in Cancer

These are the Reviewer's comments to the author:

Reviewer #1: I congratulate the authors on their hard work and timely changes to the paper. I feel it is greatly improved and I have no further suggestions.



Thank you for your order!

Dear Miss. Amanda Ferracini,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: University of Campinas
Order Date: Jun 7, 2021
Order Number: 5083600162246
Publication: Supportive Care in Cancer
Title: Physical and functional well-being and symptoms of ovarian cancer in women undergoing first-line of chemotherapy: a one-year follow-up
Type of Use: Thesis/Dissertation
Order Total: 0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customercare@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



This message (including attachments) is confidential, unless marked otherwise. It is intended for the addressee(s) only. If you are not an intended recipient, please delete it without further distribution and reply to the sender that you have received the message in error.

9.3 Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE) pela FAPESP) (Processo no 2018/00070-2)

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO
TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE BOLSAS NO EXTERIOR
 PROCESSO 2018/00070-2

Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede aos OUTORGADO(S), a seguir qualificado(s), Bolsa para a realização de Projeto de Pesquisa a seguir especificado, em Instituição no Exterior, com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passa a ser parte integrante deste Termo.	
1.OUTORGADOS	
1.1 BOLSISTA:	Amanda Canato Ferracini CPF: 233.197.598-17 RG: 482669287-SSP/SP
1.2 ORIENTADOR/SUPERVISOR:	Priscila Gava Mazzola CPF: 292.033.668-14 RG: 306978775-SSP/SP
2.Correspondência	
2.1 BOLSISTA:	Rua Florianópolis - 270, Chácara do Ouro, Mogi Guaçu/SP, CEP 13840-300 amanda.cferracini@gmail.com
2.2 ORIENTADOR/SUPERVISOR:	Rua Dois, 363 - Residencial Paineiras, Betel, Paulínia/SP, CEP 13148-251 pmazzola@fctf.unicamp.br
3.Instituição Sede:	Faculdade de Ciências Farmacêuticas/FCF Universidade Estadual de Campinas/UNICAMP
4.Instituição no Exterior:	University of California, San Francisco São Francisco, CA Estados Unidos
5.Projeto de Pesquisa:	Avaliação do gene EPHA5 nos efeitos da neuropatia periférica induzida pelo paclitaxel em neurônios sensoriais derivados de células-tronco pluripotentes induzidas
6.Linha de Fomento:	Programas Regulares / Bolsas / No Exterior / Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior / BEPE - Doutorado
7.Área/Subárea:	Farmácia Outra Subárea Farmácia
8.Coordenação:	Saúde III
9.Período da vigência:	25/06/2018 a 24/06/2019

9.4 Artigo ‘Human Induced Pluripotent Stem Cell Derived Sensory Neurons are Sensitive to the Neurotoxic Effects of Paclitaxel’

Citation: Clin Transl Sci (2020) XX, 1–14; doi:10.1111/cts.12912



ARTICLE

Human Induced Pluripotent Stem Cell Derived Sensory Neurons are Sensitive to the Neurotoxic Effects of Paclitaxel

Chenling Xiong¹, Katherina C. Chua¹, Tore B. Stage^{1,2}, Josefina Priotti¹, Jeffrey Kim¹, Anne Altman-Merino¹, Daniel Chan¹, Krishna Saraf¹, Amanda Canato Ferracini^{1,3}, Farnak Fattahi⁴ and Deanna L. Kroetz^{1,*}

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a dose-limiting adverse event associated with treatment with paclitaxel and other chemotherapeutic agents. The prevention and treatment of CIPN are limited by a lack of understanding of the molecular mechanisms underlying this toxicity. In the current study, a human induced pluripotent stem cell-derived sensory neuron (iPSC-SN) model was developed for the study of chemotherapy-induced neurotoxicity. The iPSC-SNs express proteins characteristic of nociceptor, mechanoreceptor, and proprioceptor sensory neurons and show Ca^{2+} influx in response to capsaicin, α, β -meATP, and glutamate. The iPSC-SNs are relatively resistant to the cytotoxic effects of paclitaxel, with half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) values of 38.1 μM (95% confidence interval (CI) 22.9–70.9 μM) for 48-hour exposure and 9.3 μM (95% CI 5.7–16.5 μM) for 72-hour treatment. Paclitaxel causes dose-dependent and time-dependent changes in neurite network complexity detected by β III-tubulin staining and high content imaging. The IC_{50} for paclitaxel reduction of neurite area was 1.4 μM (95% CI 0.3–16.9 μM) for 48-hour exposure and 0.6 μM (95% CI 0.09–9.9 μM) for 72-hour exposure. Decreased mitochondrial membrane potential, slower movement of mitochondria down the neurites, and changes in glutamate-induced neuronal excitability were also observed with paclitaxel exposure. The iPSC-SNs were also sensitive to docetaxel, vincristine, and bortezomib. Collectively, these data support the use of iPSC-SNs for detailed mechanistic investigations of genes and pathways implicated in chemotherapy-induced neurotoxicity and the identification of novel therapeutic approaches for its prevention and treatment.

Study Highlights

WHAT IS THE CURRENT KNOWLEDGE ON THE TOPIC?

☑ Sensory peripheral neuropathy is a common and dose-limiting adverse event during chemotherapy. The lack of a molecular understanding of this toxicity limits options for its prevention and treatment.

WHAT QUESTION DID THIS STUDY ADDRESS?

☑ The current study tested whether sensory neurons differentiated from human induced pluripotent stem cells (iPSC-SNs) can be used to investigate chemotherapy-induced neurotoxicity, using paclitaxel as a model neurotoxic chemotherapeutic.

WHAT DOES THIS STUDY ADD TO OUR KNOWLEDGE?

☑ The iPSC-SNs are a robust and reproducible model of paclitaxel-induced neurotoxicity. Treatment of iPSC-SNs with paclitaxel affects neurite networks, neuron excitability, and mitochondrial function.

HOW MIGHT THIS CHANGE CLINICAL PHARMACOLOGY OR TRANSLATIONAL SCIENCE?

☑ This novel stem cell model of chemotherapy-induced neurotoxicity will be valuable for identifying genes and pathways critical for this toxicity and could be a useful platform for testing therapeutic approaches for treatment.



Thank you for your order!

Dear Miss. Amanda Ferracini,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: University of Campinas
Order Date: Feb 7, 2021
Order Number: 5003750062951
Publication: Clinical and Translational Science
Title: Human Induced Pluripotent Stem Cell Derived Sensory Neurons are Sensitive to the Neurotoxic Effects of Paclitaxel
Type of Use: Dissertation/Thesis
Order Total: 0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

9.5 Parecer Circunstanciado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa

 CEPUNICAMP comitê de ética em pesquisa	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS									
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP										
DADOS DA EMENDA										
Título da Pesquisa: E: AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE, RESPOSTA AO TRATAMENTO E SOBREVIDA RELACIONADA AO POLIMORFISMO E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM CARCINOMA DE OVÁRIO										
Pesquisador: Amanda Canato Ferracini										
Área Temática:										
Versão: 4										
CAAE: 57829316.1.0000.5404										
Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM										
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio										
DADOS DO PARECER										
Número do Parecer: 2.441.854										
Apresentação do Projeto:										
Trata-se de uma emenda que visa alterar o título do protocolo de pesquisa de "Avaliação de marcadores genéticos herdados em mulheres com carcinoma de ovário" para "Avaliação da toxicidade, resposta ao tratamento e sobrevida relacionada ao polimorfismo e qualidade de vida em mulheres com carcinoma de ovário".										
Objetivo da Pesquisa:										
Mantidos em relação ao projeto original.										
Avaliação dos Riscos e Benefícios:										
Mantidos em relação ao projeto original.										
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:										
Segundo informações da pesquisadora responsável: "Vimos respeitosamente solicitar alteração no título do projeto de doutorado da aluna Amanda Canato Ferracini "Avaliação de marcadores genéticos herdados em mulheres com carcinoma de ovário" devidamente matriculada no AJ - Pesquisa Clínica, em nível de Doutorado no Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas – FCM/UNICAMP para "Avaliação da toxicidade, resposta ao tratamento e sobrevida relacionada ao polimorfismo e qualidade de vida em mulheres com carcinoma de ovário".										
A alteração do título do projeto busca representar de forma clara os objetivos delineados pelo										
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td style="border: none;">CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Bairro: Barão Geraldo</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">UF: SP</td> <td style="border: none;">Município: CAMPINAS</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Telefone: (19)3521-8936</td> <td style="border: none;">Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887	Bairro: Barão Geraldo		UF: SP	Município: CAMPINAS	Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887									
Bairro: Barão Geraldo										
UF: SP	Município: CAMPINAS									
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br									



Continuação do Parecer: 2.441.854

pesquisador como associar a qualidade de vida e marcadores genéticos como polimorfismos herdados em mulheres com carcinoma de ovário com a resposta quimioterapia, toxicidade com carboplatina e paclitaxel e sobrevida destas mulheres."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Para avaliação desta emenda foram analisados os seguintes documentos anexados:

1-PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1043557_E1.pdf 29/11/2017 10:06:58;

2-ALTERACAO_TITULO.pdf 29/11/2017 10:05:06

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.441.854

e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_1043557_E1.pdf	29/11/2017 10:06:58		Aceito
Outros	ALTERACAO_TITULO.pdf	29/11/2017 10:05:06	Amanda Canato Ferracini	Aceito
Outros	SEG_CARTA_RESPOSTA_CEP.pdf	15/09/2016 20:41:07	Amanda Canato Ferracini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SEG_Rev_TCLE_qualidade_de_vida.pdf	15/09/2016 20:38:20	Amanda Canato Ferracini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SEG_CORRECAO_FINAL_PROJETO_CORRETO.pdf	15/09/2016 20:37:54	Amanda Canato Ferracini	Aceito
Cronograma	REV_CRONOGRAMA.pdf	12/08/2016 09:51:46	Amanda Canato Ferracini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_biobanco.pdf	09/07/2016 10:47:59	Amanda Canato Ferracini	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	09/07/2016 10:47:36	Amanda Canato Ferracini	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.441.854

Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECER_CIRCUNSTANCIADO.pdf	09/07/2016 10:45:51	Amanda Canato Ferracini	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DECLARACAO_BIOBANCO.pdf	09/07/2016 10:29:38	Amanda Canato Ferracini	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	09/07/2016 10:26:58	Amanda Canato Ferracini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 15 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: E: AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE, RESPOSTA AO TRATAMENTO E SOBREVIDA RELACIONADA AO POLIMORFISMO E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM CARCINOMA DE OVÁRIO

Pesquisador: Amanda Canato Ferracini

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 57829316.1.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.441.854

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda que visa alterar o título do protocolo de pesquisa de "Avaliação de marcadores genéticos herdados em mulheres com carcinoma de ovário" para "Avaliação da toxicidade, resposta ao tratamento e sobrevida relacionada ao polimorfismo e qualidade de vida em mulheres com carcinoma de ovário".

Objetivo da Pesquisa:

Mantidos em relação ao projeto original.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mantidos em relação ao projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Segundo informações da pesquisadora responsável: "Vimos respeitosamente solicitar alteração no título do projeto de doutorado da aluna Amanda Canato Ferracini "Avaliação de marcadores genéticos herdados em mulheres com carcinoma de ovário" devidamente matriculada no AJ - Pesquisa Clínica, em nível de Doutorado no Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas – FCM/UNICAMP para "Avaliação da toxicidade, resposta ao tratamento e sobrevida relacionada ao polimorfismo e qualidade de vida em mulheres com carcinoma de ovário".

A alteração do título do projeto busca representar de forma clara os objetivos delineados pelo

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.441.854

pesquisador como associar a qualidade de vida e marcadores genéticos como polimorfismos herdados em mulheres com carcinoma de ovário com a resposta quimioterapia, toxicidade com carboplatina e paclitaxel e sobrevida destas mulheres."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Para avaliação desta emenda foram analisados os seguintes documentos anexados:

1-PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1043557_E1.pdf 29/11/2017 10:06:58;

2-ALTERACAO_TITULO.pdf 29/11/2017 10:05:06

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.441.854

e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1043557_E1.pdf	29/11/2017 10:06:58		Aceito
Outros	ALTERACAO_TITULO.pdf	29/11/2017 10:05:06	Amanda Canato Ferracini	Aceito
Outros	SEG_CARTA_RESPOSTA_CEP.pdf	15/09/2016 20:41:07	Amanda Canato Ferracini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SEG_Rev_TCLE_qualidade_de_vida.pdf	15/09/2016 20:38:20	Amanda Canato Ferracini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SEG_CORRECAO_FINAL_PROJETO_CORRETO.pdf	15/09/2016 20:37:54	Amanda Canato Ferracini	Aceito
Cronograma	REV_CRONOGRAMA.pdf	12/08/2016 09:51:46	Amanda Canato Ferracini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_biobanco.pdf	09/07/2016 10:47:59	Amanda Canato Ferracini	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	09/07/2016 10:47:36	Amanda Canato Ferracini	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.441.854

Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECER_CIRCUNSTANCIADO.pdf	09/07/2016 10:45:51	Amanda Canato Ferracini	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DECLARACAO_BIOBANCO.pdf	09/07/2016 10:29:38	Amanda Canato Ferracini	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	09/07/2016 10:26:58	Amanda Canato Ferracini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 15 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

9.6 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Biobanco (CONEP B- 056)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Luís Otávio Zanatta Sarian, Coordenador do Biobanco do CAISM, convido gentilmente o participante da pesquisa a ceder o material de origem biológica:

- ☐ Componente sólido do sangue, soro e plasma: no momento da coleta de sangue (20 mL no total) poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele. Complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente de pequeno porte. Se houver pequena perda de sangue da veia no local da punção geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucas horas.
- ☐ Tecido congelado: um fragmento do tecido (menor que 5 mm em sua maior dimensão) será retirado durante o meu processo cirúrgico e será examinado para não haver prejuízos no diagnóstico. Após esse processo, sei que ele será armazenado para pesquisas futuras.
- ☐ Tecido fixado em bloco de parafina: um fragmento do tecido será retirado durante o meu processo cirúrgico, processado e fixado em parafina, a posteriori, e será examinado para não haver prejuízos no diagnóstico. Após esse processo, sei que ele será armazenado para pesquisas futuras.
- ☐ Líquido amniótico: a coleção de líquido amniótico (5 mL no total) será coletado por motivo do trabalho do parto, oferecendo riscos mínimos para mim e para o neonato. Eu sei que em qualquer situação de complicação, minha situação será resolvida sem qualquer tipo de perda.
- ☐ Urina: não há riscos decorrentes da coleta de urina. A coleta será individualizada e em ambiente privado. Após a explicação de como deve ser coletado a urina, ficarei a vontade para a realização do procedimento.
- ☐ Fezes: não há riscos decorrentes da coleta de fezes. A coleta será individualizada e em ambiente privado. Após a explicação de como deve ser coletado a fezes, ficarei a vontade para a realização do procedimento.
- ☐ Cabelo: não há riscos decorrentes da coleta de cabelo (20 fios). A coleta será individualizada e em ambiente privado. Após a explicação de como deve ser coletado o cabelo, ficarei a vontade para escolher o posicionamento da coleta do cabelo para o Biobanco do CAISM do Hospital da Mulher Prof. Dr. Dr. José Aristodemo Pinotti.

O material será coletado e será armazenado no Laboratório de Patologia Experimental do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti. O material concedido será utilizado em pesquisas científicas que obrigatoriamente devem ser enviadas ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pró-Reitoria de Pesquisa (PRP)/ UNICAMP para apreciação e liberação de parecer. Somente aquelas que obtiverem parecer positivo poderão utilizar o material armazenado neste biobanco. Os estudos realizados com o material concedido envolverão pesquisas na área de Ginecologia e Obstetrícia. Estas pesquisas serão úteis para elucidação dos processos pertinentes a doenças ginecológicas e obstétricas, podendo melhorar futuros tratamentos e atenção clínica.

Ao convidá-lo(a), gostaríamos de esclarecer que:

1. A concessão do material de origem biológica é livre e não causará quaisquer prejuízos pessoais ou ao andamento da atenção médica.
2. Suas informações pessoais serão mantidas em sigilo e privacidade, pois suas respostas serão analisadas em conjunto com as respostas de todos os outros participantes da pesquisa.
3. Você é livre para desautorizar o uso de suas respostas/amostras a qualquer momento, sem prejuízo ou penalização alguma às partes envolvidas. Uma vez desautorizada, serei solicitado(a) a formalização da minha manifestação por escrito e assinada, cabendo-me a devolução das minhas amostras.
4. Você será comunicado sobre a necessidade de descarte do material armazenado, o que poderá ocorrer se a amostra não atender a critérios mínimos de qualidade para pesquisa, se houver dificuldades institucionais para seu armazenamento (espaço) ou se o biobanco deixar de existir. Nos dois últimos casos, deveremos ofertar seu material à outra instituição de pesquisa que possui biobanco aprovado pela CONEP e informar ao CEP PRP/ UNICAMP, que informará a CONEP. Caso ocorra o transporte do material biológico para outra instituição, você será informado do local para qual foi realocado.
5. Caso o material seja descartado, será feito de acordo com as normas de biossegurança legais;
6. Você terá livre acesso aos resultados obtidos nas pesquisas realizadas com seu material biológico;
7. O material concedido ficará sob a guarda do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (FCM-UNICAMP), sob cuidados dos responsáveis pelo biobanco, e será utilizado como dados de pesquisa científica, podendo vir a ser divulgados em artigos e/ou congressos, resguardando-se sempre o sigilo quanto à sua identidade e dos demais participantes da pesquisa.
8. A realização de pesquisas futuras utilizando o material depositado no biobanco necessita obrigatoriamente de aprovação do CEP PRP/ UNICAMP e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), o qual deverá estar ciente da utilização deste material.

9. Você terá acesso gratuito:
- às informações associadas ao seu material biológico humano armazenado;
 - às informações obtidas a partir de seu material biológico humano utilizado;
 - às informações genéticas obtidas a partir do seu material biológico humano utilizado, inclusive, aquelas que impliquem em riscos para doenças não preveníveis ou riscos familiares;
 - ao aconselhamento genético, quando aplicável;
 - às informações sobre as finalidades do armazenamento, incluindo seu responsável, os riscos e benefícios potenciais, as garantias de qualidade de conservação e integridade de seu material biológico, e as medidas para garantir a privacidade e confidencialidade.
10. Este TCLE deverá ser elaborado em duas vias, rubricado em todas as páginas pelo participante da pesquisa ou seu responsável legal e pelo pesquisador responsável, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu responsável legal e uma arquivada pelo pesquisador.
11. Em caso de dúvidas quanto aos seus direitos como participante da pesquisa entre em contato com o CEP PRP/ UNICAMP, que é o órgão responsável por garantir os cuidados éticos das pesquisas realizadas com o seu material. O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

Em caso de dúvidas sobre as amostras cedidas ao biobanco, você poderá entrar em contato com: Prof. Dr. Luis Otávio Zanatta Sarian, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, CEP: 13083-887, Campinas – SP; telefone: (19) 3521-9194; e-mail: luis.sarian@fcm.unicamp.br. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas de estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30 hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, CEP: 13083-887, Campinas – SP; telefone: (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br. Diante destas informações, declaro meu consentimento livre para ceder o material de origem biológica para o Biobanco do CAISM, assinando o presente termo:

Campinas, _____ de _____ de 20_____.

Participante da pesquisa: _____ ou Responsável legal (em caso de participante da pesquisa menor de idade ou incapaz): _____
Tel: (_____) _____

Aceito conceder o material para o Biobanco do CAISM do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti FCM/UNICAMP:

☐ Sim

☐ Não

Declaro ainda que (assinale apenas uma das alternativas abaixo):

- ☐ a cada nova pesquisa realizada com o material biológico concedido e armazenado no Biobanco do CAISM do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti FCM/UNICAMP quero ser contactada para ler o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da nova pesquisa e decidir se permito ou não que a minha amostra armazenada seja utilizada;
- ☐ novas pesquisas realizadas com o material biológico concedido e armazenado no Biobanco do CAISM do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti FCM/UNICAMP podem ser realizadas sem a necessidade de minha aprovação para uso em cada uma delas.

Em caso de morte ou incapacidade, quem responderá pelo uso do material biológico concedido e armazenado no Biobanco do CAISM do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti FCM/UNICAMP será:

NOME: _____ Tel: (_____) _____



Participante da pesquisa: _____

Coordenador do Biobanco do CAISM: _____

9.7 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Qualidade de vida

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AValiação DE MARCADORES GENÉTICOS HERDADOS EM MULHERES COM CARCINOMA DE OVÁRIO

Amanda Canato Ferracini, Guilherme Nogueira Aires,
Priscila Gava Mazzola e Sophie Françoise Mauricette Derchain

Número do CAAE: 57829316.1.0000.5404

Você está sendo convidada a participar como voluntária de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

Um dos objetivos desta pesquisa é avaliar a associação entre mulheres com carcinoma de ovário atendidas como casos novos com a resposta a quimioterapia, reações adversas com carboplatina e paclitaxel, sobrevida livre de progressão, sobrevida global e a qualidade de vida.

O carcinoma de ovário, a cirurgia e a quimioterapia alteram a qualidade de vida. Deste modo, a partir do questionário de qualidade de vida é possível identificar queixas e problemas e realizar intervenções para reduzir problemas relacionados com bem-estar físico, social e familiar, emocional e bem estar funcional. O Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) é um centro de referência para diagnóstico, tratamento e pesquisas do carcinoma de ovário; oferece um ambiente adequado para investigação da qualidade de vida.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidada a:

- 1- Responder o questionário de qualidade de vida FACT-O por meio de uma entrevista com o pesquisador, com duração de aproximadamente 10 minutos;
- 2- Este questionário é específico para avaliação da qualidade de vida de mulheres com carcinoma de ovário. O questionário apresenta 39 questões divididas em cinco itens (bem estar físico, social e familiar, emocional, funcional e questões sobre outras preocupações);
- 3- Você será orientada a responder às perguntas segundo os acontecimentos dos últimos sete dias no primeiro, no quarto, no sexto ciclo e um ano após o término da quimioterapia com carboplatina e paclitaxel;
- 4- Caso você não comparecer as consultas de ambulatório de Oncologia Clínica, você será contata por telefone neste mesmo dia;
- 5- Sua participação nessa pesquisa é totalmente voluntária e que a qualquer momento poderá sair do estudo, sem que isso interfira no seu atendimento.

Desconfortos e riscos:

A pesquisa não modifica a conduta médica indicada pelo protocolo do serviço para seu caso e não apresenta riscos previsíveis.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica da participante: _____

Benefícios:

Os resultados obtidos a partir da aplicação do questionário de qualidade de vida poderão fornecer evidências para a resposta a platina, a sobrevida livre de progressão de doença e/ou global e a sua toxicidade antes e após a quimioterapia. Deste modo, a partir do questionário de qualidade de vida será possível identificar as queixas e reduzir problemas relacionados com bem-estar físico, social e familiar, emocional e bem estar funcional.

Sabe que os dados que serão obtidos com essa pesquisa poderão servir para conhecimentos futuros e influenciar ou não nos tratamentos e outras opções médicas no seu caso, e em pessoas com o risco de desenvolver o câncer, inclusive membros de sua família.

A pesquisa não haverá benefícios a participante, havendo apenas os benefícios sociais como descrito a cima.

Acompanhamento e assistência:

A pesquisa não irá interferir no seu tratamento, acompanhamento e assistência a sua saúde. Em casos de eventos adversos, a participante terá assistência integral pelo tempo necessário.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Os resultados do estudo não farão parte do prontuário médico

Ressarcimento:

Nesta pesquisa não haverá nenhuma despesa a participante, portanto não há necessidade de ressarcimento, uma vez que o estudo será feito em casos novos de pacientes diagnosticadas com carcinoma de ovário durante a rotina do seu tratamento médico, não necessitando de outras consultas, procedimentos ou deslocamentos. A participante da pesquisa que vier a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no TCLE, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, patrocinador e das instituições envolvidas em casos de danos decorrentes da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Amanda Canato Ferracini, Guilherme Nogueira Aires, Dra. Priscila Gava Mazzola ou Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain. Rua: Alexander Fleming, 105 Alexander Fleming, 105, Zip Code 13083-881, Campinas - SP; telefone (19) 35218884; e-mail: amandacf92@yahoo.com.br e ervilha42@hotmail.com

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica da participante: _____

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome da participante: _____

Contato telefônico: _____

e-mail (opcional): _____

 (Assinatura da participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL) Data: ____/____/____.

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

 (Assinatura do pesquisador) Data: ____/____/____.

 Número da Participante: _____

Nome: _____

HC: _____

Idade: _____ anos

RG: _____

Endereço: _____

Fone: _____

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica da participante: _____

9.8 Ficha de coleta de dados

**AValiação DA TOXICIDADE, RESPOSTA AO TRATAMENTO E SOBREVIVIDA
RELACIONADOS A POLIMORFISMOS E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES
COM CARCINOMA DE OVÁRIO**

**Oncologia – Hospital da Mulher Professor Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM –
UNICAMP**

HC: _____ Nome da Paciente: _____

Número: []



**ANÁLISE DE MARCADORES GENÉTICOS HERDADOS EM MULHERES COM
CARCINOMA DE OVÁRIO**

**Oncologia – Hospital da Mulher Professor Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM –
UNICAMP**

Número: []

Data da primeira consulta no CAISM: ____/____/____

DADOS DEMOGRÁFICOS

Data de nascimento: ____/____/____

Raça ou Cor: [] Branca [] Preta [] Amarela [] Parda [] Indígena

Fumante: [] Sim [] Não

Comorbidade(s): [] Sim [] Não

_____ [CID 10:]

_____ [CID 10:]

_____ [CID 10:]

_____ [CID 10:]

_____ [CID 10:]

Antecedente de neoplasia familiar: [] 8.1 Sim [] 8.2 Não

Qual? : _____

Data da Última Menstruação: ____/____/____

Menopausa Espontânea: [] Sim [] Não

Menopausa por Histerectomia: [] Sim [] Não

Toxicidade durante ao tratamento: ☐ 27.1 Sim ☐ 27.2 Não

Toxicidade:

Data	Ciclo	Toxicidade	Grau
___/___/___			
___/___/___			
___/___/___			
___/___/___			

Número 2nd look _____

Data	Progressão/Recidiva
___/___/___	
___/___/___	
___/___/___	

Quimioterapia com platina na recidiva: ☐ Sim ☐ Não

Resposta a quimioterapia com platina na recidiva: ☐ Sim ☐ Não

Classificação: ☐ Refratário ☐ Primariamente resistente ☐ Primariamente sensível

☐ Resistência Adquirida

Data ultima consulta: ___/___/___

Situação: ☐ Viva sem doença ☐ Viva com doença ☐ Óbito sem doença

☐ Óbito com doença

Data do óbito: ___/___/___

Relacionado à doença: ☐ Sim ☐ Não

Perda de follow up: ☐ Sim ☐ Não

9.9 Questionário qualidade de vida – FACT- O

FACT-O (Versão 4)

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. **Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.**

<u>BEM-ESTAR FÍSICO</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
GP1	Estou sem energia.....	0	1	2	3	4
GP2	Fico enjoado/a	0	1	2	3	4
GP3	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família.....	0	1	2	3	4
GP4	Tenho dores.....	0	1	2	3	4
GP5	Sinto-me incomodado/a pelos efeitos secundários do tratamento	0	1	2	3	4
GP6	Sinto-me doente.....	0	1	2	3	4
GP7	Sinto-me forçado/a a passar tempo deitado/a	0	1	2	3	4

<u>BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
GS1	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos	0	1	2	3	4
GS2	Recebo apoio emocional da minha família.....	0	1	2	3	4
GS3	Recebo apoio dos meus amigos	0	1	2	3	4
GS4	A minha família aceita a minha doença.....	0	1	2	3	4
GS5	Estou satisfeito/a com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença.....	0	1	2	3	4
GS6	Sinto-me próximo/a do/a meu/minha parceiro/a (ou da pessoa que me dá maior apoio).....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Independentemente do seu nível a(c)tual de a(c)tividade sexual, por favor responda à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo ☐ e passe para a próxima se(c)ção.</i>					
GS7	Estou satisfeito/a com a minha vida sexual	0	1	2	3	4

FACT-O (Versão 4)

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

<u>BEM-ESTAR EMOCIONAL</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
GE1	Sinto-me triste	0	1	2	3	4
GE2	Estou satisfeito/a com a maneira como enfrento a minha doença	0	1	2	3	4
GE3	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença	0	1	2	3	4
GE4	Sinto-me nervoso/a	0	1	2	3	4
GE5	Estou preocupado/a com a idéia de morrer.....	0	1	2	3	4
GE6	Estou preocupado/a que o meu estado venha a piorar	0	1	2	3	4

<u>BEM-ESTAR FUNCIONAL</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
GF1	Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
GF2	Sinto-me realizado/a com o meu trabalho (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
GF3	Sou capaz de sentir prazer em viver	0	1	2	3	4
GF4	Aceito a minha doença.....	0	1	2	3	4
GF5	Durmo bem	0	1	2	3	4
GF6	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir.....	0	1	2	3	4
GF7	Estou satisfeito/a com a qualidade da minha vida neste momento	0	1	2	3	4

FACT-O (Versão 4)

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

<u>PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
O1	Tenho um inchaço na região do estômago	0	1	2	3	4
C2	Estou perdendo peso	0	1	2	3	4
C3	Consigo controlar os intestinos.....	0	1	2	3	4
O2	Tenho vomitado	0	1	2	3	4
B5	Sinto-me incomodada com a queda do cabelo	0	1	2	3	4
C6	Tenho bom apetite.....	0	1	2	3	4
C7	Gosto da aparência do meu corpo.....	0	1	2	3	4
BMT5	Sou capaz de andar por aí sem ajuda	0	1	2	3	4
B9	Consigo sentir-me mulher	0	1	2	3	4
O3	Sinto cólicas na região do estômago.....	0	1	2	3	4
BL4	Tenho interesse em sexo.....	0	1	2	3	4
BMT7	Estou preocupada com a minha capacidade de ter filhos.....	0	1	2	3	4

9.10 Licença para o uso do questionário de qualidade de vida FACT



FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY (FACIT) LICENSING AGREEMENT

*The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy system of Quality of Life questionnaires and all related subscales, translations, and adaptations ("FACIT System") are owned and copyrighted by David Cella, Ph.D. The ownership and copyright of the FACIT System - resides strictly with Dr. Cella. Dr. Cella has granted FACIT.org (Licensor) the right to license usage of the FACIT System to other parties. Licensor represents and warrants that it has the right to grant the License contemplated by this agreement. The terms of this license will grant permission Licensor provides to **AMANDA FERRACINI ("Investigator")** the licensing agreement outlined below.*

This letter serves notice that **AMANDA FERRACINI** is granted license to use the **Portuguese** version of the **FACT-O** in **one not for profit study**:

This current license is only extended to AMANDA FERRACINI's research project subject to the following terms:

- 1) (AMANDA FERRACINI) agrees to provide Licensor with copies of any publications which come about as the result of collecting data with any FACIT questionnaire.
- 2) Due to the ongoing nature of cross-cultural linguistic research, Licensor reserves the right to make adaptations or revisions to wording in the FACIT, and/or related translations as necessary. If such changes occur, AMANDA FERRACINI will have the option of using either previous or updated versions according to its own research objectives.
- 3) (AMANDA FERRACINI) and associated vendors may not change the wording or phrasing of any FACIT document without previous permission from Licensor. If any changes are made to the wording or phrasing of any FACIT item without permission, the document cannot be considered the FACIT, and subsequent analyses and/or comparisons to other FACIT data will not be considered appropriate. Permission to use the name "FACIT" will not be granted for any unauthorized translations of the FACIT items. Any analyses or publications of unauthorized changes or translated versions may not use the FACIT name. Any unauthorized translation will be considered a violation of copyright protection.
- 4) In all publications and on every page of the FACIT used in data collection, Licensor requires the copyright information be listed precisely as it is listed on the questionnaire itself.
- 5) This license is for paper administration only and is not extended to electronic data capture. Electronic versions of the FACIT questionnaires are considered derivative works and are not covered under this license. Permission for use of an electronic version of the FACIT must be covered under separate agreement between the electronic data capture vendor and FACIT.org



PROVIDING A VOICE FOR PATIENTS WORLDWIDE

- 6) In no cases may any FACIT questionnaire be placed on the internet without password protection. To do so is considered a violation of copyright.
- 7) Licensor reserves the right to withdraw this license if AMANDA FERRACINI engages in scientific or copyright misuse of the FACIT system of questionnaires.
- 8) There are no fees associated with this license.
- 9) This license is effective upon date issued by FACIT.org and expires at the completion of AMANDA FERRACINI's project.
- 10) AMANDA FERRACINI agrees to provide FACIT.org with a copy of any publication which results from this study.

Issued on: May 9, 2016

Shannon C Romo
 Assistant Business Manager
 FACIT.org
 381 S. Cottage Hill Avenue
 Elmhurst, IL 60126 USA
www.FACIT.org