

Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico del cáncer de ovario epitelial en México

Dolores Gallardo-Rincón^{1,2,3*}, Antonio Bahena-González^{1,2,3}, Rosa M. Álvarez^{3,4,5}, Eva M. Gómez-García^{3,6}, Patricia Cortés-Esteban^{3,7}, Ricardo Villalobos-Valencia^{3,8}, Carlos A. Hernández-Hernández^{3,9}, Andrés de J. Morán-Mendoza^{3,10}, Rosa A. Salcedo-Hernández^{3,11} y Lucely del C. Cetina-Pérez^{3,4,12}

¹Programa de Cáncer de Ovario y Endometrio (COE), Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Ciudad de México; ²Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Ciudad de México; ³Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y tumores Ginecológicos de México (GICOM), Ciudad de México; ⁴Departamento de Investigación Clínica y Oncología Médica, Ciudad de México; ⁵Clinica de Cáncer Hereditario, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Ciudad de México; ⁶Centro Oncológico Estatal, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM), Toluca de Lerdo, Estado de México; ⁷Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; ⁸Centro Médico Dalinde, Ciudad de México; ⁹Hospital Regional Presidente Juárez, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Oaxaca de Juárez, Oaxaca; ¹⁰Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco; ¹¹Departamento de Oncología Quirúrgica, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Ciudad de México; ¹²Programa de Cáncer Cervicouterino(Micaela), Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Ciudad de México. México

Resumen

El cáncer de ovario es la tercera neoplasia maligna ginecológica más frecuente globalmente y también en México, con una elevada tasa de mortalidad debido a que en muchos casos su diagnóstico se realiza en etapas avanzadas. Para establecer su pronóstico es importante la determinación del subtipo y del grado de evolución. En los últimos años, el manejo del cáncer de ovario ha sufrido una importante evolución con la incorporación de nuevas opciones terapéuticas, que a su vez representan un incremento en la supervivencia de estas pacientes. Se presentan las recomendaciones para el manejo del cáncer de ovario elaboradas por un panel de expertos mexicanos basadas en la evidencia disponible hasta el momento y en las características de la atención sanitaria del país.

PALABRAS CLAVE: Cáncer epitelial ovario. Tratamiento. Recomendaciones. México.

Recommendations on the pharmacological treatment of epithelial ovarian cancer in Mexico

Abstract

Ovarian cancer is the third most frequent gynaecological malignancy worldwide and in Mexico, with a high mortality rate, due to that in many cases its diagnosis is made in advanced stages. Prognosis is important for determining the subtype and the degree of evolution. During last years, the management of ovarian cancer has undergone an important evolution with the incorporation of new therapeutic options, which in turn represent an increase in the survival of these patients. We present recommendations for the management of ovarian cancer developed by an expert panel Mexican based on available evidence so far and the characteristics of health care in the country.

KEYWORDS: Ovarian epithelial cancer. Treatment. Recommendations. Mexico.

Correspondencia:

*Dolores Gallardo-Rincón

E-mail: dgallardonincon@gmail.com

Fecha de recepción: 28-05-2021

Fecha de aceptación: 20-09-2021

DOI: 10.24875/GMM.M21000569

Gac Med Mex. 2021;157(M1):1-11

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de ovario es la tercera neoplasia maligna ginecológica más común en todo el mundo, pero representa la tasa de mortalidad más alta entre estos cánceres. Aunque se han invertido muchos esfuerzos para detectar y diagnosticar el cáncer de ovario epitelial (COE) tempranamente, no se ha encontrado la manera de predecir qué mujeres van a desarrollarlo sin embargo, aunque no haya suficiente evidencia si existe nivel de recomendación para aquellas mujeres que padecen cuadros de colitis (dolor abdominal y pélvico, distensión abdominal, diarrea, estreñimiento) por 12 eventos o más al mes, deben practicarse un ultrasonido transvaginal cada 6 meses acompañado del CA125, especialmente en las mujeres que cursan en la menopausia o ha tomado terapia de reemplazo hormonal por más de 2 años. Además mujeres con historia familiar de cáncer de ovario o mama deben iniciar a realizarse estudios de tamizaje desde los 35 años con ultrasonido transvaginal y CA 125, en caso de que tengan paridad satisfecha pueden optar por realizarse salpingooforectomía bilateral. Como resultado, la mayoría de los casos se diagnostican¹ en una etapa avanzada, cuando el tumor se ha diseminado a la cavidad peritoneal y a los órganos abdominales superiores, lo que reduce sustancialmente la posibilidad de curación². En México se diagnosticaron 4759 casos de cáncer de ovario en el año 2018, con una mortalidad de 2765 casos, debido a que el 75% de las pacientes se diagnosticaron en etapas avanzadas³.

A pesar de estas estadísticas, en los últimos años se han introducido nuevas opciones de tratamiento que han revolucionado el manejo del COE y han mejorado su pronóstico. Estas incluyen los inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP), la immunoterapia y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), que pueden transformar el paradigma del tratamiento para el COE, aumentando sustancialmente la supervivencia².

En este documento se abordan las distintas estrategias terapéuticas disponibles según el estadio de la enfermedad, y se presentan las recomendaciones emitidas por un panel de expertos de acuerdo con las nuevas evidencias publicadas y teniendo en cuenta el contexto particular de México y las limitaciones con que se encuentran los médicos tratantes.

Quimioterapia adyuvante en estadios tempranos

Aproximadamente el 85-90% de los cánceres de ovario malignos son COE, distinguiéndose distintos

subtipos histológicos. El más común es el tipo seroso de alto grado, seguido por los de tipo endometrioides, de células claras y mucinoso⁴. Los estudios clínicos han demostrado la importancia pronóstica del subtipo y del grado⁵. Histológicamente, el tipo seroso de alto grado y el carcinoma de células claras tienen aumentada la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*), por lo que se pueden utilizar los anticuerpos monoclonales anti-VEGF (bevacizumab) o los inhibidores de la tirosina cinasa para su tratamiento⁴. En el tipo seroso de alto grado, como consecuencia de la deficiencia de recombinación homóloga existe la posibilidad de tratarlos con inhibidores de la PARP⁴.

La decisión de recomendar terapia adyuvante para pacientes con COE en estadio temprano debe individualizarse según la histología, los factores de riesgo, el estadiaje adecuado, la comorbilidad y la probabilidad de respuesta a la quimioterapia basada en platino⁴. El beneficio de la quimioterapia adyuvante se ha evaluado en numerosos estudios. Un metaanálisis Cochrane que incluyó cinco estudios prospectivos, con un total de 1277 mujeres seguidas durante 46 a 110 meses, mostró que las pacientes con enfermedad temprana que reciben quimioterapia adyuvante basada en platinos tienen unas mayores supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) que las pacientes que se mantienen en observación⁶. Del mismo modo, una revisión sistemática Cochrane demostró claramente que la adición de quimioterapia adyuvante a base de platino a la cirugía es eficaz para prolongar significativamente la SG y la SLP a largo plazo en mujeres con COE en estadio temprano⁷.

Considerando el riesgo de recurrencia, el ensayo ICON1 determinó que las mujeres con un alto riesgo de recurrencia (estadio IA grado 3, IB o IC grado 2/3, cualquier tumor de células claras) pueden beneficiarse más de la quimioterapia adyuvante^{8,9}.

Si se opta por la terapia adyuvante, generalmente se recomiendan de tres a seis ciclos. Un análisis retrospectivo de GOG157, que comparó tres frente seis ciclos de carboplatino y paclitaxel adyuvantes mostró una mejor SLP con seis ciclos en las pacientes con carcinoma seroso de alto grado, mientras que en los tumores no serosos no se observaron diferencias tres y con seis ciclos^{4,10}.

Actualmente, la indicación de quimioterapia adyuvante es con carboplatino en monoterapia o en combinación con paclitaxel y de tres o seis ciclos (seis en los tumores serosos) en todas las pacientes con COE

que no hayan sido estadificadas óptimamente, etapa clínica IB grado 2/3, a partir de la etapa IC con cualquier grado e histología de células claras sin importar la etapa^{4,11}.

Con la evidencia disponible en pacientes con COE en estadios iniciales, se recomienda el uso de quimioterapia con carboplatino en monoterapia o en combinación con paclitaxel durante tres a seis ciclos.

Tratamiento de primera línea para enfermedad en estadio III-IV de la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)

La cirugía de citorreducción primaria seguida de quimioterapia basada en platino sigue siendo el tratamiento estándar en las pacientes con COE en estadio avanzado¹.

La quimioterapia neoadyuvante se debe tener en cuenta en pacientes con enfermedad voluminosa en estadios III o IV en las que se considere improbable la citorreducción completa o en las pacientes que por sus malas condiciones no sean candidatas a cirugía¹².

Quimioterapia adyuvante

En el COE avanzado, el objetivo es la citorreducción completa de toda la enfermedad macroscópica visible, ya que se ha demostrado que se asocia con un aumento significativo de la SG y la SLP. Sin embargo, los riesgos de recurrencia para la diseminación de la enfermedad más allá del ovario son significativos, por lo que se recomienda quimioterapia con carboplatino/paclitaxel para todas las pacientes con enfermedad en estadio II-IV de la clasificación de la FIGO después de la cirugía^{9,11}. Habitualmente se administran seis ciclos de este doblete en un régimen cada 3 semanas como primera línea de tratamiento^{9,11}.

En las pacientes que presenten alergia o intolerancia al paclitaxel, las posibles alternativas de tratamiento son la combinación de docetaxel/carboplatino o doxorubicina liposomal pegilada/carboplatino⁹.

Quimioterapia intraperitoneal

La administración de quimioterapia intraperitoneal ha sido motivo de interés desde hace muchos años, pero posiblemente debido a los resultados contradictorios de los estudios clínicos realizados aún persiste

el debate sobre el papel de dicha vía en esta patología¹³.

Por ejemplo, el estudio GOG 252, realizado en cáncer de ovario avanzado de nuevo diagnóstico, valoró la eficacia de seis ciclos de paclitaxel/carboplatino. Las 1560 pacientes fueron aleatorizadas en distintos grupos: 1) paclitaxel intravenoso 80 mg/m² una vez por semana/carboplatino AUC6 intravenoso; 2) paclitaxel intravenoso 80 mg/m² una vez por semana/carboplatino AUC6 intraperitoneal; y 3) paclitaxel intravenoso 135 mg/m² una vez cada 3 semanas/carboplatino AUC6 intravenoso administrado durante 3 horas el día 1, cisplatino 75 mg/m² intraperitoneal el día 2 y paclitaxel 60 mg/m² intraperitoneal el día 8. Todas las participantes recibieron bevacizumab intravenoso, 15 mg/kg cada 3 semanas, en los ciclos 2 a 22.¹⁴ Los resultados mostraron que, en comparación con el grupo de referencia con carboplatino intravenoso, ni la SLP ni la SG fueron significativamente mejores con cualquiera de los regímenes administrados por vía intraperitoneal, y además la vía intravenosa fue mejor tolerada que la intraperitoneal.

Previamente, el estudio GOG 172 comparó paclitaxel intravenoso 135 mg/m² durante 24 h administrado con cisplatino 75 mg/m² intravenoso o cisplatino 100 mg/m² intraperitoneal seguido de paclitaxel 60 mg/m² intraperitoneal el día 8 en pacientes con enfermedad residual posquirúrgica menor de 1 cm. Se observó una SLP media de 49.7 meses en el grupo tratado por vía intravenosa, frente a 65.7 meses en el grupo tratado por vía intraperitoneal¹⁵. Sin embargo, este estudio recibió críticas porque las dosis de platino no eran equivalentes y por la dosis adicional de paclitaxel intraperitoneal el día 8⁴.

Debido a estos resultados contradictorios, a la toxicidad asociada y a la complejidad de su administración, no se recomienda el uso de quimioterapia intraperitoneal de forma generalizada.

Quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica

La HIPEC es un método de aplicación de quimioterapia intraperitoneal a alta temperatura con el objetivo de erradicar la enfermedad microscópica¹⁶.

En 2018 se publicaron los resultados del estudio multicéntrico OVHIPEC, en el que se analizó si la adición de HIPEC con cisplatino (100 mg/m²) en el intervalo de la cirugía citorreductora mejoraba los resultados en las 245 pacientes en tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (carboplatino/paclitaxel)

para el COE en estadio III¹⁷. El estudio mostró una recurrencia libre de enfermedad del 89% en las pacientes tratadas sin HIPEC y del 81% en las tratadas con esta técnica ($p = 0.003$). El grupo tratado con HIPEC presentó una mediana de SG de 45.7 meses, frente a los 33.9 del grupo sin HIPEC. A pesar de las controversias existentes en torno a la técnica de HIPEC, este estudio puede ser un primer paso para demostrar su eficacia en primera línea¹⁸. Además, en un análisis de las pacientes de este estudio en el que se valoró la calidad de vida se demostró que esta no se veía afectada por el tratamiento con HIPEC, reforzando la posibilidad de aplicar esta opción terapéutica en las mujeres con COE en estadio III¹⁹.

Sin embargo, este tratamiento precisa una curva de aprendizaje prolongada, así como la necesidad de un equipo multidisciplinario con suficiente práctica en su realización¹⁶.

De cualquier forma, y a la espera de que estos resultados se puedan confirmar en estudios más amplios, este grupo recomienda el uso de HIPEC en estudios clínicos y no como tratamiento estándar. Además, se recomienda aplicar este procedimiento en centros especializados y por personal altamente cualificado.

Quimioterapia en dosis densas

Para mejorar la eficacia del paclitaxel se ha valorado su uso en dosis densas en COE en distintos estudios, como el estudio japonés JGOG 3016, que comparó la eficacia del tratamiento de primera línea con carboplatino cada 3 semanas y paclitaxel semanal (dosis densa) frente a carboplatino/paclitaxel cada 3 semanas en 631 mujeres con cáncer de ovario en estadio II-IV que fueron seguidas durante 76.8 meses²⁰. La mediana de SLP fue mayor en el grupo tratado con esquema de dosis densa que en el tratado con el esquema tradicional (28.2 frente a 17.5 meses; $p = 0.0037$), y también lo fue la SG (100.5 meses frente a 62.2 meses; $p = 0.039$). Sin embargo, en este estudio se observó un mayor índice de toxicidad hematológica que obligó a suspender el tratamiento en muchas pacientes lo que si demostró fue mayor tolerabilidad en cuanto a menor neuropatía y fatiga.

Otro estudio realizado con este régimen fue el MITO-7²¹, que incluyó 810 pacientes con cáncer de ovario en estadios IC-IV tratadas con el régimen estándar de carboplatino/paclitaxel cada 3 semanas

o con un régimen de dosis densa (carboplatino AUC2/paclitaxel 60 mg/m² semanal). Después de un seguimiento medio de 22.3 meses, no se observaron diferencias significativas en la SLP entre ambos grupos (17.3 meses en el grupo de tratamiento cada 3 semanas frente a 18.3 meses en el grupo de tratamiento semanal; $p = 0.66$), aunque sí hubo una menor incidencia de efectos adversos en el grupo tratado con dosis densa²¹.

El estudio GOG 262 utilizó el régimen de dosis densas comparado con el régimen cada 3 semanas, pero las pacientes fueron estratificadas en función de la administración o no de bevacizumab²². Se incluyeron 692 mujeres, de las cuales el 84% recibieron bevacizumab. De nuevo, el tratamiento con dosis densa no representó una mayor SLP, pero en el grupo de pacientes que no recibió bevacizumab sí se observó una mayor SLP (3.9 meses más larga) si estaban en tratamiento con paclitaxel semanal en comparación con la administración cada 3 semanas²². Las pacientes tratadas con paclitaxel semanal presentaron más efectos adversos de grado 3-4 que las que recibieron el régimen cada 3 semanas.

Un metaanálisis de estudios clínicos en los que se utilizó el régimen de dosis densa de paclitaxel/carboplatino comparado con el régimen estándar, y que incluyó cuatro estudios que en global incluían 3698 pacientes, no observó beneficio significativo en la SLP²³.

En función de estos resultados, recomendamos el tratamiento con dosis densas cuando la intención es mejorar la tolerancia a la quimioterapia en cuanto a neuropatía y fatiga.

Las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) del año 2021 recomiendan paclitaxel semanal en pacientes de mayor edad que no toleran la combinación de carboplatino más paclitaxel trisemanal.

Quimioterapia neoadyuvante

Casi el 75% de los cánceres de ovario se diagnostican en estadios avanzados (IIIC-IV de la clasificación de la FIGO)²⁴. La evidencia indica que la cirugía citorreductora primaria seguida de quimioterapia con carboplatino/paclitaxel produce un aumento de la SLP y de la SG. Por eso, antes de iniciar el tratamiento, las pacientes con COE en estadios IIIC-IV deberán ser cuidadosamente evaluadas por un equipo multidisciplinario para determinar si son candidatas a cirugía citorreductora primaria^{11,24}. La resección completa del tumor es el factor pronóstico principal para la

cirugía de la citorreductora inicial y es el principal objetivo del tratamiento^{4,11}. Sin embargo, en algunas pacientes, por su estado funcional o por la poca seguridad en alcanzar la necesaria citorreducción, se deberá plantear otra estrategia terapéutica, como tres o más ciclos de neoadyuvancia seguidos de citorreducción de intervalo y quimioterapia adyuvante^{24,25}.

El estudio de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), realizado con 670 pacientes con COE en estadio IIIC o IV o con carcinoma peritoneal primario, no observó diferencias en la SLP ni en la SG entre la citorreducción primaria y la neoadyuvancia basada en platino con tres ciclos preoperatorios y tres ciclos poscirugía, pero las complicaciones posoperatorias fueron menores con la neoadyuvancia²⁶. Un análisis secundario de este estudio observó que las pacientes en estadio IIIC y tumores metastásicos menos extensos (45 mm) presentaban mayor supervivencia con citorreducción primaria, mientras que las pacientes en estadio IV y tumores metastásicos más extensos (45 mm) tenían mayor supervivencia con neoadyuvancia²⁷.

Por otra parte, el estudio de fase III de no inferioridad CHORUS²⁸, realizado con pacientes con COE en estadio III o IV, también comparó la neoadyuvancia (tres ciclos de quimioterapia con carboplatino/paclitaxel seguidos de cirugía y tres ciclos más de quimioterapia) con el tratamiento estándar (citorreducción primaria seguida de seis ciclos de quimioterapia con carboplatino/paclitaxel), y confirmó los resultados observados en estudios previos en el sentido de que la supervivencia con quimioterapia inicial no era inferior que la observada con cirugía primaria²⁸.

El estudio JGOG0602 comparó la cirugía de citorreducción inicial seguida de ocho ciclos de quimioterapia con cuatro ciclos de neoadyuvancia seguidos de citorreducción de intervalo y cuatro ciclos de quimioterapia²⁷. En este estudio se demostró que la neoadyuvancia es menos invasiva que el tratamiento estándar, ya que las pacientes tratadas con neoadyuvancia necesitaron menos cirugía y menor tiempo total para la intervención, así como menos resección de órganos abdominales que las pacientes tratadas de forma estándar²⁹.

Un análisis de los datos conjuntos de las 1220 pacientes incluidas en los estudios CHORUS y EORTC, seguidas durante 7.6 años, confirmó que la SG era muy similar con ambos tratamientos, aunque indicó una mayor supervivencia en las mujeres con estadio IV tratadas con neoadyuvancia³⁰.

Con estos resultados, se recomienda la quimioterapia neoadyuvante cuando existen criterios de irresecabilidad, además de comorbilidades.

En caso de aplicarse este tratamiento, la quimioterapia será de tres ciclos de carboplatino/paclitaxel antes de la cirugía y tres ciclos después de la cirugía.

Tratamiento de mantenimiento

Antiangiogénicos

La angiogénesis es el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes y la representa un proceso básico en el crecimiento y la metástasis de los tumores sólidos, incluyendo el COE³¹.

El VEGF es un inductor muy potente de la angiogénesis, siendo además un importante factor antiapoptótico³¹. En la actualidad se dispone de fármacos antiangiogénicos que han demostrado su eficacia en el manejo del COE. Uno de ellos es el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al VEGF. En el año 2011 se publicaron dos estudios de fase III realizados con bevacizumab en pacientes con COE, el estudio GOG-0218³² y el estudio ICON-7³³, que demostraron un aumento significativo de la SLP al añadir este fármaco a la quimioterapia adyuvante estándar compuesta por carboplatino/paclitaxel.

El estudio GOG 0218³² valoró la eficacia y la seguridad de la quimioterapia estándar con o sin bevacizumab en pacientes con COE en estadio III o IV y enfermedad medible después de la cirugía citorreductora. Se incluyeron 1873 pacientes que fueron aleatorizadas en tres grupos: un grupo que se trató con terapia estándar (carboplatino AUC6/paclitaxel 175 mg/m²) durante seis ciclos más placebo durante 22 ciclos (grupo control); un grupo con bevacizumab inicial, al que se administró carboplatino + bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días del ciclo 2 al ciclo 6, más placebo de los ciclos 7 a 22; y un grupo con bevacizumab de mantenimiento al que se administró carboplatino/bevacizumab más bevacizumab hasta los 22 ciclos. Se realizó una modificación del protocolo de forma que inicialmente se excluyeron las pacientes con citorreducción óptima (enfermedad residual < 1 cm) y se modificó para incluir pacientes con cualquier tipo de enfermedad residual macroscópica. La mediana de seguimiento fue de 17.4 meses. La mediana de SLP fue de 10.3 meses en el grupo control, 11.2 meses en el grupo con bevacizumab inicial y 14.4 meses en el grupo con bevacizumab de mantenimiento. La SLP en el grupo de bevacizumab de mantenimiento fue más prolongada

(3.8 meses) que en el grupo control (14.1 frente a 10.3 meses; $p < 0.001$). Análisis posteriores de este estudio mostraron una mejoría de la SLP calculada únicamente con los criterios de progresión radiológica RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), de forma que el grupo con bevacizumab de mantenimiento presentó una SLP de 18.2 meses y el grupo control de 12 meses, lo que representa un beneficio de supervivencia de 6.2 meses³⁴. En el análisis final del estudio³⁵ no se observaron diferencias en la SG entre los tres grupos de tratamiento.

El estudio ICON-7³² fue un estudio abierto que incluyó 1528 pacientes con COE en estadios iniciales de alto riesgo o enfermedad avanzada. Las pacientes fueron aleatorizadas a dos grupos de tratamiento: un grupo recibió carboplatino AUC6/paclitaxel 175 mg/m² durante seis ciclos y el otro grupo la misma combinación añadiendo bevacizumab 7.5 mg/kg intravenoso los ciclos 2 a 6, seguido de mantenimiento con bevacizumab cada 3 semanas hasta un total de 17 ciclos. Después de un seguimiento de 19.4 meses, la mediana de SLP mejoró en 2 meses en el grupo de bevacizumab en comparación con el grupo control (19.0 frente a 17.3 meses; $p = 0.004$). Además, la SLP en las pacientes de alto riesgo fue de 15.9 meses frente a 10.5 meses a favor del tratamiento con bevacizumab ($p < 0.001$).

En ambos estudios se demostró también la seguridad del bevacizumab, de manera que los efectos adversos más frecuentes observados con el tratamiento fueron hipertensión, proteinuria y epistaxis. Con bevacizumab también se han descrito perforación gastrointestinal, problemas de cicatrización y episodios de tromboembolia especialmente en mujeres multitratadas³⁶.

Se debe tener presente que entre ambos estudios existen ciertas diferencias relacionadas con la dosis de bevacizumab, la duración de la fase de mantenimiento y las características de las pacientes. Sin embargo, en los dos mejoró la SLP con bevacizumab. Las pacientes de alto riesgo (estadio III con citorreducción subóptima y estadio IV) también presentaron una mayor SG.

Con estos resultados, recomendamos, en pacientes con estadios avanzados y enfermedad residual macroscópica, el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia seguido de mantenimiento con bevacizumab.

Inhibidores de la PARP

Los inhibidores de la enzima PARP han demostrado su eficacia en el tratamiento del cáncer de ovario y

han sido aprobados tanto por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos como por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de este cáncer³⁷. El primero de ellos en ser aprobado de esta neoplasia fue el olaparib como tratamiento de mantenimiento para pacientes con cáncer de ovario con mutación BCRA que presentan respuesta parcial o completa después de la quimioterapia basada en platino³⁸. Sin embargo, se han realizado estudios en los que se ha probado la eficacia del olaparib en mantenimiento.

El estudio SOLO 1³⁹ se realizó para valorar la eficacia del olaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de ovario, ya que previamente se había constatado su eficacia en el cáncer de ovario recurrente. En este estudio comparativo con placebo se incluyeron pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado, variedad endometriode tipo endometriode o en estadios III-IV, y que además eran portadoras de la mutación BCRA1 o BCRA2. Las pacientes debían haber presentado respuesta completa o parcial después de la quimioterapia de primera línea con platino. Tras un seguimiento medio de 41 meses, el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte fue un 70% menor en las pacientes tratadas con olaparib en tabletas (400 mg dos veces al día) que en las tratadas con placebo (*hazard ratio [HR]* para progresión o muerte: 0.30; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.23-0.41; $p < 0.001$)³⁹. La SLP con olaparib en mantenimiento en el estudio SOLO 1 fue muy superior a la observada en el estudio SOLO 2 (en el que se administró a pacientes en recurrencia), lo que parece indicar que es mejor el tratamiento de primera línea con olaparib en pacientes con mutación BCRA que en líneas posteriores³⁷.

El estudio de fase III PAOLA 1 valoró el efecto de combinar olaparib con bevacizumab en mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario de alto grado que habían presentado respuesta a un tratamiento de primera línea con quimioterapia más bevacizumab, independientemente del estado BCRA⁴⁰. Se incluyeron 806 pacientes que fueron aleatorizadas en proporción 2:1 para recibir olaparib tabletas (300 mg dos veces al día) o placebo hasta un máximo de 24 meses. Todas las pacientes recibieron bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas hasta los 15 meses. Después de un seguimiento medio de 22.9 meses, la mediana de SLP fue de 22.1 meses con olaparib + bevacizumab y de 16.6 meses con bevacizumab + placebo ($p < 0.0001$), lo que representa un beneficio de 4.5

meses. Este beneficio también se observó en las pacientes con déficit de recombinación homóloga independientemente del estado BCRA⁴⁰.

La evidencia sustenta el uso de olaparib como mantenimiento en pacientes con mutación BRCA 1/2 en primera línea de tratamiento.

Recurrencia

Recurrencia de cáncer de ovario sensible a platino

QUIMIOTERAPIA

Aunque existen distintas opciones de tratamiento del cáncer de ovario, se sigue observando que hasta el 80% de las pacientes presentan una recurrencia en 18 meses y es importante determinar el intervalo libre de tratamiento con platino, ya que esto influirá en el pronóstico y en la supervivencia⁴¹. De hecho, la elección de la quimioterapia después de la recurrencia vendrá determinada por el intervalo entre la finalización de la última línea de platino administrada y el momento de la recurrencia, que es lo que se conoce como intervalo libre de platino (ILP) o intervalo libre de tratamiento⁴¹.

La quimioterapia basada en platino sigue siendo la principal opción para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente que recurre después de 6 meses desde la finalización del tratamiento primario⁴¹. Se calcula que el 30% de las pacientes con ILP entre 5 y 12 meses responderá al tratamiento con platinos, mientras que si el ILP es superior a 24 meses la respuesta se observará en el 60-70% de las pacientes⁴². El objetivo del tratamiento debe ser mejorar la sintomatología, aumentar la calidad de vida y prolongar la supervivencia^{42,43}.

El estudio ICON 4 comparó el uso de un agente único de platino (principalmente carboplatino) con la combinación de este más paclitaxel en 802 pacientes que habían recurrido, y observó, después de 42 meses de seguimiento, una mayor SLP en las pacientes tratadas con el doblete, con una diferencia a los 2 años del 7% en favor del paclitaxel y una mediana de supervivencia de 5 meses⁴⁴.

El estudio de fase III de no inferioridad CALYPSO comparó el uso de doxorubicina liposomal/carboplatino con el de carboplatino/paclitaxel⁴⁵. El estudio incluyó 976 pacientes que fueron seguidas durante 22 meses

y encontró que con la combinación de doxorubicina se lograba una mayor SLP que con la de paclitaxel (11.3 meses frente a 9.4 meses; p = 0.005). En ambos grupos se observó una incidencia parecida de toxicidad hematológica.

Las combinaciones habituales de platino son similares en cuanto a eficacia⁴².

En pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible a platino recomendamos el uso de un doblete de platino, bien sea carboplatino/paclitaxel o carboplatino/doxorubicina.

ANTIANGIÓGENICOS

El bevacizumab se ha estudiado en la recurrencia de tumores sensibles a platino en combinación con quimioterapia con carboplatino y gemcitabina, comparado con carboplatino/gemcitabina, en el estudio OCEANS⁴⁷. Se observó una mayor SLP cuando se añadía bevacizumab (12.4 frente a 7.4 meses; p < 0.0001), y el índice de respuesta objetiva también fue mayor (78.5%) en el grupo al que se añadió bevacizumab que en el grupo control sin bevacizumab (57.4%) (p < 0.001).

En el estudio GOG 0213 se incluyeron 674 pacientes que fueron aleatorizadas para recibir quimioterapia estándar o la misma quimioterapia más bevacizumab cada 3 semanas y continuar con mantenimiento con bevacizumab cada 3 semanas hasta la progresión o una toxicidad inaceptable. Después de una mediana de seguimiento de 49.6 meses, la mediana de SG fue de 42.2 meses en el grupo al que se añadió bevacizumab y de 37.3 meses en el grupo control (p = 0.056)⁴⁸.

El estudio MITO 16b de fase III valoró el bevacizumab con o sin quimioterapia en segunda línea de tratamiento en 405 pacientes con enfermedad recurrente después de una primera línea con bevacizumab/quimioterapia, y halló una SLP de 11.8 meses con bevacizumab frente a 8.8 meses sin bevacizumab (p < 0.001) y una SG de 26.7 meses frente a 27.1 meses, respectivamente, aunque esta diferencia no es significativa⁴⁹.

Se recomienda añadir bevacizumab a la quimioterapia estándar en pacientes con enfermedad recurrente.

INHIBIDORES DE LA PARP

Un estudio de fase II utilizó olaparib 400 mg en cápsulas dos veces al día en mantenimiento contra a

placebo, en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible a platino, y halló una mayor SLP en las mujeres tratadas con olaparib (8.4 contra a 4.8 meses; HR: 0.35; IC 95%: 0.25-0.49; p > 0.001)⁵⁰. En este estudio se analizó también la eficacia de olaparib en función del estado mutacional BCRA, e igualmente se observó una SLP más prolongada en las pacientes con mutación BCRA tratadas con olaparib (11.2 meses) que en las que recibieron placebo (4.3 meses) (p < 0.0001)⁵¹. De igual forma, aunque con diferencias menores, también se observó una mayor SLP en las mujeres con BCRA *wild-type* (7.4 frente a 5.5 meses; p = 0.0075)⁵¹. Posteriormente, en un análisis realizado después de más de 5 años de seguimiento, se halló una mayor SG en las pacientes tratadas con olaparib, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística⁵.

El estudio de fase III SOLO 2 valoró la eficacia del olaparib en tabletas en pacientes con mutación BCRA1 o BCRA2. Se incluyeron 295 mujeres con cáncer de ovario recurrente sensible al platino que habían recibido dos o más líneas de tratamiento con platino. El objetivo primario del estudio fue la SLP valorada por el investigador, y se observó que era mayor en las pacientes tratadas con olaparib (19.1 frente a 5.5 meses; p < 0.0001)⁵².

Se ha publicado un estudio retrospectivo realizado en México en pacientes con mutación BCRA1 o BCRA2 tratadas con olaparib⁵³. Se trata de un estudio con 19 mujeres, de las cuales el 79% presentaban mutación BCRA1. Los resultados indican una SLP de 12 meses en las pacientes tratadas con olaparib. Cuando se utilizó olaparib de mantenimiento después de la segunda y la tercera línea, la SLP fue de 15 meses, mientras que en cuarta línea o posterior fue de 8.3 meses. Además, las pacientes con mutación fundadora presentaron mejores respuestas. Este estudio refuerza los resultados del estudio SOLO 1, ya que el olaparib presenta más beneficios en la SLP cuando se utiliza como mantenimiento después de la primera y la segunda recaída⁵³.

El rucaparib es otro de los inhibidores de la PARP disponibles aprobado para el tratamiento del cáncer de ovario en pacientes con mutación BCRA que hayan recibido como mínimo dos líneas previas de tratamiento⁵⁴. El estudio ARIEL 3 valoró la eficacia y seguridad del rucaparib en pacientes con cáncer de ovario de alto grado sensible a platino que había recidivado después de al menos dos líneas de quimioterapia con platino⁵⁵. La mediana de SLP fue mayor en las pacientes con mutación BCRA tratadas con

rucaparib que en las que recibieron placebo (16.6 frente a 5.4 meses; p < 0.0001).

El niraparib se valoró en el estudio de fase III NOVA, en el que 553 pacientes fueron categorizadas en función de presentar o no mutación germinal BCRA. Con niraparib se observó una SLP más prolongada que con placebo, tanto en las pacientes con mutación BCRA (21 frente a 5.5 meses) como en aquellas con mutación BCRA *wild type* pero con déficit de recombinación homóloga (12.9 frente a 3.8 meses) y en el global de la cohorte de pacientes con mutación BCRA *wild type* (9.3 frente a 3.3 meses), con p < 0.0001 en los tres grupos de pacientes⁵⁶.

El grupo recomienda el uso de inhibidores de la enzima PARP como terapia de mantenimiento después de la primera, segunda o tercera línea en pacientes con cáncer de ovario que responde a platinos considerando el estado de la mutación BRCA1/2 germinal o somática así como si se cuenta con el análisis de la deficiencia de la recombinación homologa independientemente de si presentan o no mutación BCRA.

Recurrencia de cáncer de ovario resistente a platino

La resistencia primaria a platino es un problema intrínseco al tumor que aparece durante la primera línea de tratamiento y produce la progresión de la enfermedad durante o inmediatamente después del tratamiento⁹. Se entiende por resistencia secundaria el problema adquirido que aparece después de una respuesta inicial al tratamiento con platino⁹.

QUIMIOTERAPIA

En el cáncer de ovario resistente a platino, la quimioterapia estándar es con un solo agente. Uno de los más eficaces es el paclitaxel, como se demostró en un estudio prospectivo de fase III que valoró la administración de paclitaxel semanal frente a paclitaxel cada 3 semanas en 55 pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino⁵⁷. En el estudio se observó que, después de 24 meses de seguimiento, en comparación con la administración cada 3 semanas, la administración semanal lograba unas mayores SLP (7 contra a 4.5 meses; p = 0.02) y SG (16 contra a 11.9 meses).

En las pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino se recomienda el uso de un solo agente quimioterápico, como el paclitaxel.

Un metaanálisis que incluyó cuatro estudios realizados con olaparib en mantenimiento en cáncer de ovario sensible a platino en pacientes con mutación BCRA, con un total de 567 pacientes, constató que el olaparib prolonga de manera significativa la SLP en comparación con otras intervenciones (HR: 0.31; IC 95%: 0.15-0.62), y mejora ligeramente la SG (HR: 0.75; IC 95%: 0.56-0.99)⁴⁶. Además, los efectos secundarios del olaparib son principalmente de grado 1-2 e incluyen anemia, fatiga, vómitos, diarrea y náuseas⁴⁶.

ANTIANGIOGÉNICOS

El estudio AURELIA⁵⁸ valoró la combinación de bevacizumab con quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino. Incluyó 361 pacientes que recibieron quimioterapia sola (paclitaxel semanal, topotecán semanal o doxorubicina pegilada cada 4 semanas) o bevacizumab cada 2 semanas. Este estudio demostró una mayor SLP con bevacizumab (6.7 meses) que con quimioterapia sola (3.4 meses), y también una mayor SG (16.6 frente a 13.3 meses). Se observó una mayor incidencia de hipertensión y de proteinuria grado 2 en las pacientes tratadas con bevacizumab.

Se recomienda el uso de bevacizumab, añadido a la quimioterapia con paclitaxel, topotecán o doxorubicina pegilada, en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible a platino.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA PARP

Hasta el momento actual no existen biomarcadores predictivos validados que se puedan utilizar en la clínica para determinar la probabilidad de presentar resistencia a platino¹¹.

Admitiendo a pesar de las mejorías observadas con el tratamiento con bevacizumab añadido a la quimioterapia en la enfermedad resistente a platino, existen otras estrategias para el tratamiento de esta enfermedad, incluyendo el uso de inhibidores de la enzima PARP y la inmunoterapia¹³.

En un estudio de fase II en el que se utilizó olaparib en monoterapia en pacientes con cáncer avanzado y con mutación BCRA1 o BCRA2 se incluyeron también pacientes con cáncer resistente a platino⁵⁹. Se

observó un índice de respuesta al tumor del 31.1% en las pacientes con cáncer de ovario y el 40% de las pacientes presentaron enfermedad estable al menos 8 semanas.

En un análisis de dos estudios realizados con rucaparib en pacientes con cáncer de ovario de alto grado con mutación BCRA1 o BCRA2 y que habían recibido previamente al menos dos líneas de quimioterapia y eran sensibles, resistentes o refractarias a platino, se observó un índice de respuesta global del 66%, el 25% y el 0%, respectivamente⁶⁰.

El estudio de fase II QUADRA con niraparib en monoterapia incluyó 463 pacientes con cáncer de ovario recurrente tratadas con tres o más líneas previas de quimioterapia, y de estas, el 33% presentaban resistencia a platino y el 35% eran refractarias⁶¹. En el momento de presentar los resultados del estudio, el 38% de las 47 pacientes analizadas para eficacia habían alcanzado un índice de respuesta global según los criterios RECIST.

Dados los escasos resultados existentes sobre el uso de inhibidores de la PARP en pacientes con recurrencia de cáncer de ovario resistente a platino, no podemos recomendar su uso generalizado.

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia puede representar una nueva forma de tratamiento del COE recurrente. Se han realizado distintos estudios para valorar esta terapia en el cáncer de ovario resistente a platino.

El nivolumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD1, en un estudio de fase II⁶² fue evaluado en 20 pacientes con cáncer de ovario resistente a platino. El fármaco se administró hasta seis ciclos o hasta la progresión de la enfermedad. Los resultados indicaron un índice de control de la enfermedad en el 45% de las pacientes. La mediana de SLP fue de 3.5 meses y la de SG fue de 20 meses.

El estudio JAVELIN Ovarian PARP 100, de fase III, que evaluó la eficacia y la seguridad del avelumab combinado con carboplatino/paclitaxel seguido de mantenimiento con avelumab combinado con un inhibidor de la PARP (talazoparib), se interrumpió prematuramente debido a la observación de ausencia de beneficio⁶³.

Ante la ausencia de datos, no se recomienda la inmunoterapia en pacientes con cáncer de ovario resistente a platino en recurrencia.

La inmunoterapia aún no tiene un papel definido en el cáncer de ovario.

Bibliografía

1. Ovarian Cancer V.1.2021. NCCN Guidelines. [Internet]. 2020 Sep. [cited 2021 May 22]; Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManager?fileManagerId=11868>
2. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020;371:m3773.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144:1941-53.
4. Gourley C, Bookman MA. Evolving concepts in the management of newly diagnosed epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:2386-97.
5. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1579-89.
6. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD004706.
7. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (postsurgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12): CD004706.
8. Collinson F, Qian W, Fossati R, Lissoni A, Williams C, Parmar M, et al. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:1165-71.
9. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulos C, González-Martín A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 (Suppl 6):vi24-32.
10. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2010;116:301-6.
11. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al.; ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30:672-705.
12. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):6-11.
13. Cannistra SA, Pujade-Lauraine E. Progress and promise in treating gynecologic cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37:2383-5.
14. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, Di Silvestro PA, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: an NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2019;37:1380-90.
15. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:34-43.
16. Salcedo Hernández RM. Quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica en el cáncer de ovario. *Gac Mex Oncol (GAMO)*. 2018;(Suppl 2):29-30.
17. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:230-40.
18. Vermorken JB, van Dam P, Brand A. HIPEC in advanced epithelial ovarian cancer: why is there controversy? *Curr Opin Oncol*. 2020;32:451-8.
19. Koole SN, Kieffer JM, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RH, et al. Health-related quality of life after interval cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with stage III ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47:101-7.
20. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al.; Japanese Gynecologic Oncology Group. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JCOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1020-6.
21. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-7); Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO); Mario Negri Gynecologic Oncology (MaNGO); European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-OV-10); Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Investigators. 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*. 2014;15:396-405.
22. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016;374:738-48.
23. Marchetti C, De Felice F, Di Pinto A, D'Oría O, Aleksa N, Musella A, et al. Dose-dense weekly chemotherapy in advanced ovarian cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;125:30-4.
24. Wright AA, Bohike K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:3460-73.
25. Moschetta M, Boussios S, Rassy E, Samartzis EP, Funingana G, Uccello M. Neoadjuvant treatment for newly diagnosed advanced ovarian cancer: where do we stand and where are we going? *Ann Transl Med*. 2020;8:1710.
26. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:943-53.
27. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, Vergote I, Kenter GG, Mol BW, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013;49:3191-201.
28. 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;386:249-57.
29. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al.; Japan Clinical Oncology Group. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer*. 2016;64:22-31.
30. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al.; EORTC; MRC CHORUS Study Investigators. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol*. 2018;19:1680-7.
31. Bamberger ES, Perrett CW. Angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Mol Pathol*. 2002;55:348-59.
32. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al.; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2473-83.
33. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al.; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2484-96.
34. Burger RA, Brady MF, Rhee J, Sovak MA, Kong G, Nguyen HP, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131:21-6.
35. Burger RA, Enserro D, Tewari KS, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, et al. Final overall survival (OS) analysis of an international randomized trial evaluating bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced ovarian cancer: A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol*. 2018;36 (Suppl 15):5517.
36. Zhou M, Yu P, Qu X, Liu Y, Zhang J. Phase III trials of standard chemotherapy with or without bevacizumab for ovarian cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e81858.
37. Jiang X, Li W, Li X, Bai H, Zhang Z. Current status and future prospects of PARP inhibitor clinical trials in ovarian cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4371-90.
38. Olaparib. Ficha técnica. (Acceso marzo 2021). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_es.pdf
39. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2495-505.
40. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Péröl D, González-Martín A, Berger R, et al.; PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2416-28.
41. Luvero D, Plotti F, Aloisia A, Montera R, Terranova C, De Cicco Nardone C, et al. Ovarian cancer relapse: from the latest scientific evidence to the best practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;140:28-38.
42. Boubaker S, Pujade-Lauraine E, Cannistra SA. Advances in the management of platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:2424-36.
43. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:280-304.

44. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristoffersen GB, et al.; ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003;361:2099-106.
45. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28:3323-9.
46. Ma J, Deng H, Li J, Hu S, Yang Y, Liu S, et al. Efficacy and safety of olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive ovarian cancer patients with BRCA mutations: a meta-analysis on randomized controlled trials. *Cancer Manag Res.* 2019;11:3061-78.
47. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2039-45.
48. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:779-91.
49. Pignata S, Lorusso D, Joly F, Gallo C, Colombo N, Sessa C, et al. Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: the randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17. *J Clin Oncol.* 2018;36 (Suppl 15):5506.
50. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1382-92.
51. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive-relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:852-61.
52. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al.; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1274-84.
53. Gallardo-Rincón D, Alamilla-García G, Montes-Servin E, Morales-Vázquez F, Cano-Blanco C, Coronel Martínez J, et al. Experiencia con el uso de olaparib en pacientes con cáncer de ovario. *Gac Med Mex.* 2019;155:585-9.
54. Loizzi V, Ranieri G, Laforgia M, Gadaleta CD, Gargano G, Kardhashi A, et al. PARP inhibitors and epithelial ovarian cancer: molecular mechanisms, clinical development and future prospective. *Oncol Lett.* 2020;20:90.
55. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al.; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:1949-61.
56. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Maher S, Redondo A, et al.; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:2154-64.
57. Osman MA, Elkady MS, Nasr KE. Weekly paclitaxel versus three-weekly paclitaxel in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian and peritoneal cancers: a phase iii study. *Clin Med Insights Oncol.* 2016;10:35-41.
58. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1302-8.
59. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2015;33:244-50.
60. Oza AM, Tinker AV, Oaknin A, Shapira-Frommer R, McNeish IA, Swisher EM, et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. *Gynecol Oncol.* 2017;147:267-75.
61. Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRINA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:636-48.
62. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:4015-22.
63. Merck and Pfizer announce discontinuation of phase III JAVELIN ovarian PARP 100 trial in previously untreated advanced ovarian cancer. (Accesso marzo 2021). Disponible en: <https://www.merckgroup.com/en/news/javelin-ovarian-parp-19-03-2019.html>