

Guía OncoSur de
Cáncer de **OVARIO**

Guía OncoSur de Cáncer de **OVARIO**

Fundación
OncoSur



<https://ediciones.grupoaran.com/upload/books/guia-oncosur-cancer-ovario/guia-oncosur-cancer-ovario.pdf>

Ver/descargar guía



<http://www.oncosur.org>
e-mail: info@oncosur.org
Teléfono: 91 560 82 27

© Copyright 2023. Fundación OncoSur.
© Copyright 2023. Arán Ediciones, S.L.



Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid
e-mail: libros@grupoaran.com
<http://www.grupoaran.com>

Reservados todos los derechos.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de este libro, que recae exclusivamente en los autores.

ISBN: 978-84-19381-42-2

PARTICIPANTES

Coordinadores de la guía

Dra. Marta Hernández García

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario del Tajo. Aranjuez, Madrid

Dr. Luis Manso Sánchez

Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Autores

Dra. Carmen Álvarez Conejo

Unidad de Ginecología Oncológica y Endoscopia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Elsa Bernal Hertfelder

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

Dra. Coralía Bueno Muño

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

Dra. Julia Calzas Rodríguez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Dr. Óscar Caso Maestro

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Alfonso Cortés Salgado

Sección de Mama y Tumores Ginecológicos. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dr. Alejandro Gallego Martínez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dra. Anhara García Valverde

Unidad de Psicooncología. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Blanca Gil-Ibáñez

Unidad de Ginecología Oncológica y Endoscopia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Gloria González Tristante

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Eva María Guerra Alía

Sección de Mama y Tumores Ginecológicos. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dra. Susana Hernando Polo

Unidad de Oncología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

Dra. Laura Lema Roso

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Gregorio López González

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Ainhoa Madariaga Urrutia

Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Luis Manso Sánchez

Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Aránzazu Manzano Fernández

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Dr. Mario Martínez López

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Almudena Narváez Arróspide

Unidad de Psicooncología. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Cristina Pernaut Sánchez

Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Dr. Andrés Redondo Sánchez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dra. María de los Reyes Oliver Pérez

Unidad de Ginecología Oncológica y Endoscopia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Rodrigo Sánchez-Bayona

Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. José Miguel Seoane Ruiz

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Álvaro Tejerizo García

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Elena Vida Navas

Sección de Mama y Tumores Ginecológicos. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Presidente de la Fundación OncoSur

Dr. Luis Gonzaga Paz-Ares Rodríguez

Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Coordinadora de Docencia de la Fundación OncoSur

Dra. Lara Iglesias Docampo

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Coordinador Científico de las guías OncoSur

Dr. Santiago Ponce Aix

Servicio de Oncología Médica. Instituto Gustave Roussy. Villejuif, Francia

Directora Técnica de las guías OncoSur

Dña. María Eugenia López Muñoz

Licenciada en Sociología y en Ciencias del Trabajo. Fundación OncoSur. Madrid

ÍNDICE

1. Cáncer de ovario, epidemiología, etiología, factores de riesgo e histología.....	9
Introducción y epidemiología.....	9
Etiología y factores de riesgo.....	10
Histología	10
2. Cáncer de ovario y biomarcadores.....	13
Introducción.....	13
Mutaciones en <i>BRCA</i> y deficiencia en la recombinación homóloga.....	13
Otros biomarcadores en cáncer epitelial de ovario.....	15
Recomendaciones.....	16
Aspectos prácticos	16
3. Diagnóstico y estadificación. Manifestaciones clínicas	19
Diagnóstico y estadificación	19
Manifestaciones clínicas	21
Recomendaciones.....	22
4. Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario	23
Introducción	23
Cáncer de ovario inicial.....	23
Cáncer de ovario avanzado	24
Recomendaciones.....	26
5. Estadios precoces y tumores <i>borderline</i> : tratamiento adyuvante	27
Introducción.....	27
Indicaciones de la quimioterapia adyuvante	28
Duración de la quimioterapia.....	29
Recomendaciones / aspectos prácticos.....	30
Puntos clave.....	30

6. Cáncer de ovario avanzado. Tratamiento de primera línea	31
Tratamiento neoadyuvante del cáncer de ovario	31
Introducción.....	31
Evidencia científica del tratamiento neoadyuvante en cáncer de ovario avanzado (IIIC-IV).....	31
Terapias diana.....	33
Ventajas de la neoadyuvancia.....	33
Inconvenientes de la neoadyuvancia.....	33
Selección de pacientes candidatas a neoadyuvancia	33
Esquema de quimioterapia	34
Evaluación posquimioterapia neoadyuvante	35
Neoadyuvancia en ancianos	35
Puntos clave para recordar	35
Quimioterapia y vías de administración	36
Introducción.....	36
Vías de administración de quimioterapia.....	36
Recomendación.....	37
Mantenimiento con inhibidores de PARP	39
Introducción.....	39
Mantenimiento con inhibidores de PARP	39
Recomendaciones	42
Aspectos prácticos y puntos clave	42
Antiangiogénicos	44
Introducción.....	44
Fármacos antiangiogénicos	44
Recomendaciones y conclusiones.....	47
7. Tratamiento de la enfermedad recurrente	49
Factores a considerar	49
Introducción.....	49
Factores relacionados con la paciente	50
Factores relacionados con el tumor.....	50
Factores relacionados con el tratamiento	51
Cirugía de la recidiva	52
Introducción.....	52
Factores pronósticos.....	52
Selección de pacientes candidatas a cirugía de la recidiva	52
Resultados de la cirugía en la recidiva del cáncer de ovario	53
Recomendaciones	54
Tratamiento basado en platino	55
Introducción.....	55
Quimioterapia	55
Tratamiento de mantenimiento	55
Recomendaciones	57
Tratamiento no basado en platino	59
8. Seguimiento del cáncer de ovario	63
Introducción.....	63
Seguimiento en pacientes con carcinoma epitelial de ovario	64

Utilidad de los marcadores tumorales	64
Utilidad de las pruebas de imagen	65
Puntos clave para recordar	65
9. Otros aspectos: apoyo emocional	67
Introducción.....	67
Evaluación	68
Intervención	68
Recomendaciones / aspectos prácticos.....	68
10. Tumores germinales de ovario.....	71
Introducción.....	71
Epidemiología y tipos histológicos	71
Presentación clínica, diagnóstico y estadificación	72
Tratamiento	73
Puntos clave para recordar	75
11. Tumor del estroma ovárico y de los cordones sexuales	77
Introducción.....	77
Manifestaciones clínicas	77
Estadificación quirúrgica.....	79
Tratamiento adyuvante	80
Preservación de la fertilidad	81
Seguimiento.....	81
12. Puntos clave y algoritmo diagnóstico-terapéutico.....	83
Puntos clave.....	83
Algoritmo diagnóstico-terapéutico.....	84

1 CAPÍTULO

CÁNCER DE OVARIO, EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO E HISTOLOGÍA

Mario Martínez López

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de ovario es la segunda causa más frecuente de neoplasia maligna ginecológica en países desarrollados y la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en Estados Unidos.

A escala mundial, constituye la octava forma más común de cáncer en las mujeres. El subtipo histológico más frecuente es el carcinoma seroso de alto grado. Existe variación geográfica: las tasas más elevadas se dan en Norteamérica, Europa central y el este de Asia, y las más bajas, en el África subsahariana.

En la mayoría de los países donde existe información, se ha observado un descenso gradual en la incidencia de cáncer de ovario en áreas donde había una incidencia muy elevada. El descenso observado ha sido atribuido al uso extenso de anticonceptivos, los cuales tienen efecto protector contra el cáncer de ovario tras varios años de administración (1). En Estados Unidos, las tasas para las mujeres negras equivalen a alrededor de dos terceras partes de las de las mujeres blancas y las tasas para las descendientes de Asia / islas del Pacífico son similares a las de las mujeres negras.

La supervivencia por cáncer de ovario ha aumentado un 22 % durante las últimas tres décadas, en las cuales se ha logrado mejorar el conocimiento en los campos de la biología molecular, las técnicas quirúrgicas y la quimioterapia, así como la implementación de terapia antiangiogénica, que han permitido el incremento del tiempo libre de enfermedad y de la supervivencia en algunos casos. Recientemente, el uso de los inhibidores de la poli(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP) como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a la quimioterapia basada en platino está demostrando cambiar el curso de la enfermedad al tiempo que disminuye la mortalidad.

Las tasas de supervivencia relativa globales a 5 años fueron del 44 % para las mujeres caucásicas y del 36 % para las mujeres afroamericanas durante 2003-2009. Los desenlaces en las mujeres afroamericanas son peores, incluso cuando se controla para edad, estadio e histología (2).

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La mayoría de los tumores malignos del ovario (90 %) son epiteliales, mientras que los restantes son tumores de células germinales o de los cordones sexuales-estromales.

Los carcinomas de tipo seroso, células claras y endometrioides suelen aparecer sobre tejidos que normalmente están ausentes en el ovario, como la trompa de Falopio, quistes de inclusión mullerianos, endometriosis o endosalpingiosis. Existe evidencia de relación entre endometriosis y carcinoma de células claras y carcinoma endometrioide (3). El origen del carcinoma mucinoso es desconocido. Tumores no invasivos y tumores *borderline* coexisten para algunos subtipos (carcinoma endometrioide, mucinoso, etc.).

Los tumores estromales y de cordones sexuales surgen de las células precursoras del estroma gonadal, rodeando los ovocitos e incluyendo células de la granulosa, teca, Sertoli, Leydig y fibroblastos. Los tumores de células germinales son histológicamente muy heterogéneos y tienen un origen en las células germinales primitivas.

La etiología del cáncer epitelial de ovario no es del todo conocida. Existen varias hipótesis para explicar su etiopatología y una de las principales es la ovulación mantenida, dada la relación hallada entre la aparición de la enfermedad y los factores predisponentes, como son la nuliparidad, la menarquia precoz y la menopausia tardía, el síndrome de ovario poliquístico, la endometriosis, la obesidad y la enfermedad inflamatoria pélvica. A la vista de estos datos, parece que el estímulo constante de la superficie ovárica predispone a la transformación maligna de las células (4). Otros factores asociados son la edad y el consumo de tabaco (carcinomas mucinosos). Por la misma razón, actúan como factores protectores frente al cáncer de ovario el embarazo, la lactancia, el uso de anticonceptivos orales o dispositivo intrauterino (DIU) y la ligadura tubárica (1,2,5).

Se han identificado alteraciones genéticas asociadas a la susceptibilidad de padecer cáncer de ovario (carcinoma seroso de alto grado, en su mayoría), principalmente mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* (localizados en los cromosomas 17q y 13q, respectivamente), así como en otros genes relacionados, presentes en la vía de recombinación homóloga, y también en la deficiencia por mutación en células germinales de genes de reparación del ADN, asociada al síndrome de Lynch (cáncer colorrectal no asociado a poliposis y otros). Antecedentes personales o familiares de cáncer de mama también se han considerado factor de riesgo, sin embargo, la mutación de los genes *BRCA* conlleva mayor riesgo de cáncer de ovario (2).

HISTOLOGÍA

Los principales subtipos histológicos de cáncer epitelial son: carcinoma seroso de alto grado (70 %), carcinoma endometrioide (10 %), carcinoma de células claras (10 %), carcinoma seroso de bajo grado (< 5 %) y carcinoma mucinoso (3 %).

- El *carcinoma seroso de alto grado* es el tipo más frecuente de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo. Muestra susceptibilidad genética en un 15-25 %, un elevado número de copias y,

frecuentemente, mutaciones de *TP53*, *BRCA* y genes de recombinación homóloga. Es sensible a la terapia basada en platino y a inhibidores de poli(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP). La mayoría se diagnostica en estadio III o IV y tiene mal pronóstico (1) (Figura 1).

- El *carcinoma seroso de bajo grado* suele evolucionar de un tumor *borderline* y presenta bajo número de copias, activación de la vía MAP-cinasa y mutaciones de *KRAS* o *BRAF*. Se suele diagnosticar en un estadio avanzado. Estas neoplasias son biológicamente distintas al carcinoma seroso de alto grado y muestran un crecimiento lento e indolente, con escasa sensibilidad a quimioterapia basada en platino (1) (Figura 2).
- El *carcinoma endometriode* es habitualmente de bajo grado (aunque también puede ser de grado 2 o 3) y ocasionalmente muestra otro primario sincrónico (endometrio) o asociado a endometriosis. El carcinoma seromucinoso se incluye como subtipo. Presenta mutaciones en *PI3K*, *ARIDIA*, *KRAS*, *PTEN* y activación de Wnt/betacatenina. Se identifican más frecuentemente en un estadio inicial y resultan sensibles a la quimioterapia basada en platino, factores que contribuyen a un mejor pronóstico, en general, que para el carcinoma seroso. Sin embargo, el carcinoma endometriode de alto grado puede representar un subtipo de carcinoma seroso de alto grado (posibilidad de tratamiento con inhibidores de PARP) (1) (Figura 3).
- El *carcinoma de células claras* está asociado frecuentemente a endometriosis. Algunas características son las mutaciones en *ARIDIA*, la activación en las vías PI3K/AKT y RTK/RAS, así como la alteración en los genes reparadores de ADN (inestabilidad de microsátélites). Suele ser resistente a quimioterapia basada en platino. Tanto el carcinoma endometriode como el carcinoma de células claras están asociados a endometriosis y adenofibromas (1) (Figura 4).

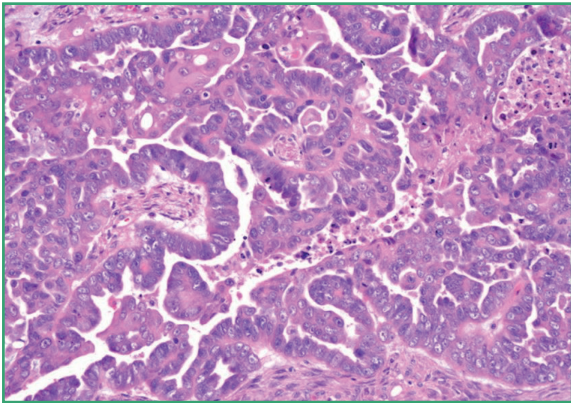


Figura 1. *Carcinoma seroso de alto grado.*

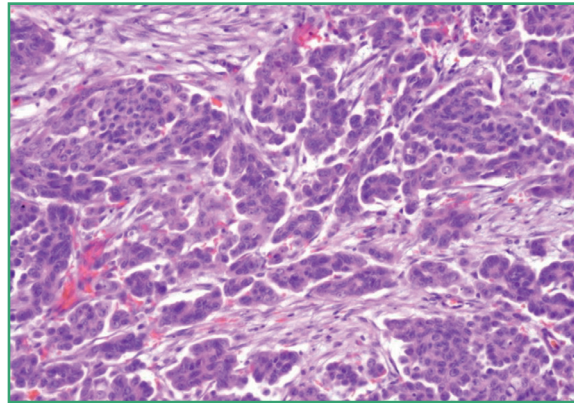


Figura 2. *Carcinoma seroso de bajo grado.*

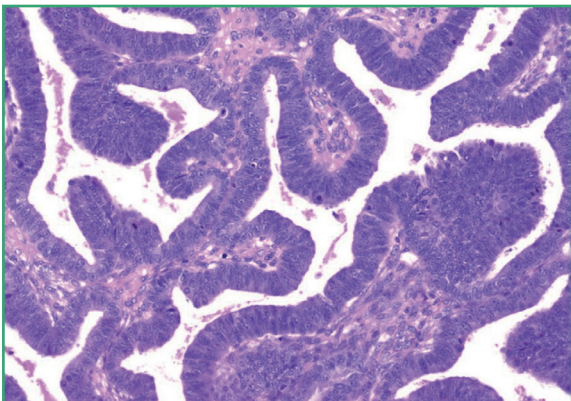


Figura 3. *Carcinoma endometriode.*

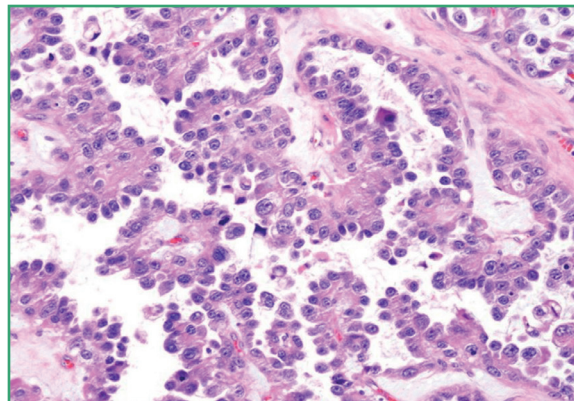


Figura 4. *Carcinoma de células claras.*

- El *carcinoma mucinoso de ovario* es infrecuente. Se suele presentar como una lesión unilateral, en estadio inicial, sin causar pseudomixoma peritoneal. Es preciso excluir un primario de otra localización (colorrectal, principalmente) y puede mostrar mutación de *KRAS* y amplificación de *HER2*. Son resistentes a quimioterapia basa en platino (Figura 5).
- Los *tumores borderline* del ovario tienen un epitelio variablemente proliferativo, con un potencial biológico distinto del cistadenoma y del carcinoma invasivo. Pueden mostrar numerosos subtipos histológicos (seroso, mucinoso, endometriode, células claras) (1) (Figura 6).

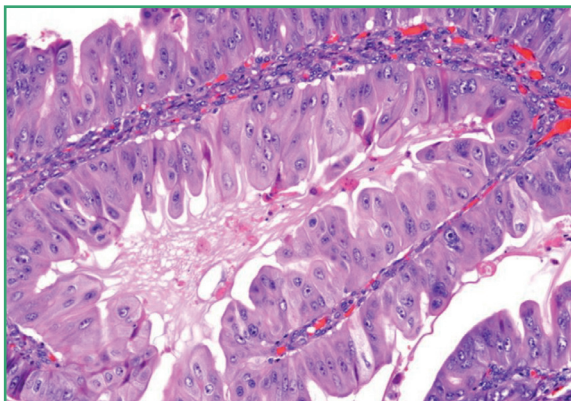


Figura 5. *Carcinoma mucinoso*.

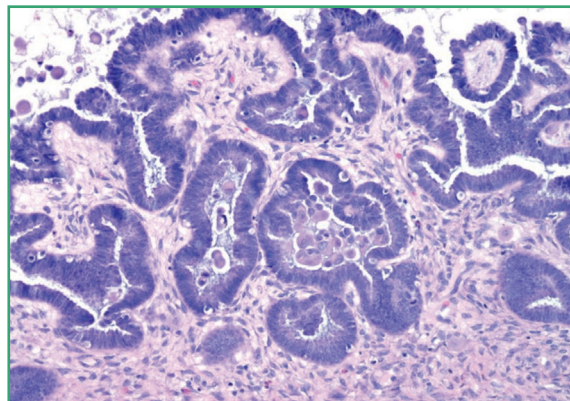


Figura 6. *Tumor seroso borderline*.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). WHO Clasiffication of Female Genital Tumours. IARC, WHO; 2020. p. 32-5.
2. Levine DA, Gaillard SL, Lin LL, Chi DS, Berchuck A, Dizon DS, et al. Manual de Oncología Ginecológica. Principios y práctica. Lippincott Williams & Wilkins; 2021. p. 393-8.
3. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, et al. Risk of gynecologic cancer according to the type of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018;131(6):1095-102.
4. Kurman RJ, ShihIe M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433-43.
5. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman and Roseberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Wolkers Kluwer; 2008. p. 674.

CAPÍTULO 2

CÁNCER DE OVARIO Y BIOMARCADORES

Aránzazu Manzano Fernández

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

En la última década hemos asistido a una revolución en el campo de la oncología médica debida a un mayor conocimiento de la biología molecular de los tumores y a la simplificación de las técnicas de secuenciación genética, con lo que se ha conseguido identificar biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta a fármacos diana en diferentes tumores sólidos. La elección de tratamientos dirigidos en base a un biomarcador ha conseguido maximizar el beneficio clínico en los pacientes. Sin embargo, en cáncer de ovario aún disponemos de pocos biomarcadores predictivos de respuesta y, aunque los existentes ofrecen un beneficio claro, se continúa trabajando para identificar nuevos biomarcadores en estas pacientes.

MUTACIONES EN *BRCA* Y DEFICIENCIA EN LA RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA

El primer biomarcador de respuesta a fármacos identificado en cáncer ginecológico ha sido la presencia de mutaciones germinales o somáticas en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes con carcinoma epitelial de ovario. Las mutaciones en estos dos genes, que se identificaron inicialmente en el contexto de cáncer familiar en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, están implicadas en la vía de la recombinación homóloga de reparación del ADN (HR, por la sigla en inglés de *homologous recombination*) y han demostrado ser un biomarcador de respuestas a fármacos inhibidores de la poli(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP). La proteína PARP está, asimismo, implicada en procesos

de reparación del ADN, por lo que en pacientes con alteraciones en las proteínas *BRCA1* o *BRCA2*, los inhibidores de PARP (iPARP) impiden una correcta reparación del ADN, induciendo apoptosis de las células tumorales por la acumulación de errores en el ADN que no se pueden reparar por las vías HR ni por la vía PARP (proceso conocido como letalidad sintética). Esto ha llevado a la aprobación de los iPARP como terapia de mantenimiento en cáncer de ovario tras respuesta parcial o completa a una terapia basada en platinos (generalmente, carboplatino en combinación con otros fármacos) en primera línea o en recaída. Estudios de secuenciación han estimado que aproximadamente un 20 % de las pacientes con carcinoma seroso de alto grado de ovario presenta mutaciones germinales y/o somáticas en los genes *BRCA1/2*. Sin embargo, recientemente se ha conocido que, más allá de las mutaciones en *BRCA*, otras alteraciones de la vía HR pueden predecir sensibilidad a los iPARP (Tabla I). Estos tumores, denominados HRD (del inglés, *HR deficient*), y que suponen el 50 % de los tumores de alto grado, pueden ser identificados en la práctica clínica a través de unos test comerciales (Myriad MyChoice[®], Foundation One[®] CD, SOPHIA DDM HRD Solution[®], Illumina Trusight 500 HRD[®], AMOYDx HRD Focus Panelx[®]) que estudian, mediante técnicas de secuenciación génica en la pieza tumoral, la presencia de unas cicatrices en el ADN que son un subrogado de un mal funcionamiento de la vía HR de reparación del ADN (Tabla II). Las causas de esta situación de HRD, más allá de las mutaciones en *BRCA*, son aún desconocidas, aunque es probable que se deban a la alteración en otros genes de la vía HR. A pesar de que el beneficio de los iPARP (como es el caso de olaparib) es claramente superior para los cánceres de ovario con mutaciones en *BRCA* y tumores HRD, la aprobación actual en el mantenimiento de la primera línea de algunos de estos fármacos (niraparib y, en un futuro, rucaparib) en cáncer epitelial de ovario es independiente de la presencia de mutaciones en *BRCA* o situación HRD, ya que las pacientes con buen funcionamiento de la vía HR (HRP, del inglés *HR proficient*) también han demostrado un beneficio, aunque menor, con el mantenimiento con iPARP. En situación de mantenimiento en la recaída no es necesaria una situación de HRD para la prescripción de iPARP.

**–Tabla I–
Beneficio de los iPARP en el mantenimiento de primera línea según biomarcador**

	SOLO1 Barnerjee Lancet Oncol, 2021	PRIMA González-Martín NEJM, 2019	VELIA Coleman NEJM, 2019	PAOLA Ray-Coquard NEJM, 2019	ATHENA-Mono Monk JCO, 2022
Diseño	Olaparib vs. placebo	Niraparib vs. placebo	Veliparib vs. placebo	Olaparib + bevacizumab vs. bevacizumab	Rucaparib vs. placebo
Duración del mantenimiento	2 años	3 años	30 ciclos (2,5 años)	2 años (bevacizumad 15 meses)	2 años
Test HRD	NA (solo mutación en <i>BRCA</i>)	Myriad Mychoice [®]	Myriad Mychoice [®]	Myriad Mychoice [®]	Foundation One [®]
Punto de corte para HRD	NA	≥ 42	≥ 33	≥ 42	≥ 16 (LOH-high)
% población <i>BRCA</i> mutada	100 %	30 %	27-31 %	30 %	21 %

(Continúa en la página siguiente)

–Tabla I (cont.)–
Beneficio de los iPARP en el mantenimiento de primera línea según biomarcador

	SOLO1 Barnerjee Lancet Oncol, 2021	PRIMA González-Martín NEJM, 2019	VELIA Coleman NEJM, 2019	PAOLA Ray-Coquard NEJM, 2019	ATHENA-Mono Monk JCO, 2022
SLP <i>BRCA</i> mutada	56 vs. 13,8 meses HR 0,33 (p < 0,001)*	22,1 vs. 10,9 meses HR 0,40 (p = 0,006)	34,7 vs. 22 meses HR 0,44 (p = 0,001)	37,2 vs. 21,7 meses HR 0,31	NR vs. 14,7 meses HR 0,40
% población HRD	NA	20 %	30 %	19 %	22 %
SLP HRD (excluye población <i>BRCA</i> mutada, excepto en el estudio VELIA)*	NA	19,6 vs. 8,2 meses HR 0,50 (p < 0,006)	31,9 vs. 20,5 meses (0,57, p < 0,001)* (incluye <i>BRCA</i> mutada)	28,1 vs. 16,6 meses HR 0,43	20,3 vs. 9,2 meses HR 0,58
% población HRP	NA	34 %	33 %	34 %	44 %
SLP población HRP	NA	8,1 vs. 5,4 meses HR 0,68 (p 0,02)	15 vs. 11,5 meses HR 0,81	16,6 vs. 16,2 meses HR 1,00 (negativo)	12,1 vs. 9,1 meses HR 0,65
% población HR desconocido	NA	15 %	12 %	17 %	12 %
SLP HR desconocido	NA	HR 0,85 (negativo)	NR	HR 0,71 (negativo)	NR

SLP: supervivencia libre de progresión; HRD: homologous recombination deficient; HRP: homologous recombination proficient; NA: no aplica; NR: no reportado; HR: hazard ratio; LOH: pérdida de heterocigosidad (del inglés).

OTROS BIOMARCADORES EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

En oncología médica existen biomarcadores agnósticos, es decir, no dependientes de un tejido específico, que son predictivos de respuesta a fármacos. Los tumores MMRd (del inglés *missmatch repair deficiency*) presentan alteraciones en genes implicados en la reparación del ADN por el sistema MMR. Cuando la alteración se produce a nivel germinal, se asocia al cáncer hereditario síndrome de Lynch, con mayor riesgo de cáncer de colon y de endometrio. Después de estos tumores, el cáncer de ovario es uno de los tumores más frecuentemente asociados al síndrome de Lynch y se estima un riesgo de entre el 3 % y el 10 % de cáncer epitelial de ovario en función del gen alterado. Según las series, entre un 6 % y un 35 % de los tumores de ovario pueden presentar un fenotipo MSI-high (del inglés *microsatellite instability high*), que se puede detectar mediante inmunohistoquímica de los genes reparadores, por PCR o por técnicas de secuenciación. Estos tumores se benefician de tratamiento con inmunoterapia (fármacos que bloquean el eje PD1-PDL1). Otros biomarcadores agnósticos que pueden ser utilizados en cáncer de ovario son la carga mutacional o las fusiones de NTRK. Otros biomarcadores de respuesta a fármacos pueden ser identificados a través de paneles de secuenciación génica o técnicas de inmunohistoquímica, si bien la utilidad clínica de terapia dirigida en estos casos tiene que ser validada prospectivamente en ensayos clínicos (Tabla III).

-Tabla II-
Test comerciales de HRD

	AmoyDx® HRD Focus Panel	Foundation Medicine®	Illumina Trusight Oncology HRD 500®	Myriad MyChoice Plus CDx®	SOPHiA DDM HRD Solution®
Plataforma	Panel de NGS de <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> y SNP 24 k	NGS de panel de genes de FM y SNP 3,5 k	Panel de NGS de <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> y SNP 25 k	NGS de <i>BRCA1</i> y 2 y SNP 54 k	Panel de NGS de <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> y 26 genes adicionales HRR
Medidas	Mutaciones <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> y cicatrices genómicas (GSS)	Mutaciones <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> y % LOH	Mutaciones <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> y suma de 3 cicatrices genómicas (LOH, TAI y LST)	Mutaciones <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> y suma de 3 cicatrices genómicas (LOH, TAI y LST)	Mutaciones <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> y cicatrices genómicas (GI)
Punto de corte para resultado HRD	Resultado > 50	LOH > 16 %	Resultado > 42	Resultado > 42	Resultado > 0
Otras determinaciones	N/A	Alteraciones en otros genes del panel, TMB y MSI	Mutaciones en 500 genes adicionales y alteraciones en otros genes del panel, TMB y MSI	Mutaciones en otros 15 genes HRR	Mutaciones en otros 26 genes HRR y amplificación de CCNE1

NGS: next-generation sequencing; *FM*: Foundation Medicine; *SNPs*: single nucleotide polymorphism; *LOH*: pérdida de heterocigosidad (del inglés); *TAI*: telomeric-allelic imbalance; *LST*: long-scale state transition; *TMB*: tumor mutational burden; *MSI*: microsatellite instability; *HRR*: homologous recombination repair; *N/A*: no aplica.

RECOMENDACIONES

- Es obligado el estudio de la presencia de mutaciones somáticas y germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en las pacientes con reciente diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario.
- El testado de la situación HRD es recomendable, ya que ofrece información pronóstica y es predictiva de la magnitud del beneficio de iPARP (evidencia IA).
- El estudio de otros biomarcadores de respuesta por técnicas de inmunohistoquímica o secuenciación génica es recomendable para incrementar las posibilidades terapéuticas en nuestras pacientes.

ASPECTOS PRÁCTICOS

- Las mutaciones somáticas y germinales de los genes *BRCA* en las pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial no mucinoso de ovario presentan interés pronóstico, predictivo de respuesta a inhibidores de PARP e implicaciones en el asesoramiento de riesgo familiar en estas pacientes.

- El estudio de la situación de *HRD* en pacientes con carcinoma epitelial de ovario de alto grado tiene una implicación pronóstica y predictiva de respuesta a inhibidores de PARP, aunque no es imprescindible para la prescripción de inhibidores de PARP.
- Biomarcadores agnósticos como MSI-H, NTRK o BRAF V600E pueden predecir respuestas a fármacos como inmunoterapia, inhibidores de NTRK o terapia anti-BRAF. Otros biomarcadores como la amplificación de *HER2* o los obtenidos por secuenciación masiva es probable que se incorporen como biomarcadores de respuesta a fármacos, pero requieren validación clínica.

–Tabla III–
Otros biomarcadores en cáncer de ovario

	Test	Frecuencia	Fármaco
MSI-H	IHQ MMR, IMS por PCR, NGS	Variable según histología, más frecuente en no serosos 2-29 %	Inmunoterapia (anti-PD1-PDL1)
TMB-high	NGS	Más frecuente en endometrioides y adenocarcinomas NOS	Inmunoterapia ICI
NTRK	NGS, IHQ	Menos 1 %	Larotrectinib, entrectinib
Amplificación <i>HER2</i>	IHQ	Variable según histología, más frecuente en seroso de bajo grado y mucinoso 2-66 %	Terapia anti- <i>HER2</i> incluidos nuevos anticuerpos conjugados
Otros	Biomarcadores obtenidos por paneles de NGS	Variable	Terapia dirigida (requiere validación clínica)

NGS: next-generation sequencing; *IHQ*: inmunohistoquímica; *MMR*: mismatch repair deficiency; *IMS*: inestabilidad de microsatélites; *PCR*: polimerase chain reaction; *TMB*: tumor mutational burden; *ICI*: immune-check point inhibitors.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Banerjee S, González-Martín A, Harter P, Lorusso D, Moore KN, Oaknin A, et al. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: summary of an ESMO Open - Cancer Horizons round-table discussion. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001110.
- Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1721-31.
- Buisson A, Saintigny P, Pujade-Lauraine E, Montoto-Grillot C, Vacirca D, Barberis M. A deep learning solution for detection of homologous recombination deficiency in ovarian cancer using low pass whole-genome sequencing: Evaluation of the analytical performance. *J Clin Oncol*. 2022 40(Suppl 16):e17599-e17599.
- Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2403-15.
- Colombo N, Ledermann JA; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021 Oct;32(10):1300-3. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.004
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-402.

- Harbin LM, Gallion HH, Allison DB, Kolesar JM. Next generation sequencing and molecular biomarkers in ovarian cancer - An opportunity for targeted therapy. *Diagnostics*. 2022;12(4):842.
- Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1606-22.
- Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol*. 2022;JCO2201003.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416-28.

3 CAPÍTULO

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gregorio López González, M.^a de los Reyes Oliver Pérez y José Miguel Seoane Ruiz
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El diagnóstico debe comenzar con una anamnesis de los síntomas y su evolución. Debemos investigar, además, los antecedentes personales y familiares para identificar factores de riesgo de desarrollar un cáncer de ovario.

A continuación, la exploración física debe valorar el estado general de la paciente y determinar la posible afectación abdominal (presencia de masas y ascitis) y pélvica (dependencia, tamaño y movilidad de la posible masa anexial) (1).

La combinación de la evaluación clínica con el uso de las técnicas de imagen es esencial para el estudio de las pacientes con cáncer de ovario.

Ante la sospecha de una tumoración de probable origen anexial, la primera prueba diagnóstica debe ser la ecografía transvaginal y/o abdominal. La evaluación de la imagen subjetiva por un ecografista experto presenta la mejor rentabilidad diagnóstica para distinguir entre las masas anexiales benignas y malignas (2). El uso de modelos diagnósticos puede ser útil cuando no se encuentre disponible un experto. Con la utilización de las International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Simple Rules se puede clasificar el 80 % de las masas anexiales, mientras que las restantes no serían concluyentes. Este sistema se basa en cinco criterios de benignidad y cinco criterios de malignidad (3) (Tabla I). El modelo IOTA-ADNEX puede diferenciar entre tumores benignos y malignos e incluye la distinción entre tumores *borderline* y diferentes estadios de diseminación.

Otros sistemas de clasificación de masas anexiales son el Gynecological Imaging Reporting and Data System (GI-RADS®) o el Ovarian-Adnexal Reporting and Data System (O-RADS®).

–Tabla I–
Criterios de malignidad y benignidad de las IOTA Simple Rules

Criterios ecográficos de malignidad (M) y benignidad (B)	
M1	Tumor sólido de contornos irregulares
M2	Ascitis
M3	≥ 4 papilas
M4	Tumor multilocular > 10 cm con áreas sólidas
M5	Vascularización abundante
B1	Lesión unilocular
B2	Componente sólido < 7 mm
B3	Presencia de sombra acústica
B4	Tumor multilocular > 10 cm sin áreas sólidas
B5	Ausencia de vascularización

IOTA: International Ovarian Tumor Analysis.

La tomografía computarizada (TC) es la técnica que se utiliza con mayor frecuencia para valorar la diseminación tumoral y la presencia de carcinomatosis por su amplia disponibilidad (1). Presenta una alta especificidad, pero una baja sensibilidad para detectar la afectación tumoral de localizaciones claves que limiten la cirugía del cáncer de ovario, por lo que debería tenerse en cuenta junto con el contexto clínico de la paciente. Sin embargo, la presencia de metástasis parenquimatosas a distancia o tromboembolismos diagnosticados por TC permite identificar a las pacientes no candidatas para citorreducción primaria (2).

La resonancia magnética (RM) es una técnica útil para el diagnóstico de lesiones anexiales indeterminadas tras la realización de una ecografía para diferenciar entre lesiones benignas, malignas o *borderline* (1). Las técnicas de difusión permiten mejorar esta capacidad diagnóstica. La RM sola o en combinación con TC puede predecir de manera precisa la presencia de carcinomatosis peritoneal, especialmente en manos de un radiólogo experto (2).

La tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC), por su parte, puede ayudar a diferenciar tumores *borderline* o benignos de tumores malignos de ovario, aunque de forma limitada en algunas histologías con menor captación (tumores mucinosos o células claras). Puede ser útil en la detección de metástasis ganglionares, especialmente fuera del abdomen. Sin embargo, no permite valorar correctamente la diseminación peritoneal, sobre todo en el intestino o en el mesenterio y, especialmente, si existe baja carga tumoral (2).

Ni la RM ni la PET-TC deben considerarse herramientas diagnósticas de primera línea en este momento.

Los marcadores tumorales no son pruebas diagnósticas definitivas, pero permiten orientar junto con otras herramientas diagnósticas el estudio de una masa anexial sospechosa (1).

El CA125 es el marcador más utilizado y se considera el mejor marcador disponible en este momento. Presenta peor sensibilidad y especificidad en estadios precoces (elevación en el 50 % de los casos), mientras que se encuentra elevado en el 80-90 % de los estadios avanzados (1). Puede ayudar a orientar el diagnóstico y las opciones de tratamiento, pero no es útil como test de cribado del cáncer de ovario. La presencia de índices de masa corporal (IMC) elevados, la etnia, la edad o los procesos inflamatorios pueden alterar su valor (2).

La proteína epididimal humana 4 (HE4) puede servir como complemento al CA125 puesto que eleva su sensibilidad y especificidad (1). Además, no se altera por patología benigna como endometriosis o patología inflamatoria como sucede con el CA125 (2).

El CA19.9 y el antígeno carcinoembrionario (CEA) se elevan en tumores mucinosos y en tumores de origen digestivo que han metastatizado en el ovario (tumor de Krukenberg).

La alfafetoproteína (AFP) y la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (BHCG) pueden elevarse en tumores no epiteliales, más frecuentes en mujeres menores de 40 años (2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cáncer de ovario no produce síntomas o son muy larvados hasta que la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado.

Un pequeño porcentaje de las pacientes se encuentran asintomáticas y el cáncer suele diagnosticarse de manera incidental con el hallazgo de una masa anexial durante una exploración pélvica, prueba de imagen o una cirugía por otro motivo.

La gran mayoría de las pacientes (60-70 % de los casos) presentan escasos síntomas, lo que retrasa la visita al médico. Los síntomas suelen ser poco específicos y atribuidos a trastornos gastrointestinales o urológicos. Es característico que sean persistentes y que supongan un cambio respecto a la normalidad de la paciente.

Frecuentemente, las pacientes refieren distensión abdominal progresiva, dolor abdominal o pélvico, sensación de plenitud abdominal frecuente y precoz incluso con ingesta de pequeñas cantidades, síntomas urinarios de urgencia y polaquiuria, molestias con la deposición o sangrado genital.

En algunas ocasiones, la paciente presenta una clínica aguda relacionada con una enfermedad más extendida. La presencia de ascitis masiva causa distensión abdominal grave y el derrame pleural produce dificultad respiratoria. La obstrucción intestinal producida por la diseminación tumoral en la cavidad abdominal puede producir náuseas y vómitos. De manera infrecuente, pueden asociarse síntomas relacionados con un tromboembolismo venoso.

Muy raramente la paciente puede desarrollar un síndrome paraneoplásico (cuadros dermatológicos, neurológicos, hematológicos o reumatológicos, entre otros) (4,5).

RECOMENDACIONES

- Debe realizarse una anamnesis dirigida y una exploración física abdominopélvica en pacientes con sospecha de tumoración anexial maligna.
- La ecografía es la herramienta inicial de valoración de pacientes con sospecha de patología anexial y es la valoración subjetiva de un experto la que mejor rentabilidad diagnóstica ofrece para distinguir entre lesiones benignas y malignas.
- La TC abdominopélvica es la técnica diagnóstica de primera línea ante la sospecha de cáncer de ovario y la RM es útil para caracterizar lesiones indeterminadas anexiales. No obstante, la RM y la PET-TC no son herramientas diagnósticas de primera línea en el cáncer de ovario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Oncoguía SEGO: Cáncer de ovario 2022. Madrid: SEGO; 2022. p. 7-8.
2. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, Landolfo C, du Bois A, Chiva L, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31:961-82.
3. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:424-37.
4. Goff BA, Mandel L, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007;109:221-7.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1. NCCN; 2002.

CAPÍTULO

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE OVARIO

Álvaro Tejerizo García¹, Gregorio López González¹ y Óscar Caso Maestro²
Servicios de ¹Obstetricia y Ginecología, y ²Cirugía General y del Aparato Digestivo.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

El tratamiento en el cáncer de ovario se basa en tres pilares fundamentales: cirugía, diagnóstico molecular para la determinación de *BRCA* y HRD (1,2) y tratamiento sistémico oncológico. Desde el punto de vista quirúrgico, se debe distinguir entre los casos de estadios de la enfermedad aparentemente precoces y de estadios avanzados. En el sentido estricto del concepto de extensión de la enfermedad, se consideran estadios iniciales los estadios FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) I y IIA y estadios avanzados los FIGO IIB-IV.

CÁNCER DE OVARIO INICIAL

El tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario en estadio aparentemente inicial tiene como objetivos la resección completa del tumor y la realización de una estadificación quirúrgica completa para valorar la extensión de la enfermedad.

El protocolo de estadificación del cáncer de ovario en aparente estadio inicial incluye:

- Exploración completa de la cavidad abdominal.
- Toma de líquido ascítico o lavado peritoneal para análisis citológico.
- Histerectomía total extrafascial.
- Anexectomía bilateral.

- Linfadenectomía (pélvica y paraaórtica).
- Omentectomía infracólica.
- Toma de biopsias peritoneales (en cuatro cuadrantes).

El objetivo de los procedimientos de estadificación es diagnosticar la enfermedad oculta microscópica en los órganos resecaados, hecho que sucede en un 20-30 % de las pacientes (3), ya que la estadificación exclusiva mediante pruebas de imagen es insuficiente.

Aunque existe controversia sobre el beneficio de la realización de la linfadenectomía en términos de supervivencia, se sigue recomendando, ya que la afectación ganglionar está presente en aproximadamente el 13 % de las pacientes (4).

La laparotomía es la vía de abordaje recomendada en el cáncer de ovario en aparente estadio inicial puesto que permite la exploración completa de la cavidad abdominal y disminuye el riesgo de rotura yatrogénica de la masa tumoral. No obstante, se considera que el abordaje laparoscópico por parte de ginecólogos oncólogos expertos es segura, por lo que puede considerarse la vía mínimamente invasiva (laparoscópica o robótica) para cirugía de estadificación y reestadificación.

En pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario en edad reproductiva y deseo genésico, puede ofrecerse tratamiento de preservación de fertilidad (preservación uterina ± ovario contralateral). Los estadios FIGO aceptados son IA-IB G1-2 y IC1 G1-2, tras cirugía de estadificación en la que se debe incluir una biopsia endometrial o, al menos, anexectomía unilateral. Es fundamental que se decida en un comité multidisciplinar de tumores y que la paciente acepte el tratamiento y el seguimiento tras haber recibido información precisa sobre los resultados oncológicos y obstétricos.

CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

El objetivo de la cirugía en el cáncer de ovario avanzado (COA) es la resección completa de la enfermedad macroscópica, ya que la presencia de residuo tumoral tras la cirugía es uno de los principales factores pronósticos de supervivencia libre de enfermedad y global.

Las definiciones sobre cirugía del COA se muestran en la tabla I (2,4).

–Tabla I–
Definiciones de tipo de cirugía en cáncer de ovario avanzado (COA)

- **Citorreducción primaria:** resección de la enfermedad en estadios avanzados antes del inicio de cualquier otro tratamiento
- **Cirugía de intervalo:** resección de la enfermedad en estadios avanzados tras haber administrado 3/4 ciclos de quimioterapia
- **Citorreducción secundaria:** resección de la enfermedad en recidiva
- **Cirugía de rescate:** rescate quirúrgico de la enfermedad en persistencia tras completar quimioterapia de primera línea

Según el residuo tumoral presente tras la cirugía del COA, se clasifica en:

- **Óptima:** sin evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía (R0)
- **Subóptima:** con evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía. Dos subgrupos: cirugías con implantes tumorales < 1 cm (R1) y cirugías con implantes tumorales > 1 cm (R2)

Actualmente, existen dos posibles estrategias en el manejo inicial del COA: la realización de una citorreducción primaria con posterior tratamiento sistémico oncológico o iniciar tratamiento quimioterápico para plantear una posterior cirugía de intervalo si fuese posible.

Debido a los resultados de los estudios prospectivos que comparan la citorreducción primaria frente a la neoadyuvancia con cirugía de intervalo, existe un debate sobre el mejor abordaje de las pacientes con carcinoma de ovario avanzado. Hay abundante evidencia científica que demuestra que la resección completa de la enfermedad macroscópica con ausencia de resto tumoral tras cirugía primaria incrementa de manera significativa la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad en pacientes con COA (5). La verdadera cuestión sobre esta polémica es la correcta selección de las pacientes para un tratamiento individualizado, que debe ser realizada en un centro especializado de alto volumen por expertos integrados en un comité multidisciplinar.

Por lo tanto, las pacientes diagnosticadas de COA en las que la cirugía primaria no esté indicada porque cumplan los criterios expuestos en la tabla II (4) pueden beneficiarse de un tratamiento neoadyuvante de manera previa a la valoración de una cirugía de intervalo, con la misma finalidad de citorreducción completa y con los mismos criterios de reseccabilidad (6-8).

-Tabla II-
Criterios de selección para neoadyuvancia en cáncer de ovario avanzado (COA)

Criterios de inoperabilidad de la paciente	<ul style="list-style-type: none"> - Estado funcional (ECOG \geq 2) - Presencia de comorbilidades que no permitan el máximo esfuerzo quirúrgico para conseguir una completa citorreducción - No aceptación por parte de la paciente de los riesgos y consecuencias inherentes a la citorreducción (colocación de estoma, transfusiones, etc.)
Criterios de irreseccabilidad de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> - Extensión a nivel de raíz del mesenterio no reseccable - Invasión no reseccable del tronco celiaco / hilio hepático - Afectación carcinomatosa difusa de la serosa de intestino delgado cuya resección comporte un alto riesgo de síndrome de intestino corto - Afectación difusa y/o profunda del estómago, duodeno y/o cabeza-porción media del páncreas - Afectación pleural difusa - Adenopatías retroperitoneales no reseccables - Presencia de metástasis viscerales múltiples con: <ul style="list-style-type: none"> • Afectación central o multisegmentaria del parénquima hepático • Afectación múltiple pulmonar • Afectación del sistema nervioso central

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Para la correcta selección de pacientes, cuando las pruebas de imagen no muestran los criterios de irreseccabilidad expuestos en la tabla II, se puede realizar una laparoscopia exploradora para evaluar el volumen y la extensión tumoral y estimar la posibilidad de citorreducción basada en índices validados como el índice de Fagotti (9).

La vía de abordaje quirúrgica de elección en el COA es la laparotomía media. La cirugía completa en el COA, tanto en cirugía primaria como en cirugía de intervalo, exige la resección de todo implante tumoral visible, lo que puede conllevar una cirugía multivisceral. Actualmente, la realización de una linfadenectomía sistemática de rutina en COA no se recomienda puesto que aumenta la morbilidad sin impacto en la supervivencia (10).

RECOMENDACIONES

- En cáncer de ovario en aparente estadio inicial, se recomienda completar todos los procedimientos de estadificación intraperitoneal y retroperitoneal para determinar la presencia de enfermedad oculta.
- La cirugía primaria debe ser la primera opción de tratamiento en el COA. Solo en aquellos casos no tributarios de este manejo se recomienda la quimioterapia neoadyuvante como opción alternativa tras evaluación por un comité multidisciplinar de tumores ginecológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colombo N, Ledermann JA. ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021; 32(10):1300-3. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.004
2. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Pérez-Fidalgo JA, et al. et al. SEOM Clinical Guideline in Cancer de Ovario (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;1;23(5):961-8. DOI: 10.1007/s12094-020-02545
3. Trimbos JB. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;41:60-70.
4. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Oncoguía SEGO: Cáncer de ovario 2022.* Madrid: SEGO; 2022.
5. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials - By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115(6):1234-44.
6. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(7):1534-42.
7. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(11):1657-64.
8. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tuboovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol.* 2018;19:1680-7.
9. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1156-61.
10. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med.* 2019;380(9):822-32.

5 CAPÍTULO

ESTADIOS PRECOCES Y TUMORES *BORDERLINE*: TRATAMIENTO ADYUVANTE

Alejandro Gallego Martínez, y Andrés Redondo Sánchez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los tumores de ovario epiteliales se pueden clasificar en función de su comportamiento biológico en: tumores benignos; tumores *borderline*, que son tumores con bajo potencial de malignidad; o tumores invasivos, que son tumores con un comportamiento más agresivo. A lo largo de este capítulo, únicamente se hará referencia a los tumores *borderline* y a los tumores invasivos de ovario, es decir, a los carcinomas. Dependiendo de su componente epitelial, estos tumores, tanto *borderline* como invasivos, se pueden dividir en diferentes subtipos histológicos, como el seroso (que podría ser de alto o bajo grado en el caso de los carcinomas), el endometriode, el de células claras o el mucinoso.

El porcentaje de tumores de ovario *borderline* es de hasta un 15 % del total de los tumores de ovario epiteliales, la mayoría de los cuales son serosos. Más del 80 % de las pacientes son diagnosticadas en estadios iniciales, con una supervivencia global a los 10 años en estos casos de entre el 90 y el 100 %. En relación con los carcinomas de ovario, el subtipo más frecuente es el seroso de alto grado (aproximadamente el 70-80 % del total) y únicamente el 20-30 % se diagnostica en estadios I-II. No obstante, el porcentaje de pacientes con estadios iniciales varía enormemente en función del subtipo histológico, siendo superior al 70 % en las pacientes con un carcinoma endometriode, de células claras o mucinoso. Asimismo, la supervivencia global a los 10 años en los estadios iniciales también cambia en función del subtipo, en un rango aproximado de entre el 60 % en el seroso de alto grado y el 80 % en el seroso de bajo grado.

El primer tratamiento de los tumores epiteliales de ovario en estadios iniciales, y también el más importante, es la cirugía. En aquellas pacientes sin una cirugía inicial adecuada, la cual se explica en el capítulo anterior, se recomienda realizar una correcta estadificación quirúrgica. La adición de quimioterapia adyuvante después de la cirugía podría ser eficaz y prolongar significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en algunas pacientes con un carcinoma de ovario. Como veremos a continuación, además de una correcta estadificación quirúrgica, los factores pronósticos que nos ayudarán a definir el tratamiento son el estadio FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), el subtipo histológico y el grado de diferenciación. En cuanto a los tumores *borderline*, dado el escaso beneficio que aporta la quimioterapia, habitualmente no se recomienda ningún tratamiento adyuvante.

INDICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Desde la década de los setenta se han publicado diversos ensayos clínicos para evaluar el papel de la quimioterapia adyuvante en los estadios iniciales del cáncer de ovario. Estos estudios se han realizado principalmente en los estadios iniciales de alto riesgo, es decir, en pacientes con un peor pronóstico y un mayor riesgo de recidiva, que son aquellas pacientes diagnosticadas en estadios IA/IB de alto grado y en estadios IC y II, con independencia de la histología.

En el año 2003 se publicaron los resultados de dos estudios aleatorizados europeos (ICON-1 y ACTION), en los que se comparaba la utilización de quimioterapia adyuvante basada en platino (en monoterapia o en combinación, sin un esquema fijo) frente a observación. En ambos ensayos la quimioterapia mejoró la supervivencia libre de recidiva, pero solo el ICON-1 consiguió mostrar un beneficio en supervivencia global (79 % vs. 71 %). En la publicación del ensayo ACTION se realizó un subanálisis en función de la cirugía que se había practicado, sin que se observaran diferencias en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global cuando se había realizado una estadificación quirúrgica adecuada, por lo que los autores concluyeron que el beneficio de la quimioterapia adyuvante podría limitarse a las enfermas que no se estadifican correctamente. Dado que este subanálisis no estaba previsto cuando se diseñó el estudio y se realizó de forma retrospectiva, tan solo puede considerarse como una hipótesis. La publicación conjunta de los datos de los dos estudios mencionados ratificó los resultados favorables a la utilización de quimioterapia adyuvante, con una mejor supervivencia libre de enfermedad (76 % vs. 65 %) y supervivencia global (82 % vs. 74 %).

A raíz de estos resultados, en el último consenso de la European Society for Medical Oncology y la European Society of Gynaecological Oncology (ESMO-ESGO) se establecieron las siguientes recomendaciones:

- La quimioterapia adyuvante está indicada en pacientes con factores de mal pronóstico. Este grupo se limita a aquellas con un carcinoma de ovario seroso o endometriode de alto grado (con independencia del estadio), un carcinoma de células claras (todos ellos considerados de alto grado) en estadios IC2/3 o un carcinoma de cualquier subtipo histológico en estadio II.
- En otros casos, el posible beneficio de la quimioterapia adyuvante es controvertido, por lo que la decisión sobre el tratamiento se individualizará teniendo en especial consideración si se ha realizado una cirugía de estadificación óptima. Se trata de pacientes con un carcinoma seroso de bajo grado, endometriode G1/2 o mucinoso con patrón expansivo (G1/2) en estadios IB/IC, un carcinoma de células claras IA-IC1 o un carcinoma mucinoso con patrón infiltrativo IA.
- Por último, la quimioterapia adyuvante no está indicada en pacientes con un tumor *borderline*, un carcinoma seroso de bajo grado, endometriode G1/2 o mucinoso con patrón expansivo (G1/2) en estadio IA.

DURACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA

El esquema de tratamiento habitual es la combinación de carboplatino AUC 5-6 y paclitaxel 175 mg/m² entre 3 y 6 ciclos. En el estudio GOG 157 se comparó la administración de 6 vs. 3 ciclos de carboplatino / paclitaxel adyuvante en pacientes diagnosticadas con un carcinoma de ovario en estadios I-II. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue significativamente mayor para las pacientes con un carcinoma seroso de alto grado que recibían 6 ciclos, pero no hubo diferencias entre 6 y 3 ciclos para aquellas con otros subtipos histológicos. Por tanto, en base a estos resultados, se considera que 3 ciclos de tratamiento adyuvante podrían ser suficientes para aquellas pacientes con un carcinoma endometriode o de células claras, mientras que las pacientes con un seroso de alto grado deberían recibir 6 ciclos (Figura 1).

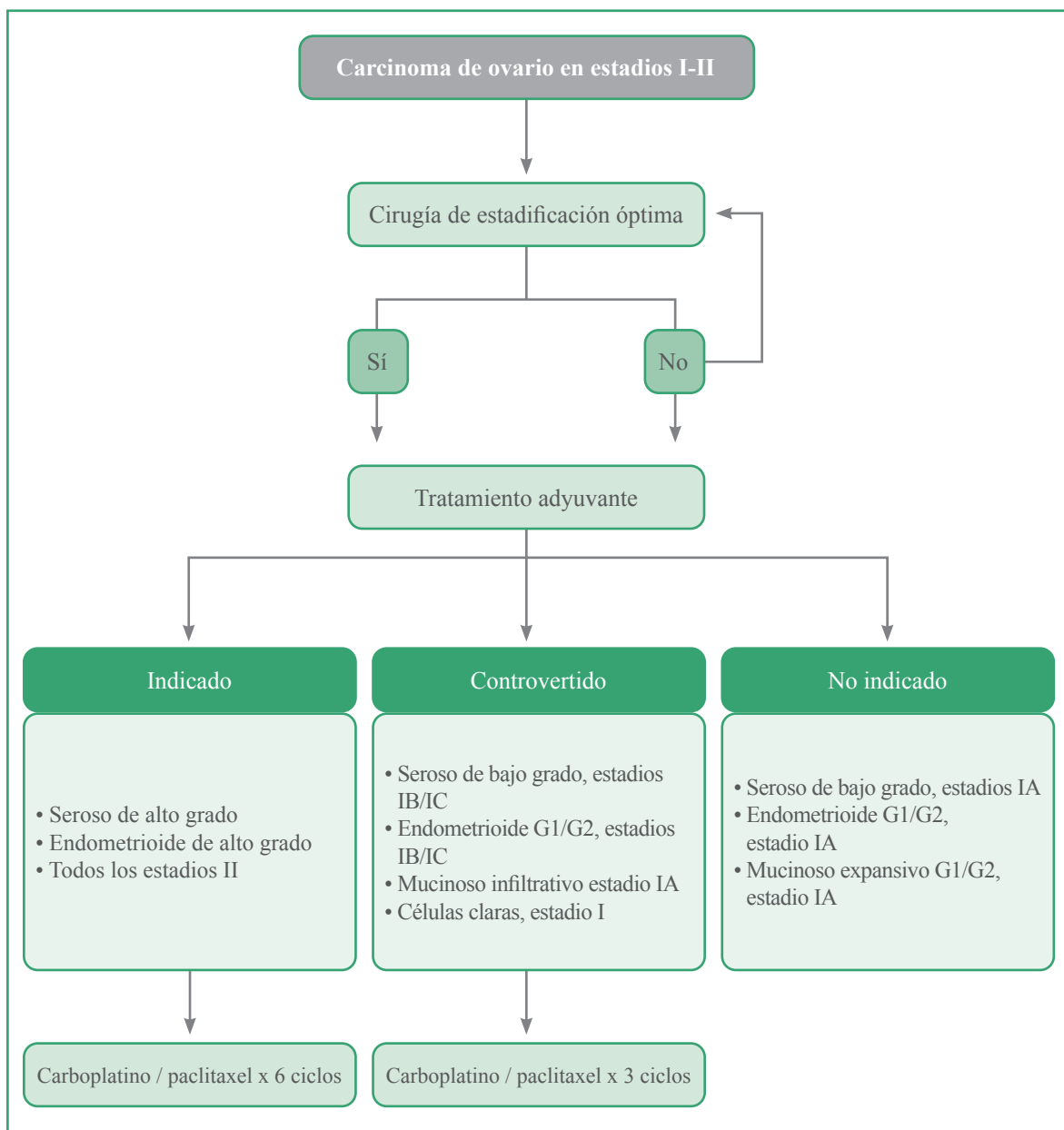


Figura 1. Indicación del tratamiento adyuvante en estadios iniciales.

RECOMENDACIONES / ASPECTOS PRÁCTICOS

- El tratamiento de todas las pacientes deberá ser valorado de manera multidisciplinar en un comité de tumores.
- La estadificación quirúrgica inicial se deberá realizar por parte de un equipo quirúrgico experto en la cirugía del cáncer de ovario.
- En las pacientes con un carcinoma de ovario epitelial, la indicación de la quimioterapia adyuvante se basará en el subtipo histológico, el estadio FIGO al diagnóstico y el grado de diferenciación. También se tendrá en cuenta, especialmente en aquellos casos donde el beneficio del tratamiento es dudoso, si se ha realizado una estadificación quirúrgica adecuada.
- El tratamiento se individualizará y se consensuará con cada paciente, informando de las posibles opciones y de sus efectos secundarios.
- La radioterapia no tiene ningún papel en el tratamiento adyuvante del cáncer de ovario.

PUNTOS CLAVE

- No se recomienda un tratamiento adyuvante en las pacientes diagnosticadas de un tumor de ovario *borderline*.
- En líneas generales, la quimioterapia adyuvante está indicada en todas las pacientes diagnosticadas de un carcinoma seroso o endometriode de alto grado en cualquier estadio, así como en todas las pacientes con carcinomas en estadio II, independientemente de la histología.
- La menor quimiosensibilidad de los subtipos de células claras, mucinoso, endometriode y seroso de bajo grado pone en cuestión el beneficio de la quimioterapia adyuvante en estos subtipos.
- El esquema de quimioterapia recomendado es el doblete de carboplatino más paclitaxel, que variará entre 3 y 6 ciclos en función del subtipo histológico y el estadio al diagnóstico. Una alternativa a este esquema es el carboplatino AUC5-6 en monoterapia durante 6 ciclos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. 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(5):672-705.
- Fischerova D, Zikan M, Dunder P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist.* 2012;17(12):1515-33.
- Harter P, Gershenson D, Lhomme C, Lecuru F, Ledermann J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer Inter-Group (GFIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S5-8.
- Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(1).

6 CAPÍTULO

CÁNCER DE OVARIO AVANZADO. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE OVARIO

Susana Hernando Polo

Unidad de Oncología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario, el cáncer de trompa y el carcinoma peritoneal primario se consideran una misma entidad, que denominaremos a lo largo del capítulo CO.

El CO se diagnóstica en estadios avanzados (III y IV) hasta en el 75 % de los casos y presenta una elevada mortalidad. La cirugía de citorreducción óptima (sin enfermedad residual macroscópica o tumor residual menor de 1 cm) es el principal factor pronóstico. El tratamiento neoadyuvante puede, en casos seleccionados, ayudar a conseguir este objetivo (1).

EVIDENCIA CIENTÍFICA DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO (IIIC-IV)

Existen cuatro ensayos clínicos aleatorizados de fase III (Tabla I) que evalúan el papel de la neoadyuvancia frente a la cirugía primaria. En todos ellos se demuestra beneficio en la tasa de cirugía completa (R0 o R1), así como una menor morbilidad (1,2).

Los dos primeros estudios, EORTC y CHORUS, de no inferioridad, son positivos, con tendencia no significativa a una mayor supervivencia en la rama de la neoadyuvancia.

Un análisis combinado de ambos estudios identificó el subgrupo de las pacientes con estadio IV, con beneficio significativo en supervivencia (3).

–Tabla I–
Estudios de fase III: quimioterapia neoadyuvante vs. cirugía primaria en cáncer de ovario

Fases III	Número CO III-IV	OS NACT vs. PDS	DFS NACT vs. PDS	Cx completa NACT vs. PDS	Conclusión
EORTC-55971	670	29 vs. 30 m HR 0,98 (90 % IC: 0,84-1,13, p = 0,01)	12 vs. 12 m NS	R0: 51 vs. 19 % ≤ 1 cm: 81 vs. 42 %	Positivo No inferioridad
CHORUS 550	550	24,1 vs. 22,6 m HR 0,87 (95 % IC: 0,72-1,05)	12 vs. 10,7 m HR 0,91 (95 % IC: 0,76-1,09)	R0: 39 vs. 17 % p = 0,0001 < 1 cm: 73 vs. 41 %, p = 0,0001	Positivo No inferioridad
Análisis combinado EORTC-55971 + CHORUS	1.220	Estadio IV: 24,3 vs. 21,2 m HR 0,76 (95 % IC: 0,58-1,00, p = 0,048)	Estadio IV: 10,6 vs. 9,7 m HR 0,77 (95 % IC: 0,59-1,00, p = 0,049)		Estadio IV subgrupo Más beneficio
JCOG0602	301	44,3 vs. 49 HR 1,052 (90,8 % IC: 0,0835-1,326, p = 0,24)	16,4 vs. 15,1 m HR: 0,96 (95 % IC: 0,75-1,23)	R0: 55 vs. 31 % < 1 cm: 71 vs. 63 %	Negativo No inferioridad
SCORPION	171	43 vs. 41 m HR 1,12 (95 % IC: 0,76-1,65, p = 0,56)	14 vs. 15 m HR 1,06 (95 % IC: 0,77-1,46 p = 0,72)	R0: 58 vs. 46 %, NS ≤ 1 cm: 85 vs. 91 %	Negativo para superioridad “Concluyen igualdad”

CO: cáncer epitelial de ovario, cáncer de trompa y carcinoma peritoneal primario; NACT: quimioterapia neoadyuvante; PDS: cirugía primaria; Cx: cirugía; IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; NS: no significativo; DFS: supervivencia libre de progresión; OS: supervivencia global; R0: resección completa.

Los dos siguientes estudios, ambos con menor tamaño muestral, obtuvieron resultados menos favorables. El estudio JCOG0602 no consiguió demostrar el objetivo de no inferioridad y el estudio SCORPION tampoco pudo demostrar su objetivo de superioridad, con resultados similares en ambas ramas de tratamiento (1,2).

En todos ellos llama la atención la baja supervivencia global, en ambas ramas, probablemente debido a un sesgo de selección, con inclusión de pacientes con mayor carga tumoral.

Aunque con resultados algo diferentes, se puede concluir que el tratamiento neoadyuvante es seguro y eficaz en la población no candidata a cirugía primaria (2).

En una revisión Cochrane de 1521 mujeres con CO avanzado, también se demuestran tasas similares de supervivencia (*hazard ratio* [HR] 0,95, 95 % intervalo de confianza [IC]: 0,84-1,07), pero con menor morbimortalidad posquirúrgica a favor de la neoadyuvancia (4).

TERAPIAS DIANA

La inmunoterapia y los inhibidores de poli(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP) están aún en fases precoces de investigación en este contexto (5,6).

El bevacizumab, en dos estudios fase II aleatorizados (Tabla II), demuestra que, en combinación con los tres primeros ciclos de quimioterapia, consigue mayores tasas de resección, sin mayor morbimortalidad, aunque sin impacto en supervivencia (2).

–Tabla II–
Estudios aleatorizados con bevacizumab en neoadyuvancia

Fases II aleatorizados bevacizumab + QT	Número CO III-IV	Resecabilidad bevacizumab vs. no bevacizumab	Conclusión
ANTHALYA	95	69 vs. 60 % ↑ RCP	↑ resección y RCP Seguro
GEICO 1205	68	89 vs. 67 % p = 0,029	↑ resección, no RCP Seguro

CO: cáncer epitelial de ovario, cáncer de trompa y carcinoma peritoneal primario; QT: quimioterapia; RCP: respuesta completa patológica; beva: bevacizumab.

VENTAJAS DE LA NEOADYUVANCIA

- Mejoría del PS en pacientes muy sintomáticas al diagnóstico.
- Selección de pacientes quimiosensibles.
- Favorece la citorreducción, con menores tasas de morbimortalidad.

INCONVENIENTES DE LA NEOADYUVANCIA

- Progresión tumoral en los quimiorresistentes. Es importante la selección adecuada de pacientes candidatos a neoadyuvancia.
- Muy raramente, toxicidad grave que limite o impida una cirugía de intervalo.
- Escasez de muestra diagnóstica, que puede limitar el estudio molecular precoz.

SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATAS A NEOADYUVANCIA

- Pacientes de alto riesgo quirúrgico (mal PS, comorbilidad grave o mal estado nutricional).
- Estadio IV y estadio IIIC con implantes peritoneales extensos pero menores de 5 cm. El estudio EORTC-55971 demostró en ambos subgrupos mejor supervivencia en el primero y mejor supervivencia libre de progresión en el segundo (3).
- Ciertas características clínicas e histopatológicas que, como factores únicos, no permiten orientar el tratamiento, pero sí la combinación de varios:
 - Subtipos histológicos más quimiosensibles (seroso alto grado, endometriode).
 - Marcadores moleculares de quimiosensibilidad (*BRCA*, HRD).
 - Edad > 75 años.
 - Índice de comorbilidad de Charlson ≥ 4 .

- Enfermedad irresecable. Un índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) superior a 20 (evaluado preferiblemente mediante laparoscopia). Los factores que condicionan la irresecabilidad son la infiltración en profundidad de la raíz del mesenterio, hemiabdomen superior, grandes vasos y las metástasis viscerales (1,2).

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA

El esquema de quimioterapia recomendado es paclitaxel (175 mg/m²) y carboplatino (AUC 5-6) cada 21 días, 3-4 ciclos (7-9). Se puede asociar bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días en los 3 primeros ciclos, especialmente en pacientes con alta carga tumoral inicial y presencia de derrame pleural y/o ascitis. Deben pasar entre 4-6 semanas desde el último bevacizumab y la intervención para evitar complicaciones quirúrgicas (7,8) (Figura 1).

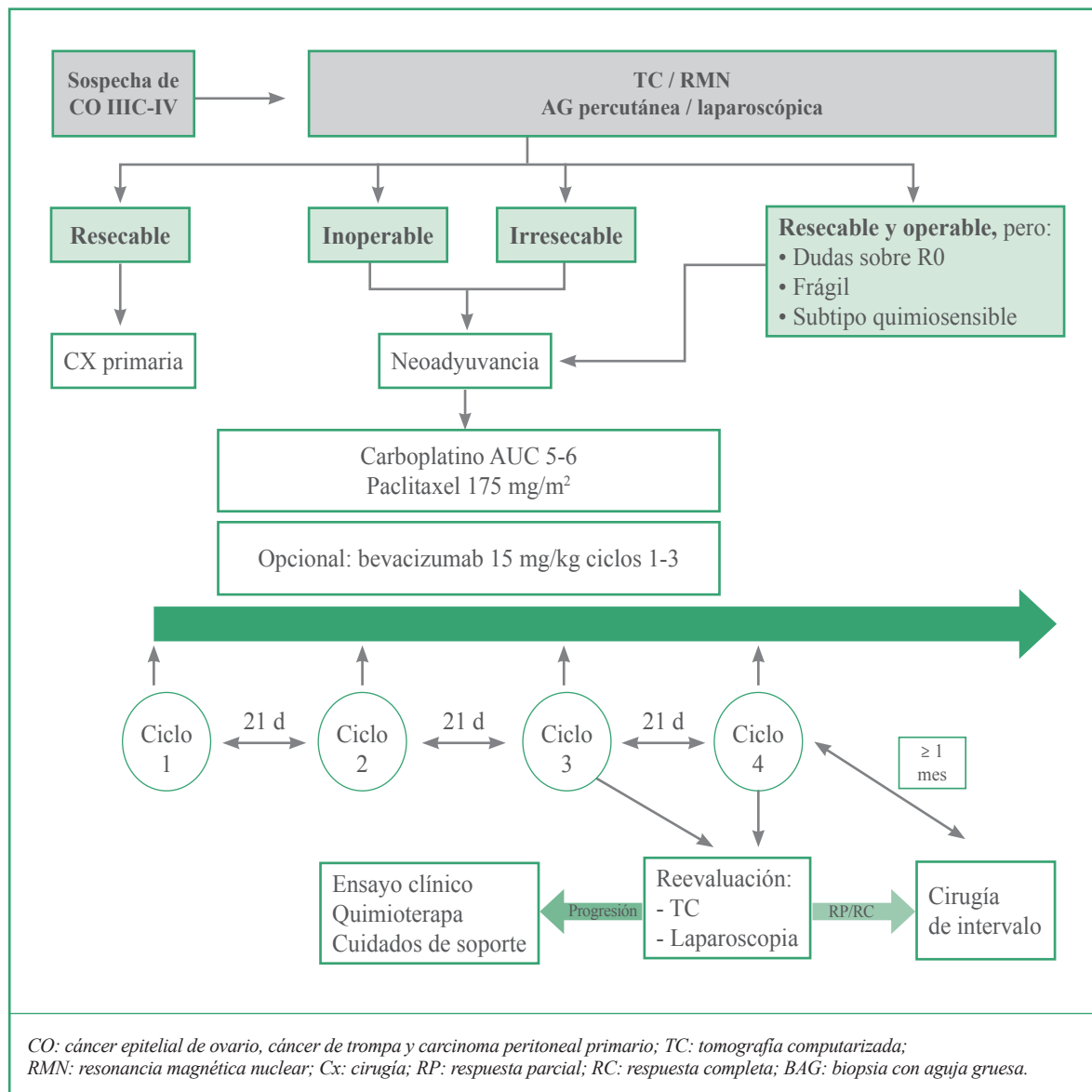


Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de cáncer de ovario avanzado al diagnóstico.

EVALUACIÓN POSQUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

- Tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RMN). Marcador tumoral CA125.
- La laparoscopia de reestadificación es una opción recomendable.
- En caso de respuesta parcial / completa, se realizará la intervención quirúrgica. El informe anatómopatológico debe incluir el grado de respuesta a la quimioterapia con el *score* de respuesta completa (CR). El CR3 representa la respuesta completa o casi completa a la quimioterapia. Se consigue en un 30-40 % de los CO serosos de alto grado y supone un claro beneficio en el pronóstico de la paciente (10).

NEOADYUVANCIA EN ANCIANAS

Los estudios que incluyen pacientes de edad avanzada (> 70 años) demuestran que la cirugía de intervalo beneficia en términos de supervivencia en la misma medida que en pacientes más jóvenes (2).

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- La cirugía primaria del cáncer de ovario avanzado continúa siendo el tratamiento de primera elección si es factible conseguir una citorreducción óptima.
- La neoadyuvancia con paclitaxel-carboplatino ha demostrado resultados de no inferioridad frente a la cirugía primaria, por lo que, en situaciones en las que no es factible una reducción completa o la paciente tiene alto riesgo quirúrgico, el tratamiento neoadyuvante es la mejor opción.
- Las pacientes con CO en estadio IV se benefician preferentemente del tratamiento neoadyuvante, con aumento significativo en la supervivencia global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orr B, Edwards RP. Diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(6):943-64.
2. Du Bois A, Baert T, Vergote I. Role of neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(27):2398-405.
3. 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(12):1680-7. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30566-7. E-pub: 2 de noviembre de 2018. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019;20(1):e10.
4. Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, Morrison J. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD005343.
5. Liu J, Jiao X, Gao Q. Neoadjuvant chemotherapy-related platinum resistance in ovarian cancer. *Drug Discov Today.* 2020;25(7):1232-8.
6. Yang C, Xia BR, Zhang ZC, Zhang YJ, Lou G, Jin WL. Immunotherapy for ovarian cancer: adjuvant, combination, and neoadjuvant. *Front Immunol.* 2020;11:577869.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian cancer (version 1.2022). NCCN; 2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
8. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Perez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23(5):961-8. DOI: 10.1007/s12094-020-02545-x
9. Marchetti C, Rosati A, De Felice F, Boccia SM, Vertechy L, Pavone M, et al. Optimizing the number of cycles of neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma: a propensity-score matching analysis. *Gynecol Oncol.* 2021;163(1):29-35.
10. Ivantsov AO. Pathological response of ovarian cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(6):59.

QUIMIOTERAPIA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Coralia Bueno Muiño y Elsa Bernal Hertfelder

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) es una de las patologías más letales, dado que hasta en el 70-80 % de los casos se diagnostican en etapas avanzadas (estadios III y IV de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia [FIGO]). La cirugía de citorreducción desempeña un papel crucial en el manejo de esta patología y el volumen de enfermedad residual es un factor pronóstico desfavorable plenamente establecido (1).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia intravenosa

El tratamiento estándar del CO avanzado continúa siendo la cirugía de citorreducción, seguida de quimioterapia (QT) adyuvante intravenosa (iv) con 6 ciclos de carboplatino AUC5-6 y paclitaxel 175 mg/m² en régimen trisemanal ± bevacizumab. La adición de bevacizumab a este esquema mejora la supervivencia libre de progresión y debe valorarse en este contexto (2,3).

Los esquemas semanales no mejoran ni la supervivencia libre de progresión (SLP) ni la supervivencia global (SG) en población occidental y pueden ser incluso deletéreos en población frágil anciana. Tampoco se deben contemplar como una alternativa a esquemas que contengan bevacizumab (1-4).

A pesar del beneficio que supone la QT adyuvante, hasta el 70 % de las pacientes sufrirá una recaída, lo que ha llevado a buscar nuevas estrategias que mejoren estos resultados. Teniendo en cuenta que la ruta más común de propagación del CO es la cavidad peritoneal, y que administrar los fármacos directamente en esta cavidad logra mayores concentraciones intratumorales, se ha planteado esta vía de administración como una posible alternativa. Hay dos maneras de administrar QT por esta vía: de manera cíclica a través de un catéter (quimioterapia intraperitoneal [ip]) o de manera directa en el mismo acto quirúrgico mediante la inducción previa de hipertermia (quimioterapia intraperitoneal hipertérmica [HIPEC]).

Quimioterapia intraperitoneal

La QT ip ha demostrado su utilidad en pacientes con CO en estadios III con cirugía óptima y enfermedad residual ≤ 1 cm (especialmente en ausencia de enfermedad residual). Tres estudios aleatorizados (GOG 104, GOG 114 y GOG 172) y un metaanálisis han demostrado un beneficio en SLP y SG en este escenario (1). Sin embargo, bien porque incluyeron un número bajo de pacientes o porque los esquemas de tratamiento no eran comparables o por su elevada toxicidad, no se implementaron en la práctica diaria (2).

El estudio GOG 172 comparó la administración iv de paclitaxel y cisplatino con paclitaxel iv seguido de la administración ip de cisplatino y paclitaxel en pacientes con CO en estadios III con enfermedad residual < 1 cm (5). Aunque hubo un beneficio marcado en la SG a favor de la quimioterapia ip,

solo un 42 % de las pacientes de esta rama recibieron los 6 ciclos previstos. Por otra parte, la toxicidad G3-4 (hematológica, gastrointestinal, renal y dolor) fue mayor con la administración ip e impactó de manera negativa en la calidad de vida. Las críticas de este estudio se centraron en que carecía de un análisis por intención de tratar (ITT), en que las dosis de cisplatino / paclitaxel en la rama ip fueron más altas y en que la SG de la rama control fue más baja de lo esperado.

En contraposición a esos datos, tras un largo seguimiento, el estudio de fase III GOG 252 no confirmó el beneficio ni en SLP ni en SG al comparar la QT iv con la QT ip a unas dosis similares cuando se añadía bevacizumab a ambos brazos, ni siquiera en el grupo sin enfermedad residual. Además, la administración de cisplatino IP fue más tóxica (6,7).

La guía de la European Society for Medical Oncology y la European Society of Gynaecological Oncology (ESMO-ESGO) no considera que la QT ip sea un tratamiento estándar en primera línea (I, A). La guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) reserva esta opción para pacientes muy seleccionadas (estadios III con enfermedad residual < 1 cm), siempre que no se considere el empleo de bevacizumab (I, B). La guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) tampoco lo recomienda de rutina, pero lo contempla en este mismo escenario (especialmente si R0) y alerta de la necesidad de equipos expertos debido a su mayor toxicidad y mayor tasa de abandono (8).

Los resultados del estudio iPoc han reabierto en parte este debate. En este estudio se comparó la combinación de paclitaxel iv en dosis densas con carboplatino, bien ip o bien iv (sin bevacizumab), en estadios II-IV tanto con cirugía óptima como subóptima. La administración ip de carboplatino mejoró la SLP, lo que no se tradujo en un beneficio en SG. La toxicidad \geq G3 fue similar en ambos brazos, salvo por los problemas derivados del catéter y una mayor tasa de dolor abdominal con la QT ip (9). Quizás esta podría ser una estrategia adecuada en un escenario donde no se pueda plantear un mantenimiento con iPARP o bevacizumab.

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

En lo que se refiere a datos de estudios aleatorizados, el ensayo de fase III (OVHIPEC) comparó la cirugía de intervalo con o sin HIPEC (cisplatino 100 mg/m²) en pacientes con estadios III no candidatas a cirugía de citorreducción de entrada o con enfermedad residual > 1 cm que hubieran respondido a 3 ciclos de QT. La HIPEC logró un beneficio en PFS y SG sin un incremento de la toxicidad. Sin embargo, el bajo reclutamiento de este estudio limita la extrapolación de sus resultados a la práctica diaria. Además, no se estadificó sobre la base de factores pronósticos tan relevantes como el estado de *BRCA*, el estadio tumoral, la respuesta a la QT y el subtipo histológico. Por otra parte, llama la atención que, a pesar de un mayor tiempo quirúrgico, una mayor estancia hospitalaria y un mayor porcentaje de estomas en la rama de HIPEC, la toxicidad fuera similar en ambos brazos.

Otro estudio que comparó la HIPEC (cisplatino 75 mg/m²) con la observación en pacientes con CO en estadios III/IV con cirugía óptima no demostró la superioridad de la HIPEC en SG (10).

La guía ESGO-ESMO no considera que la HIPEC sea un tratamiento estándar en primera línea (II, A). La guía SEOM coincide en esta recomendación y considera que no se debe plantear fuera de ensayo clínico.

RECOMENDACIÓN

Ni la QT ip ni la HIPEC se consideran opciones de tratamiento estándar en el tratamiento del CO en primera línea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Pérez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23(5):961-8. E-pub: 30 de enero de 2021. PMID: 33515422; PMCID: PMC8058000
2. 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(5):672-705. PMID: 31046081
3. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2416-28.
4. Falandry C, Savoye AM, Stefani L, Tinquaut F, Lorusso D, Herrstedt J, et al. EWOC-1: a randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC) - A GCIG-ENGOT-GINECO study. *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl 15):5508.
5. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:34.
6. Walker J, Brady MF, DiSilvestro PA, Fujiwara K. A phase III trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy for ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma: an NRG oncology study. *Gynecol Oncol.* 2016;141(1):208.
7. Walker JL. Long-term survival of GOG 252 randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: an NRG Oncology/GOG Study. Phoenix, Arizona: 2022 SGO Annual Meeting on Women's Cancer; 2022.
8. Vanderpuye VD, Clemenceau JRV, Temin S, Aziz Z, Burke WM, Cevallos NL, et al. Assessment of adult women with ovarian masses and treatment of epithelial ovarian cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol.* 2021;7:1032-66. DOI: 10.1200/GO.21.00085. PMID: 34185571. PMCID: PMC8457806
9. Fujiwara K, Nagao S, Yamamoto K, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, et al. A randomized phase 3 trial of intraperitoneal versus intravenous carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel in patients with ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma (a GOTIC-001/JGOG-3019/GCIG, iPocTrial). Phoenix, Arizona: 2022 SGO Annual Meeting on Womens' Cancer; 2022.
10. Lim MC, Chang SJ, Yoo HJ, Nam BH, Bristow R, Park SY. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(Suppl 15):5520.

MANTENIMIENTO CON INHIBIDORES DE PARP

Ainhoa Madariaga Urrutia, Rodrigo Sánchez-Bayona y Luis Manso Sánchez

Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

La deficiencia en reparación de rotura de doble cadena del ADN, más conocida como deficiencia en recombinación homóloga (DRH), es prevalente en el carcinoma de ovario seroso / endometrioide de alto grado. Las enzimas PARP son esenciales en la reparación de las roturas de la cadena simple del ADN (1). La inhibición de las enzimas PARP da lugar a roturas persistentes de la cadena simple, lo que provoca la acumulación de roturas de la cadena doble durante la replicación del ADN y conduce a la detención del ciclo celular o a la muerte celular. Las células tumorales con mutación de *BRCA1/2* (BRCAm) o DRH, son especialmente sensibles al tratamiento con inhibidores de PARP (iPARP). Esto corresponde al concepto de “letalidad sintética”: la pérdida sinérgica de la función de dos vías de reparación conduce a la muerte celular, pero no la de una sola vía.

MANTENIMIENTO CON INHIBIDORES DE PARP

La incorporación de iPARP ha transformado el tratamiento del carcinoma seroso / endometrioide de alto grado de ovario avanzado (estadio III/IV) (1). En primera línea, el tratamiento con iPARP se basa en una estrategia de mantenimiento tras completar la quimioterapia, y tras objetivar respuesta al mismo (1). Los ensayos aleatorios de mantenimiento de iPARP en primera línea (Tabla I) han mostrado un sólido aumento en supervivencia libre de progresión (SLP), sin cambios significativos en objetivos primarios de calidad de vida (1,2). Los biomarcadores analizados en dichos estudios incluyen BRCAm y el DRH evaluado mediante el test de Myriad myChoice® o FoundationOne CDx® (véase capítulo 2).

Mantenimiento en monoterapia

El estudio SOLO1 (NCT01844986) fue el primer ensayo clínico que incorporó el iPARP olaparib en el paradigma del tratamiento de primera línea en pacientes portadoras de BRCAm somático o germinal (Tabla I). Las pacientes fueron asignadas a recibir olaparib o placebo (3). El uso de olaparib demostró un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) (56 meses olaparib vs. 13,8 meses placebo; *hazard ratio* [HR] 0,33; intervalo de confianza (IC) 95 %: 0,25-0,43). Datos a largo plazo han demostrado beneficio más allá de la interrupción del olaparib a los 2 años. El tratamiento de mantenimiento con olaparib ha demostrado una mejoría clínicamente significativa de supervivencia global (SG a 7 años 67 % en olaparib vs. 46,5 % en placebo; HR 0,55, IC 95 %: 0,40-0,76), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa debido a la asignación alfa (4).

El estudio PRIMA (NCT02655016) evaluó niraparib en la población por intención de tratar (ITT; no restringido a portadoras de BRCAm) (5). Fueron incluidas pacientes con estadio III y enfermedad residual, estadio IV, y aquellas tratadas con quimioterapia neoadyuvante. El objetivo primario se realizó como un análisis jerárquico de SLP en los tumores DRH en primer lugar y, si significativa,

en población por ITT. En pacientes con tumores DRH se evidenció un aumento de SLP (HR 0,43; IC 95 %: 0,31-0,59), así como en el grupo por ITT (HR 0,62; IC 95 %: 0,50-0,76). En otros subgrupos, según estado de la DRH la SLP fue la siguiente: DRH/BRCAm (HR 0,40; IC 95 %: 0,27-0,62), DRH/BRCA-nativo (HR 0,50; IC 95 %: 0,31-0,83), y recombinación homóloga competente o desconocida (HR 0,68; IC 95 %: 0,49-0,94). Los resultados de SG son aún inmaduros.

El estudio ATHENA-MONO (NCT03522246) evalúa el mantenimiento con rucaparib o placebo. El objetivo primario del estudio fue la SLP, realizando un análisis jerárquico de SLP en los tumores DRH en primer lugar y, si significativa, en población por ITT (2). En pacientes con tumores DRH se evidenció un aumento de SLP (HR 0,47; IC 95 %: 0,31-0,72), así como en el grupo por ITT (HR, 0,65; IC 95 %: 0,45-0,95). Los resultados de SG son aún inmaduros.

Estrategias de mantenimiento en combinación

Estudios contemporáneos están evaluando otras posibles estrategias de combinación sinérgica, incluyendo antiangiogénicos. En el estudio de fase III PAOLA-1 (NCT02477644), se comparó bevacizumab y olaparib frente a bevacizumab y placebo, en pacientes con respuesta a carboplatino, taxano y bevacizumab (Tabla 1) (6). El objetivo primario fue la SLP en la población ITT, favoreciendo a la rama de olaparib-bevacizumab (HR 0,59; IC 95 %: 0,49-0,72). En otros subgrupos, según resultado de DRH, se demostró beneficio en SLP para DRH/BRCAm (HR 0,33; IC 95 %: 0,25-0,45) y DRH / BRCA-nativo (HR, 0,43; IC 95 %: 0,28-0,66), pero no en el subgrupo DRH-negativo o desconocido (HR 0,92; IC 95 %: 0,72-1,17). No se objetivaron diferencias en SG en la población ITT (HR 0,92; IC 95 %: 0,76-1,12), pero si en el subgrupo preespecificado de pacientes con DRH (HR 0,62; IC 95 %: 0,45-0,85) (7). Según los datos del estudio de subgrupos, el tratamiento de mantenimiento con olaparib y bevacizumab obtuvo la aprobación en la Unión Europea para los tumores DRH, incluidos los asociados a BRCAm.

Varios estudios están evaluando la combinación de iPARP, inhibidores del punto de control con o sin antiangiogénicos como mantenimiento de primera línea, cuyos resultados están pendientes.

-Tabla I-
Características de estudios

	SOLO1	PRIMA	ATHENA-MONO	PAOLA1
Rama intervención	Olaparib	Niraparib	Rucaparib	Olaparib + bevacizumab
Rama control	Placebo	Placebo	Placebo	Bevacizumab
Duración	2 años	3 años	2 años	Bevacizumab 15 meses + olaparib 2 años
Biomarcadores	100 % BRCAm	29 % BRCAm 48 % DRH	21 % BRCAm 43 % DRH	31 % BRCAm 51 % DRH
Enfermedad residual	No criterio de i/e	≤ 2 cm	No criterio de i/e	No criterio de i/e
Nivel de CA125	No en aumento	Normal o reducción del 90 % con quimioterapia	No en aumento	No en aumento

i/e: inclusión / exclusión; BRCAm: portadora de mutación en BRCA; DRH: deficiencia en recombinación homóloga.

Toxicidad

Los efectos secundarios de clase de los iPARP incluyen fatiga, náuseas y toxicidad hematológica (1). Otras posibles toxicidades son alteraciones gastrointestinales, en valores de laboratorio (creatinina, perfil hepático), dermatológicas e insomnio / alteraciones de sistema nervioso central, entre otros. Los potenciales efectos secundarios graves relacionados con tratamiento de iPARP incluyen la leucemia y síndromes mielodisplásicos, reportados en ~1 % en estudios de mantenimiento de primera línea (1,3). Es importante reconocer las diferencias específicas entre fármacos (Tabla II), incluidos los efectos adversos de no-clase y la frecuencia de toxicidad de clase.

**–Tabla II–
Principales efectos secundarios***

Efectos adversos en % (grado ≥ 3 en %)				
	SOLO1 Olaparib	PRIMA Niraparib	ATHENA-MONO Rucaparib	PAOLA1 Olaparib + bevacizumab
Toxicidad hematológica				
Anemia	39 (22)	63 (31)	46,6 (28,7)	41 (17)
Neutropenia	23 (9)	26 (13)	27,8 (14,6)	18 (6)
Trombopenia / plaquetas bajas	11 (1)	73 (42)	23,8 (7,1)	8 (2)
Toxicidad no hematológica				
Astenia	63 (4)	35 (2)	55,8 (4,9)	53 (5)
Náuseas	77 (1)	57 (1)	56,2 (2)	53 (2)
Vómitos	40 (< 1)	12 (1)	24 (1)	22 (1)
Diarrea	34 (3)	22 (< 1)	23,5 (1)	18 (2)
Estreñimiento	28 (0)	39 (< 1)	19,3 (0)	10 (0)
Disgeusia	26 (0)	NR	21,2 (< 1)	8 (< 1)
Artralgia	25 (0)	18 (< 1)	20,2 (< 1)	22 (1)
Dolor abdominal	25 (2)	22 (1)	24,9 (< 1)	19 (1)
Cefalea	23 (1)	26 (< 1)	20 (< 1)	14 (< 1)
Insomnio	NR	25 (< 1)	13,9 (< 1)	NR
Elevación ALT / AST	NR	NR	42,6 (11)	NR
Hipertensión	NR	17 (6)	NR	46 (19)

*Principales efectos secundarios reportados en el brazo de iPARP en ensayos clínicos aleatorizados de primera línea (> 20 % de los pacientes en alguno de los ensayos). En los ensayos clínicos SOLO1 y PAOLA1 la toxicidad se reporta como resumen de efectos adversos. En los ensayos clínicos PRIMA y ATHENA-MONO se reportan los efectos adversos emergentes con el tratamiento.
NR: no reportado.

RECOMENDACIONES

A la vista de los resultados de estos tres ensayos, el uso de iPARP se ha convertido en el paradigma del tratamiento del cáncer de ovario de primera línea. Basándose en la magnitud del beneficio, el uso de un iPARP debería considerarse el estándar de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones) para pacientes con tumores asociados a *BRCA* y/o DRH (Figura 1). Para aquellas pacientes con tumores sin DRH, puede considerarse el tratamiento con niraparib u optarse por mantenimiento con bevacizumab en monoterapia.

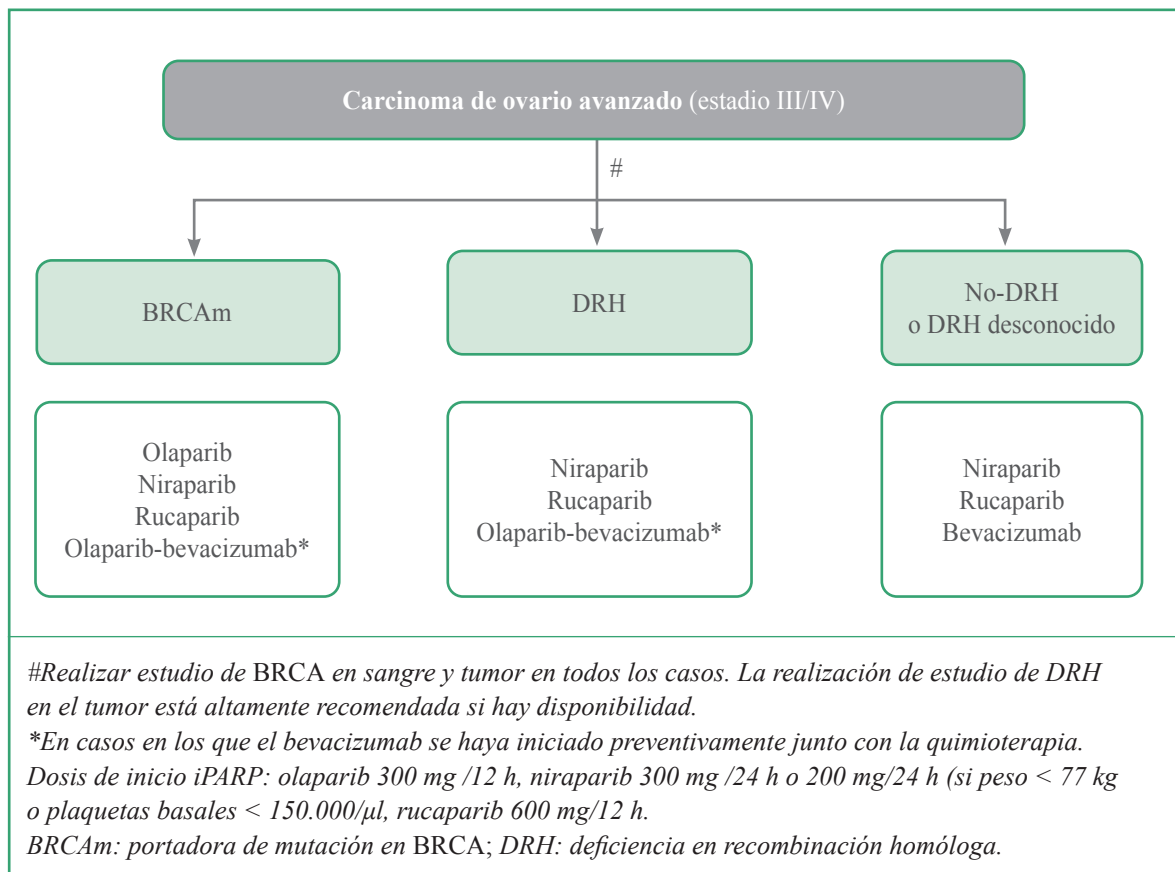


Figura 1. Algoritmo de tratamiento.

ASPECTOS PRÁCTICOS Y PUNTOS CLAVE

- Se recomienda tratamiento con iPARP de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario avanzado y variantes patogénicas en *BRCA* o DRH.
 - En presencia de BRCAM se pueden valorar: olaparib, niraparib, rucaparib u olaparib-bevacizumab (si bevacizumab iniciado previamente junto con quimioterapia).
 - En presencia de DRH se pueden valorar: niraparib, rucaparib u olaparib-bevacizumab (si bevacizumab iniciado previamente junto con quimioterapia).
- En pacientes sin alteraciones en DRH, se puede considerar mantenimiento con niraparib o bevacizumab en monoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Madariaga A, Bowering V, Ahrari S, Oza AM, LHeureux S. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(7):903-15.
2. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oakin A, Wilson MK, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol*. 2022;Jun(6):2201003;2022. DOI: 10.1200/JCO.22.01003
3. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;22(12):1721-31.
4. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oakin A, et al. Overall survival (OS) at 7-year (y) follow-up (f/u) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm) who received maintenance olaparib in the SOLO1/GOG-3004 trial. *Ann Oncol*. 2022;33:S235-S282.
5. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont R, Graybill W, Myrza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2391-402.
6. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín AJ, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2416-28.
7. Ray-Coquard IL, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín AJ, Bogner G, et al. Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC). *Ann Oncol*. 2022;33:S808-S869.

ANTIANGIOGÉNICOS

Cristina Pernaut Sánchez

Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

INTRODUCCIÓN

La angiogénesis tiene un papel fundamental en la patogénesis del cáncer, así como en la diseminación tumoral a la cavidad peritoneal del cáncer de ovario. Los neovasos que se forman en el tumor son anómalos y presentan una mayor permeabilidad, bajo flujo y una forma más irregular, lo que facilita que las células tumorales pasen al torrente sanguíneo y metastaticen. En el microambiente tumoral existe un desequilibrio a favor de los factores proangiogénicos (como el factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF], el factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF], el factor de crecimiento derivado de los fibroblastos [FGFR] y el complejo del receptor angiopoetina / Tie2) frente a los antiangiogénicos (como la trombosposdina y la angiostatina).

La hipoxia regula a la baja *BRCA1/2* y *RAD51*, de crucial relevancia en la recombinación homóloga, que es el racional para la combinación de antiangiogénicos e iPARP.

FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS

Anticuerpos monoclonales inhibidores del VEGF

Bevacizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (sobre todo a VEGF-A). Se ha testado tanto en combinación con quimioterapia o de mantenimiento tras esta y en combinación con iPARP (Tabla I).

-Tabla I-
Ensayos clínicos de fase III de bevacizumab

Estudio	Población	Tratamiento	SLP (meses)	SG (meses)
ICON7 (NCT 00483782)	PL I-IIA alto riesgo y IIB-IV (n = 1528)	CP + placebo vs. CP + bevacizumab 7,5 mg/kg/3 semanas durante 5-6 ciclos, seguido de mantenimiento 12 ciclos	17,3 vs. 19 (HR 0,81, p = 0,004)	44,6 vs. 45,5 (p = 0,85)
GOG 218 (NCT 00262847)	PL III con cirugía R1 y IV (n = 1873)	Brazo A: CP + placebo ciclos 2-22 Brazo B: CP + bevacizumab (15 mg/mg) ciclos 2-6 + placebo ciclos 7-22 Brazo C: CP + bevacizumab ciclos 2-22	10,3 vs. 11,2 vs. 14,1 (B vs. A: HR 0,98, p = 0,16; C vs. A: HR 0,71, p = 0,004)	41,1 vs. 40,8 vs. 43,8 (B vs. A: HR 1,06, p = 0,34; C vs. A: HR 0,96, p = 0,53)

(Continúa en la página siguiente)

–Tabla I (cont.)–
Ensayos clínicos de fase III de bevacizumab

Estudio	Población	Tratamiento	SLP (meses)	SG (meses)
PAOLA1 (NCT02477644)	PL III y IV (n = 806)	Bevacizumab 15 mg/kg/21 d 15 meses + placebo vs. bevacizumab + olaparib 300 g/12 h 2 años	16,6 vs. 22,1 (HR 0,59, p < 0,001) Población HRD 46,1 vs. 19,2 (HR 0,41)	Población global 56,5 vs. 51,6 (HR 0,92, p = 0,41) Población HRD 75,2 vs. 57,3 (HR 0,62 [0,45-0,85])
OCEANS (NCT00434642)	RPS (n = 484)	CG + placebo vs. CG + bevacizumab 15 mg/kg durante 6-10 ciclos y posterior mantenimiento	12,4 vs. 8,4 (HR 0,84, p > 0,0001)	33,6 vs. 32,9 (HR 0,95, p = 0,65)
GOG 213 (NCT00565851)	RPS (n = 674)	CP + placebo vs. CP + bevacizumab 15 mg/kg durante 6 ciclos y posterior mantenimiento	13,8 vs. 10,4 (HR 0,48, p > 0,0001)	42,2 vs. 37,3 (HR 0,82, p = 0,056)
AURELIA (NCT00976911)	RPR (n = 361)	wP/DLP/TP + placebo vs. wP/DLP/TP + bevacizumab 10 mg/kg/14 d o 15 mg/kg/21 d	3,4 vs. 6,7 (HR 0,48, p > 0,001)	13,3 vs. 16,6 (HR 0,85, p < 0,174)

PL: primera línea; RPS: recaída platino sensible; RPR: recaída platino resistente; CP: carboplatino AUC 5-6 + paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días; NA: no alcanzada; CG: carboplatino AUC 4 trisemanal + gemcitabina 1000 mg/m² d 1,8 cada 21 días; wP: paclitaxel 60 mg/m² d 1, 8, 15, 22/28 d; PLD: doxorubicina liposomal pegilada 40 mg/m²/28 d; TP: topotecán 4 mg/m² d 1, 8, 15/28 d o 1,25 mg/m² d 1-5/21 d.

Primera línea

En el estudio ICON7, pacientes con cánceres de ovario precoz de alto riesgo o estadio IIB-IV fueron aleatorizadas a recibir carboplatino y paclitaxel, con o sin bevacizumab seguido de 12 meses de mantenimiento con bevacizumab. Se objetivó un beneficio de la supervivencia libre de progresión (SLP) de 2,2 meses, pero sin beneficio en supervivencia global (SG). Sin embargo, el subgrupo de las pacientes con residuo tumoral en la cirugía mayor a 1 cm o estadio IV sí tiene una ventaja en la SG (30,2 vs. 39,7 meses, p = 0,03) con bevacizumab.

En el estudio GOG 218, se incluyeron pacientes con resección incompleta o con estadio IV. Bevacizumab concurrente con carboplatino y paclitaxel y con posterior mantenimiento demostró un incremento de la SLP de 3,8 meses, pero sin diferencias en la SG.

El estudio PAOLA1 comparó el mantenimiento con bevacizumab frente al de bevacizumab con olaparib en pacientes sin evidencia de enfermedad o en respuesta (parcial o completa) tras quimioterapia estándar, que habían recibido al menos 3 ciclos de bevacizumab previo. Se observó un beneficio de 5,5 meses en la SLP en el global de la población, con mayor beneficio en las pacientes con mutaciones en *BRCA* (37,2 vs. 21,7 meses, *hazard ratio* [HR] 0,31, intervalo de confianza [IC]: 0,20-0,47) y en las pacientes con déficit de recombinación homóloga (HRD) (46,8 vs. 17,6 meses, HR 0,41, IC: 0,32-0,54). Sin embargo, en las pacientes sin HRD (o HRP) o de estado desconocido no existía beneficio al añadir olaparib (16,9 vs. 16 meses, HR 0,92, IC: 0,72-1,17). No se observó un incremento de la mediana de SG en el total de la población (56,5 vs. 51,6 meses [HR 0,92, p = 0,41]), pero sí en las pacientes con HRD (75,2 vs. 57,3 meses, HR 0,62 [0,45-0,85]).

Recaída platino sensible

En el estudio OCEANS se objetivó que añadir bevacizumab a carboplatino con gemcitabina prolonga la SLP 4 meses, pero no hay diferencias en la SG. En el GOG 213, se comprobó que añadir bevacizumab a carboplatino y paclitaxel trisemanal prolonga la SLP 3,4 meses, sin diferencias significativas en SG.

Recaída platino resistente

En el estudio AURELIA, se objetivó que añadir bevacizumab a la quimioterapia a elección del investigador (paclitaxel semanal, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán) supone un incremento de la SLP de 3,3 meses, sin diferencias significativas en SG.

Las toxicidades de bevacizumab incluyen hipertensión, dificultad en la cicatrización, proteinuria, incremento del riesgo de trombosis y riesgo de perforación y fistulización.

Aflibercept

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante que consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana. En un ensayo clínico de fase II (NCT00396591) demostró prolongar el tiempo de 31,8 a 55,1 días en pacientes con ascitis recurrente sintomática.

Trebananib

El trebananib es un péptido que inhibe la unión de la angiopoyetina 1 y 2 a Tie2. No demostró incrementar la SLP en primera línea (TRINOVA-3, NCT 01493505) (15,9 vs. 15 meses, HR 0,93, $p = 0,36$).

TKI antiangiogénicos

Pazopanib

Pazopanib inhibe diferentes receptores implicados en la angiogénesis (VEGFR 1, 2 y 3, PDGFR y c-kit). El estudio de fase II MITO-11 (NCT01644825), realizado en pacientes con cáncer de ovario en recaída platino resistente con un máximo de dos líneas de tratamiento previas, estudió la adición de pazopanib 800 mg/24 h al paclitaxel semanal. Pazopanib prolonga la SLP 2,8 meses (3,49 vs. 6,35, HR 0,42, $p = 0,002$), pero sin diferencias de SG. En el estudio AGO-OVAR-16 (NCT00866697), en cánceres de ovario en estadio II-IV en mantenimiento tras primera línea, se comparó pazopanib 800 mg/24 h con placebo. Aunque se observó un incremento de la SLP de 5,6 meses (12,3 vs. 17,9, HR 0,77, $p = 0,002$), no hubo diferencias en la SG. En población del este de Asia se observó un impacto detrimental en la SG con pazopanib. Hubo una alta tasa de efectos secundarios de grado 3-4 (hipertensión, neutropenia, trombopenia, hepatitis, etc.), con un 58 % de disminución de dosis y un 33 % de suspensión del tratamiento por toxicidad, por lo que finalmente no fue aprobado.

Nintedanib

Nintedanib es un inhibidor oral de VEGFR, FGFR y PDGFR. Se realizó un estudio de fase III, en AGO-OVAR-12 (NCT01015118) en primera línea, concurrente con carboplatino y paclitaxel,

con posterior mantenimiento. Demostró un modesto incremento de SLP de 1,2 meses (16,6 vs. 17,6 meses, HR 0,86, $p = 0,029$) y, dada su elevada toxicidad digestiva (hasta un 22 % de pacientes tuvo diarrea de grado 3 o mayor), no se aprobó su uso.

Cediranib

Cediranib es un inhibidor oral de VEGF 1, 2 y 3. Se testó en el estudio ICON 6 (NCT00532194), donde demostró que, administrado junto con carboplatino y paclitaxel y con posterior mantenimiento, prolonga la SLP (8,7 vs. 11 meses, HR 0,56, $p > 0,0001$), pero no la SG. Cediranib se está estudiando en combinación con olaparib, dados los prometedores resultados del ensayo clínico de fase II (NCT0111648), en los que se observó que la combinación de olaparib y cediranib prolongaba la SLP frente a olaparib en monoterapia (8,2 vs. 16,5 meses, HR 0,50, $p = 0,007$), sin diferencias en SG en el global de la población.

RECOMENDACIONES Y CONCLUSIONES

Bevacizumab en combinación con quimioterapia consigue prolongar la SLP en primera línea (sobre todo en cirugía incompleta y estadio IV), en recaída platino sensible y recaída platino resistente, sin haber demostrado un impacto en SG, probablemente influido por el cruzamiento a dicho tratamiento en fases posteriores a los ensayos. Además, bevacizumab prolonga la SLP en combinación con olaparib en mantenimiento de primera línea en las pacientes con HRD y/ o mutación en *BRCA1/2* (recomendación ESMO IA).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- 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(5):672-705. PMID: 31046081.
- Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81(1):17-38.
- Grunewald T, Ledermann JA. Targeted therapies for ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;41:139-52.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-28.

7

CAPÍTULO

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

FACTORES A CONSIDERAR

Eva María Guerra Alía, Elena Vida Navas y Alfonso Cortés Salgado
Sección de Mama y Tumores Ginecológicos. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

Previamente, el intervalo libre de platino era prácticamente el único factor en el que se basaba el tratamiento de la recaída. De este modo, se catalogaba a las pacientes como platino refractarias (progresión durante el tratamiento con platino), platino resistentes (progresión en menos de 6 meses), parcialmente sensibles (progresión a los 6-12 meses) y sensibles (progresión tras más de 12 meses). Dentro de la misma categoría todas se trataban de la misma manera (1). Actualmente, se considera que se deben tener en cuenta muchos otros factores a la hora de tomar la decisión terapéutica, dado que no disponemos de biomarcadores moleculares que determinen la mejor opción y es clave secuenciar de forma estratégica las alternativas disponibles para alargar los intervalos libres de tratamiento, retrasar el deterioro de la calidad de vida y evitar la aparición de platino resistencia. Así, deberemos considerar factores relacionados con la paciente, con el tumor y con el tratamiento (2,3) (Tabla I).

–Tabla I–
Factores a considerar en el tratamiento de la recaída

Paciente	Tumor	Tratamiento
Deseo de recibir tratamiento	Histología	Cirugía
Comorbilidades	Clasificación molecular	Tratamientos previos recibidos
Estado general		Número de líneas previas
Toxicidad residual y preferencias	Mutación <i>BRCA</i>	Intervalo libre de tratamiento
Síntomas		

FACTORES RELACIONADOS CON LA PACIENTE

En relación con la paciente, deben tenerse en cuenta los siguientes factores:

- *Deseo de recibir tratamiento*: toda paciente debe ser informada sobre los beneficios y riesgos de cada tratamiento, así como de la toxicidad esperada y las expectativas que perseguimos con cada tratamiento. Con toda esta información, la paciente debe decidir si recibe o no el tratamiento (3).
- *Comorbilidades*: es fundamental recoger en la historia clínica las enfermedades previas que presenta la paciente, así como la medicación concomitante para evitar interacciones medicamentosas (1,3).
- *Estado general*: la presencia de un estado funcional deteriorado es predictiva de pobre respuesta a la quimioterapia y de un abandono temprano del tratamiento (4), por lo que debe ser evaluada. Asimismo, se debe informar a la paciente y, en todo caso, remitir a Cuidados Paliativos para evitar el deterioro de la calidad de vida.
- *Toxicidad residual y preferencias de la paciente*: la evaluación de la existencia de toxicidades residuales previas es fundamental en la elección del tratamiento para evitar fracasos terapéuticos y abandonos tempranos. Cuando se decide que el platino es la mejor opción, las combinaciones han demostrado superioridad frente a la monoquimioterapia con platino y la elección del acompañante es clave para conseguir un mayor rendimiento terapéutico (5). Además, en este contexto, también es determinante evaluar las preferencias de la paciente. Así, la combinación platino-paclitaxel se asocia a alopecia en un 86 % y a neurotoxicidad de moderada a grave en un 20 % de los casos, por lo que la existencia de neurotoxicidad residual previa debe ser tenida en cuenta. La opción platino-gemcitabina se asocia fundamentalmente a toxicidad hematológica y alopecia de grado 2 únicamente en un 14,3 % de los casos. La combinación carboplatino-doxorubicina liposomal pegilada (PLD) se asocia fundamentalmente a mucositis en un 48,9 % de casos y eritrodismesia palmo-plantar en un 34,7 %, que es de grado 1-2 y se asocia a alopecia de grado 1-2 solo en un 4,1 %.
- *Síntomas*: la presencia de síntomas que limiten la calidad de vida puede hacer que optemos por esquemas de tratamiento con los que se consiga una rápida respuesta, como puede ser la asociación de bevacizumab (1) a esquemas de platino, como se vio en el estudio OCEANS, o a monoquimioterapia sin platino, como se vio en el estudio AURELIA (6), para conseguir un control rápido de la ascitis y de los síntomas gastrointestinales.

FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR

En cuanto al tumor, deben considerarse los siguientes factores asociados:

- *Histología*: los distintos subtipos histológicos presentan características genéticas y moleculares distintas que les hacen responder de forma diferente a los tratamientos disponibles y que están guiando la investigación en función de las alteraciones presentes. Así, los tumores de bajo grado, células claras y mucinosos presentan menos probabilidad de respuesta a platino (1). En el último consenso del GCIG (7), se establece que los carcinomas endometrioides de alto grado con mutaciones en *TP53*, así como los carcinosarcomas de ovario cuyo componente epitelial presenta expresión aberrante de *p53*, deben incluirse en los estudios para carcinomas serosos de alto grado, con estadificación.
- *Clasificación molecular*: cerca de un 50 % de pacientes con tumores serosos de alto grado presentan alteración en el sistema de la recombinación homóloga, bien por mutación germinal o somática en *BRCA* o debido a otras alteraciones (8). Estos tumores presentan mayor respuesta a platino y a inhibidores de poli(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP) e identificarlos se convierte en una necesidad para orientar las opciones terapéuticas disponibles.

FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento, los factores que se han de considerar son:

- *Cirugía*: toda paciente con una recaída debe ser evaluada en un comité multidisciplinar para valorar si sería candidata a una segunda citorreducción. Deberán tenerse en cuenta factores como la edad, el estado general, las comorbilidades, el intervalo libre de tratamiento y el AGO *score*. Asimismo, es importante considerar la presencia o no de enfermedad residual tras esta cirugía a la hora de considerar tratamientos posteriores.
- *Tratamientos previos*: la posibilidad de presentar una toxicidad limitante que obligue a una interrupción temprana del tratamiento y a un fracaso terapéutico debe ser tenida en cuenta. Para ello es necesario revisar los tratamientos previos recibidos, el número de líneas recibidas y las toxicidades que se han presentado. Así, por ejemplo, con el carboplatino debemos tener presente la posibilidad de presentar reacciones de hipersensibilidad, que se sabe pueden producirse en un 8-44 % de pacientes que lo reciben de nuevo en segunda o tercera línea (9). También es importante considerar el tiempo de exposición y respuesta a las terapias previas a la hora de valorar la posible eficacia de tratamientos posteriores. Según el último consenso del GCIG (7), la exposición previa a inhibidores de PARP y/o bevacizumab, al menos, deberían contemplarse como factores de estadificación a la hora del diseño de ensayos clínicos donde se está valorando el tratamiento con platino como una opción.
- *Intervalo libre de tratamiento*: a la hora de seleccionar el tratamiento, deberemos considerar el intervalo libre de tratamiento (TFI). No solo el intervalo libre de platino (TFIp), sino también el intervalo libre de tratamiento no platino (TFInp) y el intervalo libre de tratamiento biológico (TFIb), como los antiangiogénicos e inhibidores de PARP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672-705.
2. Pignata S, Cecere SC. How to sequence treatment in relapsed ovarian cancer. *Future Oncol.* 2021;17(3s):1-8.
3. Glajzer J, Grabowski JP, Sehoul J, Pfisterer J. Recurrent treatment in ovarian cancer patients: what are the best regimens and the order they should be given? *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(6):49.
4. Roncolato FT, Joly F, O'Connell R, Lanceley A, Hilpert F, Buizen L, et al. Reducing uncertainty: predictors of stopping chemotherapy early and shortened survival time in platinum resistant/refractory ovarian cancer - The GCIG symptom benefit study. *Oncologist.* 2017;22(9):1117-24.
5. Raja FA, Counsell N, Colombo N, Pfisterer J, Du Bois A, Parmar MK, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol.* 2013;24(12):3028-34.
6. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, Reuss A, Savarese A, Vergote I, et al. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3836-8.
7. Vergote I, González-Martín A, Lorusso D, Gourley C, Mirza M, Kurtz JM, et al. Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer Inter Group. *Lancet Oncol.* 2022;23:e374-84.
8. Rodrigues da Cunha Colombo Bonadio R, Nogueira Fogace R, Costa Miranda V, Estevez Diz MP. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73(Suppl 1):e450s.
9. Gadducci A, Tana R, Teti G, Zanca G, Fanucchi A, Genazzani A. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(4):615-20.

CIRUGÍA DE LA RECIDIVA

Óscar Caso Maestro¹, Álvaro Tejerizo García² y Gloria González Tristante²
Servicios de ¹Cirugía General y del Aparato Digestivo, y ²Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente, el 80-85 % de las pacientes con cáncer de ovario tendrá una recidiva de la enfermedad durante los primeros 5 años después del diagnóstico (1). La mayoría de las recidivas serán en forma de afectación ganglionar localizada, peritoneal localizada o peritoneal difusa, mientras que la recidiva extraabdominal es más rara. Solo una pequeña parte de estas pacientes serán candidatas a tratamiento quirúrgico, única opción de tratamiento disponible en las pacientes no subsidiarias de cirugía en tratamiento sistémico con intención paliativa.

El objetivo de la cirugía en la recidiva del cáncer de ovario es conseguir una resección completa de la enfermedad (R0), para lo que podría ser necesario realizar desde linfadenectomías a diferentes niveles hasta resecciones multiviscerales o incluso citorreducciones secundarias o terciarias en casos seleccionados.

FACTORES PRONÓSTICOS

Se han descrito múltiples factores que van a determinar tanto el pronóstico de la recidiva como su manejo de y que se enumeran a continuación (2):

- *Factores dependientes del tumor*: localización y extensión de la recidiva, radicalidad de la citorreducción primaria, presencia de ascitis, subtipo histológico y estado de la mutación *BRCA*.
- *Factores dependientes de la paciente*: estado de la paciente según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), intervalo libre de enfermedad desde el fin del tratamiento, toxicidad residual y comorbilidades asociadas, y preferencias de la paciente.

SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATAS A CIRUGÍA DE LA RECIDIVA

Se han publicado varios trabajos en un intento de identificar qué pacientes van a ser aquellas que se beneficien de la cirugía (3). Aunque podemos encontrar resultados contradictorios, los criterios AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie) son los más aceptados de forma casi unánime para seleccionar a las pacientes candidatas a cirugía de la recidiva.

En el estudio DESKTOP OVAR (Descriptive Evaluation of Preoperative Selection Kriteria for Operability in Recurrent Ovarian Cancer), solo la cirugía R0 de la recidiva se relacionó con una mejora en la supervivencia de las pacientes (4). El ECOG 0, la presencia de ascitis < 500 ml y la cirugía R0 en la cirugía primaria fueron los únicos factores que se relacionaron con la posibilidad de conseguir una cirugía R0 en el tratamiento de la recidiva. Estos son los conocidos como criterios AGO. En base a estos resultados surge el estudio DESKTOP II, con el objetivo de validar de forma prospectiva los criterios AGO (5). Se trata de un estudio multicéntrico con más de 500 pacientes

con recidiva de cáncer de ovario platino sensible (intervalo libre de enfermedad tras finalizar la terapia con platino > 6 meses), en el que se consiguió realizar una cirugía R0 en el 76 % de las pacientes que cumplían los criterios AGO, con una morbilidad de solo el 11 % y una mortalidad del 0,8 %. Recientemente, en el estudio DESKTOP III (6) hemos podido ver cómo las pacientes con recidiva platino sensible de su cáncer de ovario que cumplían los criterios AGO y eran operadas seguido de quimioterapia tenían una supervivencia global de 54 meses frente a los 46 meses de las pacientes que solo recibieron quimioterapia. La cirugía R0 fue posible hasta en el 75,5 % de los casos y se consiguió una supervivencia global en este grupo de 61,9 meses.

Otros criterios utilizados para seleccionar a las pacientes candidatas a cirugía de la recidiva del cáncer de ovario son los propuestos por Tian WJ y cols. (7). Estos criterios incluyen el estadio FIGO (I-II vs. III-IV), la presencia de residuo tumoral en la cirugía primaria (ausente o presente), el intervalo libre de enfermedad (≥ 16 meses o < 16 meses), el *performance status*, el CA125 en el momento de la recidiva (≤ 105 o > 105) y la presencia de ascitis en la recurrencia. Con estos criterios, los autores establecen un normograma que delimita pacientes de alto riesgo y pacientes de bajo riesgo en función de la puntuación obtenida. La cirugía R0 fue posible en el 53,4 % de las pacientes de alto riesgo y en el 20,1 % de las de bajo riesgo. Estos criterios, además, han sido validados de forma externa, alcanzando una sensibilidad del 83,3 % y una especificidad del 57,6 %.

Por otro lado, cabe mencionar los criterios del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), según los cuales todas las pacientes con una recidiva platino sensible limitada y reseccable van a ser candidatas a cirugía (8). Tienen la ventaja, con respecto a los criterios AGO, de que son menos restrictivos, con un mayor número de pacientes candidatas a cirugía, pero presentan el mismo nivel de evidencia y un menor grado de recomendación.

RESULTADOS DE LA CIRUGÍA EN LA RECIDIVA DEL CÁNCER DE OVARIO

En cuanto a los resultados de la cirugía en la recidiva del cáncer de ovario, existen múltiples trabajos publicados, entre los que encontramos tres estudios prospectivos aleatorizados de fase III en los cuales pacientes con recidivas platino sensibles de su cáncer de ovario son aleatorizadas a ser operadas seguido de quimioterapia o recibir solo tratamiento quimioterápico.

El primero de ellos es el estudio DESKTOP III, ya comentado previamente, en el que la supervivencia global fue significativamente mejor en las pacientes que se sometieron a una cirugía seguido de tratamiento quimioterápico que en aquellas que solo recibieron quimioterapia cuando la recidiva era platino sensible y cumplían los criterios AGO.

Por otro lado, en el estudio SOC-1 (Shanghai Gynecologic Groups), la reseccabilidad de la enfermedad se basó en los criterios del estudio de Tian WJ y cols. y no en los criterios AGO. La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mejor en el grupo de pacientes sometidas a cirugía (17,4 vs. 11,9 meses), sin embargo, la supervivencia global fue similar entre ambos grupos.

Finalmente, tenemos el estudio GOG 213 (Gynecologic Oncology Group), en el que la reseccabilidad de la enfermedad vino dada por la valoración del propio investigador. En este estudio no hubo diferencias en la supervivencia global ni libre de enfermedad en ambos grupos, pero es importante hacer referencia a que más del 80 % de estas pacientes fueron tratadas con bevacizumab, a diferencia de los otros dos estudios.

RECOMENDACIONES

- La cirugía debe valorarse en todas las pacientes con recidiva de cáncer de ovario como una alternativa de tratamiento (Figura 1).
- Los criterios AGO son los más aceptados, con un nivel de evidencia alto, pero se pueden emplear otros criterios, aunque su nivel de evidencia sea menor.
- La cirugía debe plantearse en el seno de comités multidisciplinares en centros con amplia experiencia y la cirugía R0 debe ser el objetivo en todos los casos.

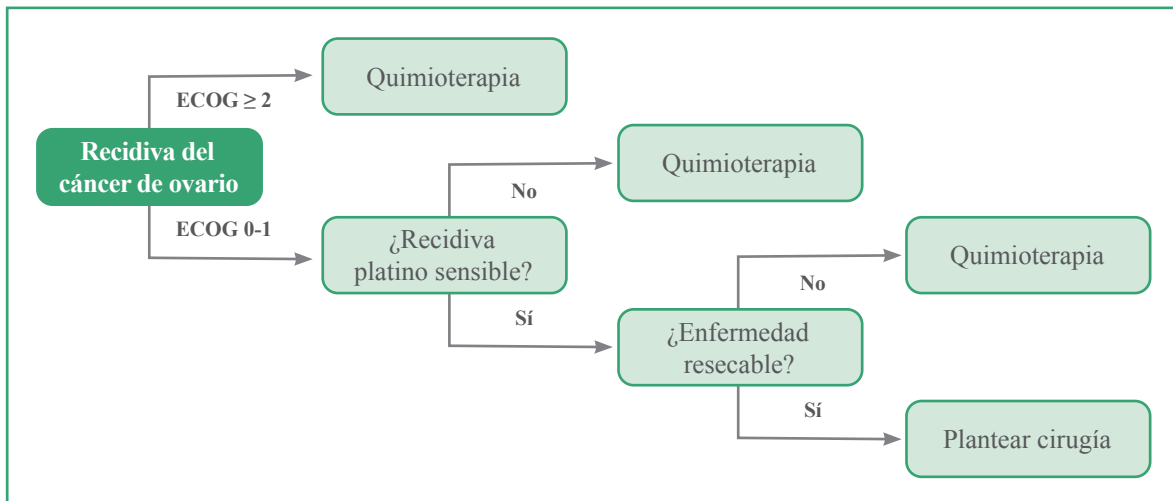


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la recidiva del cáncer de ovario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suh DH, Kim HS, Chang SJ, Bristow RE. Surgical management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;142:357-67.
2. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus of the Gynecologic Cancer Intergroup Recurrent Disease. *Ann Oncol.* 2017;28:727-32.
3. Cowan RA, Eriksson AGZ, Jaber SM, Zhou Q, Iasonos A, Zivanovic O, et al. A comparative analysis of prediction models for complete gross resection in secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;145:230-5.
4. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1702-10.
5. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the multicenter intergroup study DESKTOPII. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:289-95.
6. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2021;385:2123-31.
7. Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, Tropé CG, Jiang R, Auhan A, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:597-604.
8. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2006;106:1933-9.

TRATAMIENTO BASADO EN PLATINO

Eva María Guerra Alía, Alfonso Cortés Salgado y Elena Vida Navas
Sección de Mama y Tumores Ginecológicos. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

La elección del tratamiento en la recaída requiere una valoración individual y personalizada para optimizar las opciones terapéuticas. Históricamente, el intervalo libre de platino (PFI) mayor o igual a 6 meses catalogaba a las pacientes como platino sensibles para considerar un retratamiento con platino (1). Recientemente se ha abandonado esta definición, dado que intervienen otros muchos factores que predicen una respuesta a platino (histología, presencia de mutación en *BRCA*, etc.) y en base a que se dispone de más opciones terapéuticas que deben secuenciarse de manera adecuada para optimizar la eficacia (2). Por todo ello, se requiere una aproximación basada en factores clínicos, a falta de biomarcadores moleculares, considerándose las pacientes para las que el platino no es la mejor opción aquellas que progresan durante el tratamiento con platino, que presentan recaída precoz sintomática tras el fin de la última quimioterapia basada en platino o que presentan una contraindicación al platino, como alergia no subsidiaria de protocolo de desensibilización o neurotoxicidad limitante. Para el resto de pacientes en las cuales no existe contraindicación para el platino o que no tienen una resistencia definitiva, consideraremos el tratamiento basado en platino (1). A continuación, se describen las opciones terapéuticas para las pacientes en las cuales el platino se considera la mejor opción para el tratamiento de la enfermedad recurrente.

QUIMIOTERAPIA

El tratamiento combinado con platino ha demostrado aumentar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) frente a la monoquimioterapia con platino (3). Son diversas las combinaciones que han demostrado igualdad en cuanto a eficacia, como carboplatino-paclitaxel, carboplatino-gemcitabina y carboplatino-doxorubicina liposomal pegilada. La elección de una u otra vendrá determinada por el perfil de toxicidad más apropiado, teniendo en cuenta las preferencias de la paciente y las toxicidades residuales presentes en el momento de la recaída.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Son varios los tratamientos biológicos que se han incorporado al tratamiento de la recaída del cáncer de ovario, fundamentalmente, como tratamiento de mantenimiento tras la quimioterapia, entre ellos, los antiangiogénicos (bevacizumab) y los inhibidores de poli(ADP)-ribosa polimerasa (iPARP) (olaparib, niraparib y rucaparib). La incorporación de estas opciones al tratamiento de la primera línea nos obliga a elaborar un algoritmo personalizado y basado en factores biológicos y clínicos para considerar la opción más adecuada en el tratamiento de la recaída. Por ello, es necesario considerar el tratamiento recibido en primera línea para la elección terapéutica en la recaída (2). Pueden encontrarse diversos escenarios, algunos de los cuales se describen a continuación.

Quimioterapia basada en platino (no iPARP ni bevacizumab previo)

En esta situación, las guías de la European Society of Medical Oncology y la European Society of Gynaecological Oncology (ESMO-ESGO) (1) consideran optar por un tratamiento basado en platino concurrente con bevacizumab seguido de bevacizumab de mantenimiento para pacientes con una alta carga de enfermedad y que requieran un rápido control sintomático. Para el resto, recomiendan un inhibidor de PARP como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a una quimioterapia basada en platino.

Quimioterapia basada en platino + iPARP de mantenimiento

Para pacientes que han recibido iPARP previo en primera línea, las guías ESMO-ESGO (1) recomiendan retratamiento con platino concurrente con bevacizumab seguido de bevacizumab de mantenimiento. En el estudio OCEANS (4), la combinación carboplatino + gemcitabina + bevacizumab aumentó la SLP frente a carboplatino + gemcitabina de 12,4 a 8,4 meses (*hazard ratio* [HR]: 0,48; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,39-0,61; $p < 0,0001$). La administración de bevacizumab en combinación con carboplatino + paclitaxel mostró un aumento similar en SLP en el estudio GOG 213 (5). Otra opción es carboplatino + doxorubicina liposomal pegilada + bevacizumab, que recientemente ha demostrado aumento de SLP frente a carboplatino + gemcitabina + bevacizumab (13,3 vs. 11,7 meses; HR: 0,80; IC 95 %: 0,68-0,96; $p = 0,0128$) (6).

Recientemente se ha comunicado el estudio OREO (7), el primero que ha explorado el retratamiento con iPARP. Para pacientes con mutación en *BRCA*, se exigía haber permanecido en tratamiento con iPARP ≥ 18 meses en primera línea y ≥ 12 meses en segunda o sucesiva. Las pacientes no mutadas en *BRCA* tenían que haber recibido iPARP en primera línea al menos 12 meses y 6 meses en segunda línea o sucesiva. El mantenimiento con olaparib frente a placebo aumentó la SLP en pacientes con mutación en *BRCA* (4,3 meses vs. 2,8 meses; HR: 0,57; IC 95 %: 0,37-0,87; $p = 0,022$). En pacientes sin mutación en *BRCA*, olaparib aumentó la SLP frente a placebo (5,3 meses vs. 2,8 meses; HR: 0,43; IC 95 %: 0,26-0,71; $p = 0,0023$), independientemente del estado de deficiencia en la recombinación homóloga (HRD). Por tanto, el retratamiento con iPARP, en este caso olaparib, puede considerarse en pacientes seleccionadas, ya que se observan beneficios duraderos y un perfil de seguridad consistente con el observado en el primer curso de tratamiento con iPARP.

Quimioterapia basada en platino + bevacizumab → bevacizumab de mantenimiento

Tres inhibidores de PARP han sido aprobados como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a quimioterapia basada en platino en la recaída después de tres estudios de fase III que han demostrado similar eficacia. Olaparib, en el estudio 19 (8), demostró un aumento significativo de SLP independientemente de la mutación en *BRCA* (8,4 meses vs. 4,8 meses; HR: 0,35; $p < 0,001$). En pacientes con mutación en *BRCA*, el aumento en SLP fue de mayor magnitud: 11,2 meses con olaparib frente a 4,3 meses con placebo (HR: 0,18; $p < 0,001$). Estos datos fueron confirmados en el estudio SOLO2 (9). La toxicidad más frecuentemente observada fue la gastrointestinal: náuseas (68 %), vómitos (32 %), astenia (49 %) y anemia (17 %). Niraparib, en el estudio NOVA (10), demostró aumento de SLP tras respuesta a platino como tratamiento de mantenimiento independientemente de la mutación en *BRCA* y el estatus de HRD. El mayor aumento en SLP se objetivó en población gBRCAm (21 meses vs. 5,5 meses con placebo; HR: 0,27; IC 95 %: 0,17-0,41), seguida de población HRD positiva (12,9 meses vs. 3,8 meses con placebo; HR: 0,38; IC 95 %: 0,24-0,59); también se objetivó

beneficio en población no *BRCA* (9,3 meses vs. 3,9 m con placebo; HR: 0,45; 95 % IC: 0,34-0,61; $p < 0,001$). Los efectos adversos más observados fueron náuseas (73,6 %), astenia (59,4 %) y toxicidad hematológica, trombocitopenia (61,3 %), anemia (50,1 %) y neutropenia (30,2 %). En el estudio ARIEL3 (11), rucaparib aumentó la SLP en todos los subgrupos: en *BRCA* mutados, 16,6 meses vs. 5,4 meses con placebo (HR: 0,23; IC 95 %: 0,16-0,34; $p < 0,0001$); en HRD, 13,6 meses vs. 5,4 meses con placebo (HR: 0,32; IC 95 %: 0,24-0,42; $p < 0,0001$); y en *BRCA wt* y pérdida de heterocigosidad (LOH) baja, 10,8 meses vs. 5,4 meses con placebo (HR: 0,36; IC 95 %: 0,30-0,45; $p < 0,0001$). Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia (19 %) y elevación de enzimas hepáticas (10 %).

Por otro lado, el estudio MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17 (12) evidenció que el retratamiento con bevacizumab en combinación con doblete de platino se asoció a un aumento de SLP tras haberlo recibido en primera línea. En todo caso, la pérdida de eficacia en los tratamientos posteriores y la aparición de toxicidad hacen necesario alternar los tratamientos para optimizar al máximo su rendimiento y retrasar la aparición de platino resistencia.

Quimioterapia basada en platino + bevacizumab + iPARP

Tras esta situación, son pocos los datos de los que disponemos hasta el momento. La biología tumoral y la probabilidad de respuesta a los futuros tratamientos, así como factores clínicos como la carga tumoral o la necesidad de una rápida respuesta, nos deben hacer optar por una u otra opción mientras no dispongamos de marcadores moleculares en los que basar esta decisión.

RECOMENDACIONES

La elección del tratamiento en la recaída requiere una valoración individualizada y personalizada, basada en factores clínicos a falta de biomarcadores moleculares que nos identifiquen la sensibilidad al platino. En pacientes en las cuales consideremos que el platino es la mejor opción (aquellas que no progresan durante el tratamiento con platino, no presentan recaída precoz sintomática tras la última quimioterapia basada en platino o no presentan contraindicación al platino), optaremos por un retratamiento con un doblete de platino. Si presentan alta carga tumoral o una recaída sintomática que requiera una rápida respuesta, la adición de bevacizumab concurrente con la quimioterapia y como mantenimiento ha demostrado aumentar la SLP y los porcentajes de respuesta. Para el resto de pacientes, tras respuesta a una quimioterapia basada en platino, el mantenimiento con un inhibidor de PARP, bien olaparib, niraparib o rucaparib han demostrado aumentar la SLP con un beneficio de gran magnitud y tenemos que considerarlo independientemente del estatus de *BRCA* o HRD. Para pacientes que ya han recibido estas terapias biológicas en primera línea, necesitamos más estudios con biomarcadores moleculares que nos orienten en la elección terapéutica en la recaída. El estudio OREO, para pacientes seleccionadas, nos indica que el retratamiento con olaparib aporta beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672-705.
2. Pignata S, Cecere SC. How to sequence treatment in relapsed ovarian cancer. *Future Oncol.* 2021;17(3s):1-8.
3. Raja FA, Counsell N, Colombo N, Pfisterer J, Du Bois A, Parmar MK, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol.* 2013;24(12):3028-34.

4. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Ludson 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(17):2039-45.
5. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxelcarboplatin 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(6):779-91.
6. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):699-709.
7. Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G, Asselain B, Marmé F, Lindemann K, et al. Maintenance olaparib rechallenge in patients with ovarian carcinoma previously treated with a PARP inhibitor: phase IIIb OreO/ENGOT Ov-38 trial. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl 5):S1283-S1346.
8. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rusting 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(8):852-61.
9. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza Am, et al. 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(9):1274-84.
10. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-64.
11. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. 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(10106):1949-61.
12. 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 MITO16BMaNGO OV2B-ENGOT OV17. *J Clin Oncol.* 2018;36(Suppl 15):5506.

TRATAMIENTO NO BASADO EN PLATINO

Laura Lema Roso

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Las pacientes tratadas con cáncer de ovario (CO) avanzado recaen hasta en el 85 % de los casos durante los primeros 10 años tras el diagnóstico. El tratamiento de la recaída se clasifica en función del tiempo transcurrido entre que la paciente recibió platino y la reaparición de la enfermedad.

Se considera que las pacientes con una recaída a menos de 6 meses tras el platino tienen una enfermedad platino resistente y si ocurre durante dicho tratamiento se denomina platino refractaria (Tabla I). Se trata de una población con mal pronóstico, que presenta tasas de respuesta a quimioterapia de alrededor de un 20 % y con una mediana de supervivencia de unos 12 meses (1).

–Tabla I–
Tratamiento del cáncer de ovario platino resistente / refractario

Quimioterapia en monoterapia:

Pacientes con PS \leq 2. Tratamiento en primera línea y posteriores. Modificar en función de toxicidad acumulativa previa:

- Considerar inclusión en ensayo clínico
- Paclitaxel semanal 80 mg/m²
- DLP 40 mg/m² c/28 días
- Topotecán 3,5 mg/m² días 1, 8, 15, c/28 días
- Gemcitabina 1000 mg/m² días 1, 8, 15, c/28 días

Combinación:

Pacientes con PS \leq 1. Máximo 2 líneas previas y sin bevacizumab:

- Bevacizumab 10 mg/kg (días 1, 15) y paclitaxel (días 1, 8, 15, 22, c/28 días)

DLP: doxorubicina liposomal pegilada.

Ante esta situación, debe considerarse la opción de inclusión en un ensayo clínico. La posibilidad de un rescate quirúrgico es limitada y con evidencia de escaso beneficio.

Actualmente, varios fármacos han demostrado actividad en este contexto clínico, pero no se objetivan diferencias significativas en eficacia, ni se dispone de biomarcadores predictivos de respuesta. Así pues, no existe una estrategia terapéutica estándar para el manejo del CO platino resistente. Entre los fármacos evaluados se incluyen paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada (DLP), gemcitabina y topotecán (2).

Varios de los estudios realizados con dichos tratamientos incluyen pacientes con diferentes grados de sensibilidad al platino, lo que dificulta su interpretación. Además, estudios de poliquimioterapia frente a monoterapia no han objetivado diferencias significativas en tasas de respuestas o tiempo a la progresión, pero sí menor toxicidad a favor de la monoterapia, por lo que se prioriza el tratamiento con agente único.

Dado el mal pronóstico de la enfermedad, es importante la valoración del estado general de la paciente, la localización de la enfermedad, la toxicidad acumulada y la necesidad de preservar su calidad de vida, considerando las comorbilidades y las preferencias individuales.

Respecto al uso de paclitaxel, se ha erigido como un fármaco activo en este escenario clínico, particularmente en pacientes que no habían recibido previamente. En 2016 se publicó un estudio que comparó paclitaxel semanal vs. trisemanal en pacientes con recaída platino resistente y que mostró una supervivencia libre de progresión (SLP) de 7 vs. 4,5 meses y una supervivencia global (SG) de 16 vs. 11,9 meses a favor de la administración semanal. La neuropatía periférica es el efecto adverso más significativo y puede condicionar su uso.

La DLP ha mostrado actividad tanto en pacientes con CO platino resistentes como resistentes a paclitaxel. En un estudio, comparada con topotecán, consiguió una tasa de respuesta global del 20 % respecto al 17 %, con un tiempo a la progresión de 22 semanas frente a 20 semanas. Su administración cada 4 semanas y su perfil de toxicidad manejable la convierten en una opción relevante.

Topotecán es otro fármaco para tener en consideración. Inicialmente, una cadencia de administración de 5 días seguidos cada 28 días dio paso a la pauta semanal por ser más práctica, con datos similares en SLP, SG y menor toxicidad.

La comparación con paclitaxel y DLP ofrece datos similares en eficacia, pero con perfiles diferentes de toxicidad, lo que hace priorizar las otras dos estrategias.

Respecto a gemcitabina, cabe indicar que hay datos de comparación con DLP que muestran una tasa de respuestas similar (9 % vs. 11 %), así como la SG (13 vs. 14 meses), con mayor control de la enfermedad (55 % vs. 39 %) pero también mayor toxicidad digestiva (náuseas, vómitos), fatiga y neutropenia.

Docetaxel se ha valorado en varios estudios y ha arrojado tasas de estabilidad de la enfermedad del 28 %. Administrado en monoterapia trisemanal frente a paclitaxel semanal se muestra menos eficaz y más tóxico.

También pueden valorarse otras opciones como etopósido, nab-paclitaxel o pemetrexed, aunque con tasas de respuesta inferiores.

Se ha evaluado el uso de bevacizumab en monoterapia y en combinación con quimioterapia. Como fármaco único, en el estudio GOG 170D, 62 mujeres con enfermedad persistente o recurrente fueron tratadas con bevacizumab trisemanal y se obtuvo una respuesta clínica en el 21 %. La mediana de la SLP y de la SG fue de 4,7 y 17 meses, respectivamente.

En pacientes adecuadamente seleccionadas, se contempla la combinación de quimioterapia de un solo agente con bevacizumab. Esta recomendación se basa en el estudio AURELIA (3), que incluyó a 361 pacientes con CO platino resistente asignando aleatoriamente el tratamiento de quimioterapia (paclitaxel semanal, DLP o topotecán) con o sin bevacizumab. Todos los pacientes cumplían los criterios de elegibilidad específicos, que incluían ausencia de progresión de la enfermedad durante la quimioterapia con platino, no más de dos líneas de quimioterapia anteriores, no haber recibido previamente bevacizumab, ausencia de fistulas, hipertensión mal controlada, trombosis arteriales y antecedentes de obstrucción intestinal en los últimos 6 meses. La combinación demostró aumento de la SLP de 6,7 vs. 3,4 meses con una tasa superior de respuesta (27,3 % respecto a 11,8 %, $p = 0,001$). El máximo beneficio fue para la combinación de paclitaxel-bevacizumab (10,4 vs. 3,9 meses). En general, la adición de bevacizumab se asoció a mejoría de la calidad de vida, fundamentalmente en pacientes con ascitis. Se describió un 2,2 % de perforaciones intestinales (4).

Respecto al uso de otras estrategias, cabe mencionar la hormonoterapia (tamoxifeno, inhibidores de la aromatasasa, acetato de megestrol), que, a pesar de las tasas de respuesta bajas, tiene a favor un buen perfil de toxicidad.

Los datos de inmunoterapia hasta el momento tampoco han conseguido demostrar impacto significativo en el pronóstico de las pacientes con CO platino resistente.

Si el ECOG de la paciente es ≥ 3 debe plantearse el tratamiento sintomático exclusivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019;393(10177):1240-53.
2. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Pérez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2019;23:961-8.
3. 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(13):1302-8.
4. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31:1623-49.

8 CAPÍTULO

SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO

Blanca Gil-Ibáñez¹, Carmen Álvarez Conejo¹ y Gloria González Tristante²

¹Unidad de Ginecología Oncológica y Endoscopia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

En el carcinoma epitelial de ovario, el seguimiento óptimo de las pacientes asintomáticas tras tratamiento primario está pobremente definido. A pesar de que no existe evidencia científica que haya demostrado que el seguimiento mejore la supervivencia de las pacientes, la recomendación estándar de la mayoría de guías de práctica clínica es el seguimiento periódico (1) (Figura 1).

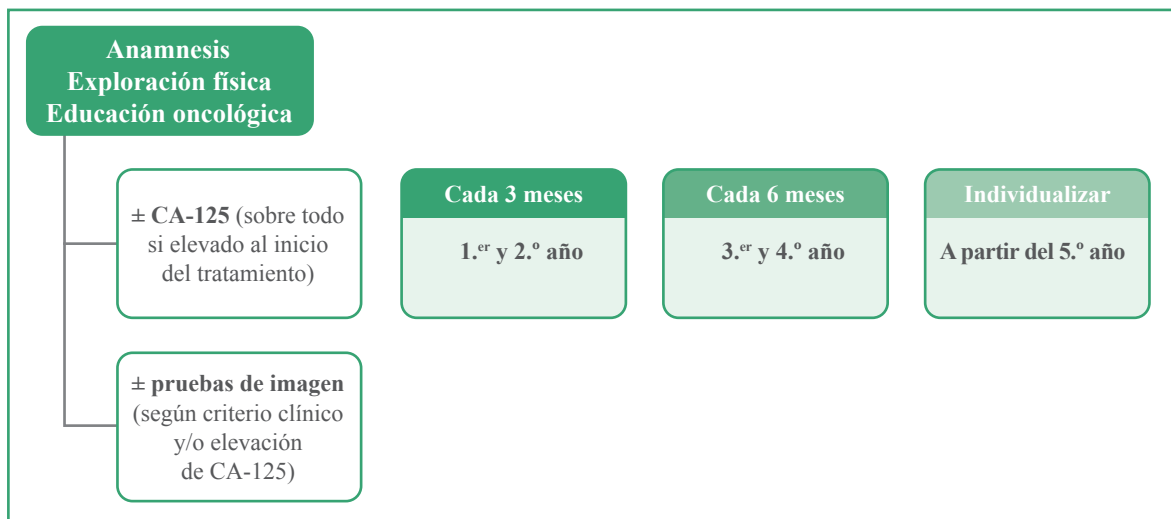


Figura 1. Algoritmo de seguimiento en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO

A pesar de una buena respuesta inicial, aproximadamente el 70 % de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado y entre el 15-40 % de las pacientes con estadios iniciales recaerán en los primeros 36 meses tras el tratamiento primario. Tras este periodo, la tasa de recurrencias disminuye (2).

Según el consenso actual, parece razonable realizar una revisión cada 3 o 4 meses durante los primeros 2 años y cada 6 meses durante los siguientes 3 años y, a partir del quinto año, llevar a cabo un seguimiento individualizado según factores pronósticos, valorando la posibilidad de telemedicina (3).

Las recidivas pueden ser identificadas clínicamente, analíticamente (elevación de marcadores tumorales) o a través de pruebas de imagen (1).

En cada revisión hay que prestar especial atención a la anamnesis y a la exploración física. El examen pélvico es fundamental, puesto que hasta el 50 % de las recaídas tienen lugar en la pelvis. Sin embargo, la capacidad de esta exploración para detectarlas es variable (15-78 %) y, obviamente, no es capaz de detectar lesiones frecuentes en otras localizaciones como ganglios retroperitoneales o pulmón (1).

El seguimiento, a su vez, debe incluir la educación de las pacientes acerca de los signos y síntomas de recidiva (aparición de adenopatías, masas o megalias, distensión abdominal, dolor pélvico, pérdida de peso, astenia generalizada, etc.), el control y el manejo de los efectos secundarios del tratamiento, la evaluación de las consecuencias psicológicas, la evaluación y el apoyo de las necesidades familiares y sociales, el asesoramiento sobre el riesgo genético y la fertilidad, así como el manejo de los síntomas de la menopausia y la promoción de la salud cardiovascular, ósea y sexual (4,5).

La terapia hormonal sustitutiva no está contraindicada en pacientes con antecedentes de cáncer epitelial de ovario, aunque parece no segura en casos de carcinoma seroso o endometrioides de bajo grado (5).

UTILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES

El papel de los marcadores tumorales en el seguimiento del cáncer epitelial de ovario está en continuo estudio.

Las guías de práctica clínica oncológicas defienden el uso del marcador tumoral CA125 en el seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario que tuvieran elevado este marcador al diagnóstico de la enfermedad. Normalmente, el marcador tumoral CA125 se eleva de 2 a 5 meses antes del diagnóstico clínico de recaída, sin embargo, existen datos contradictorios sobre su impacto en la supervivencia (1). No está claro si el inicio temprano del tratamiento en pacientes que únicamente tienen elevación del CA125 mejora la supervivencia global de estas pacientes (4). Un ensayo clínico aleatorizado evaluó en 2010 el beneficio clínico de iniciar tratamiento con quimioterapia ante la elevación de CA125 *versus* retrasar el tratamiento hasta la aparición de síntomas o aparición de la recaída en la imagen. No se demostró beneficio en la supervivencia global en el grupo que recibió tratamiento precoz. Es cierto que el ensayo clínico se realizó en un tiempo en el que la cirugía de citorreducción secundaria o el uso de terapias dirigidas como estrategia de mantenimiento no era tan potente como ahora (5).

Otro nuevo biomarcador de aparición reciente, la proteína epididimal humana 4 o HE4, se encuentra elevado en el cáncer de ovario epitelial, por lo que es útil en el diagnóstico. Estudios preliminares lo sitúan como una ayuda para la detección temprana de recurrencias durante el seguimiento, aunque se requieren más estudios que apoyen esta evidencia inicial (6).

UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

Las pruebas de imagen se utilizan en pacientes sintomáticas, ante hallazgos sospechosos en la exploración física, cuando existe elevación de marcadores tumorales (1-2, 4-5) o periódicamente si el nivel de CA125 era normal al diagnóstico (5). La detección de recidivas varía según la modalidad de la prueba y el tamaño y la ubicación de la lesión (5).

La ecografía se puede utilizar como método de primera línea por su amplia disponibilidad, bajo coste y rapidez, y es capaz de detectar recurrencias pélvicas y abdominales (1).

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) tienen una tasa de detección de recurrencia comparable, pero la RM tiene una mejor resolución para las recaídas peritoneales y la evaluación de la pelvis (1).

La tomografía por emisión de positrones-TC (PET-TC) no se recomienda de forma rutinaria como prueba de imagen de primera línea, pero la gran ventaja que tiene es su análisis de cuerpo completo, la detección de enfermedad de pequeño tamaño y a distancia, y la diferenciación de enfermedad metabólicamente activa o inactiva. También es útil ante pacientes con elevación progresiva del CA125 y sin evidencia de enfermedad en otras pruebas de imagen. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la estirpe epitelial mucinosa y de células claras podría dar lugar a falsos negativos en esta prueba de imagen (5).

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- El seguimiento periódico tras el tratamiento primario del cáncer de ovario se basa en la anamnesis, la exploración física y la educación de las pacientes.
- El papel de los marcadores tumorales es incierto. El CA125 se utiliza en el seguimiento de las pacientes en las que se encontraba elevado al diagnóstico.
- Las pruebas de imagen se solicitan en pacientes sintomáticas, tras hallazgos en la exploración física o cuando existe elevación de los marcadores tumorales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong DK, Álvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, versión 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(2):191-226.
2. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(Suppl 1):61-85. DOI: 10.1002/ijgo.13878
3. Mancebo G, Solé-Sedeño JM, Membrive I. Gynecologic cancer surveillance in the era of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31:914-9.
4. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Oncología SEGO: Cáncer de ovario 2022*. Madrid: SEGO; 2022.
5. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. SMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;30(5):672-705. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000308
6. Cao H, You D, Lan Z, Ye H, Hou M, Xi M. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(4):371-83. DOI: 10.1080/14737159.2018.1457436

9 CAPÍTULO

OTROS ASPECTOS: APOYO EMOCIONAL

Almudena Narváez Arróspide y Anhara García Valverde

Unidad de Psicooncología. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la causa más frecuente de muerte de las neoplasias malignas ginecológicas y ocupa el quinto lugar entre las neoplasias malignas que afectan a la mujer.

En España, 7 de cada 10 casos se detectan en una fase muy avanzada, de ahí la importancia de una detección temprana para un tratamiento menos complejo y con más probabilidad de éxito.

La dificultad del diagnóstico es uno de los principales problemas en este tipo de tumor. El diagnóstico tardío hace del cáncer de ovario una enfermedad con especial afectación psicológica para las pacientes y sus familiares.

El tratamiento del cáncer de ovario, salvo en casos muy particulares, siempre conlleva una cirugía de alta complejidad: la histerectomía. La noticia de la necesidad de esta intervención es ambivalente. Por un lado, saber que se puede operar siempre es muy esperanzador; por otro lado, la agresividad de la cirugía plantea muchos miedos.

El *shock* que produce en las mujeres jóvenes el tener que someterse a esta intervención, cuando aún no se han cumplido sus expectativas de maternidad, puede producir un impacto psicológico muy importante.

Psicológicamente, en muchos casos se produce una sensación de pérdida de feminidad y una afectación en la vida íntima de las mujeres. En este sentido, es muy frecuente que haya problemas en las relaciones sexuales y de pareja por miedos y falta de apetito sexual (1).

EVALUACIÓN

La evaluación psicológica debe realizarse desde el momento del diagnóstico oncológico mediante una entrevista clínica. Esta evaluación debe tener en cuenta diversos aspectos generales:

- *Factores psicológicos* (estabilidad emocional premórbida, etapa evolutiva en el momento del diagnóstico, apoyo emocional, presencia de estresores adicionales, etc.).
- *Factores médicos* (estadio de la enfermedad, tratamientos administrados, pronóstico, posibilidad de rehabilitación, historia familiar o contacto previo con el cáncer, relación con el equipo médico, etc.).

Asimismo, para realizar un cribaje sencillo y observar qué pacientes necesitan intervención psicológica, se recomienda administrar:

- *Termómetro de distrés*: este instrumento mide el manejo del malestar. Se compone de un termómetro de malestar (0-10) cuyo punto de corte es 4. Consta de 36 ítems (sí/no) que evalúan cinco dominios (problemas prácticos, familiares, emocionales, espirituales-religiosos y físicos) (2).
- *Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD)*: se compone de 14 ítems de cuatro puntos. Incluye dos subescalas: ansiedad y depresión. Su punto de corte es de 14 en la puntuación global y de 7 en cada una de las subescalas (3).
- *Nueva Escala de Satisfacción Sexual (NSSS)*: refleja la satisfacción de la vida sexual de cada persona. Consta de 20 ítems de siete puntos cada uno (1-7) (4).
- *Escala de Autoestima Corporal (EAC)*: indica la satisfacción corporal con las distintas zonas del cuerpo. Consta de 20 ítems (0-10) de satisfacción corporal y seis ítems (0-10) de atractivo corporal (5).

INTERVENCIÓN

Desde el momento del diagnóstico, debe realizarse un acompañamiento psicológico y una intervención psicoeducativa, de expresión emocional, comunicación e información. Esto último es especialmente importante en este tipo de pacientes, ya que estas refieren una importante necesidad de información, aunque perciben el acceso a esta inadecuado.

De forma más específica, si se observa que la paciente es susceptible de diagnóstico psicopatológico, deberá realizarse una intervención psicológica adaptada en función del tipo de problema presentado. Algunas de ellas son: terapia cognitiva conductual, consejo sexual breve, terapia sexual formal, técnicas de relajación, inoculación de estrés, intervención de pareja, etc.

RECOMENDACIONES / ASPECTOS PRÁCTICOS

El grupo de pacientes de cáncer de ovario más susceptible psicológicamente son aquellas con historias previas psicopatológicas, historia familiar de cáncer, bajo estatus socioeconómico, otros eventos vitales estresantes, creencias negativas, pacientes con hostilidad o comportamiento inapropiado hacia su familia o el personal médico, pacientes con dificultad para tomar decisiones o adherirse a los tratamientos y las mujeres más jóvenes, sobre todo, aquellas con expectativas de maternidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cruzado Rodríguez JA. Manual de Psicooncología: tratamientos psicológicos en pacientes con cáncer. Madrid: Ediciones Pirámides; 2013.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Distress Management Screening Measure, DMSM. NCCN; 2007.
3. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatry Scand.* 1983;67(6):361-70.
4. Pérez-Triviño F. Nueva Escala de Satisfacción Sexual (NSSS) en usuarios de redes sociales (trabajo de fin de máster). Almería: Universidad de Almería, Facultad de Ciencias de la Educación, Enfermería y Fisioterapia; 2013.
5. Peris M, Maganto C, Garaigordobil M. Escala de Autoestima Corporal: datos psicométricos de fiabilidad y validez. *Rev Psicol Clín con Niños Adolesc.* 2016;3(2):51-8.

10

CAPÍTULO

TUMORES GERMINALES DE OVARIO

Julia Calzas Rodríguez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

INTRODUCCIÓN

A diferencia de los tumores epiteliales de ovario, los tumores germinales de ovario (TGO) son neoplasias de baja incidencia, se presentan en edades infantiles y adultos jóvenes y tienen una alta curabilidad. Las importantes similitudes que presentan algunos subtipos de TGO con sus homólogos testiculares, mucho más frecuentes, ha permitido la extrapolación de los avances que en estos últimos se han ido produciendo.

EPIDEMIOLOGÍA Y TIPOS HISTOLÓGICOS

Los TGO representan tan solo el 5 % de los tumores malignos de ovario, pero en el grupo de pacientes en las tres primeras décadas de la vida (la edad mediana al diagnóstico es de 16 a 20 años) representan el 70 % del total. Son tumores muy raros en edades superiores, aunque se han descrito casos de disgerminoma a cualquier edad. La disgenesia gonadal (cariotipo 46 XY) predispone a la aparición de disgerminomas.

El tumor germinal más frecuente es el *teratoma maduro* o quiste dermoide, que es benigno. Dentro de los tumores germinales malignos, están los *disgerminomas*, que representan aproximadamente un tercio de los casos, y los *tumores no disgerminomatosos*. Entre estos últimos, el más frecuente es el *teratoma inmaduro* (otro tercio del total), seguido del *tumor del seno endodérmico* (15 %). El resto

de histologías (tumores mixtos, carcinoma embrionario, coriocarcinoma no gestacional, etc.) son muy infrecuentes. Ciertos marcadores inmunohistoquímicos (SALL4, OCT3/4, SOX2) y la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con amplificación del cromosoma 12p pueden ayudarnos a confirmar el diagnóstico histológico de TGO.

El disgerminoma es el equivalente en el ovario del seminoma clásico en el varón y se parece a este tanto en el aspecto morfológico como en su alta quimio y radiosensibilidad. Se presenta como estadio I hasta en el 75 % de los casos y es bilateral en un 5-15 %. Es el tipo histológico con mejor pronóstico. En el teratoma, el componente inmaduro más frecuente es el neuroepitelial. Existe una clasificación en grados I-III según la cantidad de neuroepitelio y el grado de diferenciación de este, que tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Los teratomas inmaduros del ovario a menudo se asocian a gliomatosis peritoneal, un hallazgo que no empeora el pronóstico si se compone únicamente de elementos maduros. El tumor del seno endodérmico ovárico (*tumor yolk sac*), a diferencia del testicular, se presenta habitualmente como formas puras no asociadas a otras histologías malignas. Es un tumor altamente agresivo que expresa α -fetoproteína (AFP) por inmunohistoquímica y también en suero.

PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Los TGO generan masas de gran tamaño y de rápido crecimiento que a menudo se asocian a dolor abdominal, pero, a diferencia de los epiteliales, suelen diagnosticarse confinados a un ovario (estadio I). Los TGO se diseminan por vía peritoneal y producen ascitis e implantes peritoneales. También es frecuente la diseminación linfática a los ganglios retroperitoneales, sobre todo en el disgerminoma. El estudio radiológico debe incluir ecografía pélvica y una tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica. Los marcadores tumorales β -HCG y AFP resultan muy útiles en el diagnóstico, la monitorización de la respuesta y la detección precoz de la recidiva. Los disgerminomas puros pueden ocasionar discretas elevaciones de la β -HCG, pero nunca de la AFP. Los tumores del seno endodérmico y algunos teratomas inmaduros se asocian a una elevación de la AFP y los coriocarcinomas, al aumento de β -HCG. Los carcinomas embrionarios pueden elevar ambos marcadores. La lactato deshidrogenasa (LDH) aumenta en los disgerminomas.

Se debe realizar una estadificación quirúrgica completa similar a la realizada en los cánceres epiteliales de ovario (véase el capítulo 4). No obstante, en las pacientes muy jóvenes se tiende a cirugías de estadificación menos extensas, evitando omentectomía o linfadenectomías si son normales en las pruebas de imagen y/o en la cirugía exploratoria.

Se emplea la misma clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) (TNM) (véase capítulo 3). Sin embargo, la distribución por estadios es diferente: en los TGO, dos tercios de los casos son estadios I, seguidos por los estadios III, que representan un 25-30 %.

Factores pronósticos

Los factores adversos incluyen edad > 45 años, estadio > I, resección quirúrgica incompleta e histología de tumor del seno endodérmico. En algunas series, los niveles de marcadores tumorales tienen valor pronóstico.

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

El abordaje quirúrgico debe realizarse por vía abierta o, en casos seleccionados, por métodos mínimamente invasivos (laparoscopia o robótica). El tratamiento quirúrgico consiste en la cirugía completa de estadificación o, en caso necesario, en la citorreducción completa / óptima.

Se debe ofrecer la preservación de fertilidad en estadios iniciales, dada la alta tasa de curación de esta neoplasia con tratamiento quimioterápico y la juventud de las pacientes. Se realizará una salpingooforectomía unilateral con preservación de útero y ovario contralateral. La biopsia ovárica sistemática no es necesaria cuando el ovario contralateral es macroscópicamente normal, al existir riesgo de infertilidad debido al proceso adherencial posterior a la maniobra. En el caso de existir afectación bilateral, se intentará la preservación de al menos una parte sana de un ovario y, si no es posible, una aneختomía bilateral con preservación del útero de cara a la posterior implantación de embriones obtenidos mediante técnicas de fecundación *in vitro*. En mujeres sin deseo genésico y/o que acepten la terapia hormonal sustitutiva, se efectuará una histerectomía con doble salpingooforectomía.

En los estadios avanzados, se extirpará toda la enfermedad macroscópica que pueda ser resecada de forma segura. Las resecciones de gran agresividad, con resección de intestino y/o adenopatías retroperitoneales de gran tamaño no están indicadas en los TGO debido a su quimiosensibilidad. El papel central que desempeña la cirugía citorreductora primaria en los TGO contrasta con los tumores testiculares, en los cuales la cirugía se reserva para masas residuales posquimioterapia.

Tras una cirugía no reglada que no permita valorar adecuadamente la extensión, no se considera indicada una reintervención quirúrgica si ya hay indicación de quimioterapia.

Si existe sospecha de teratoma maduro residual tras quimioterapia, este tiene que ser extirpado ante la posibilidad de recrecimiento (síndrome del *growing teratoma*, o síndrome del teratoma creciente) o degeneración posterior.

Tratamiento quimioterápico

La quimioterapia (QT) es una pieza fundamental, bien como tratamiento adyuvante tras la exéresis completa en estadios I-III, como tratamiento de la enfermedad avanzada tras la exéresis incompleta primaria o, en raras ocasiones, como neoadyuvancia. El esquema de quimioterapia estándar es el BEP (cisplatino 20 mg/m² días 1 a 5, etopósido 100 mg/m² días 1 a 5 y bleomicina 30 mg/UI días 1, 8 y 15) cada 21 días, al igual que en los tumores germinales testiculares. Se recomiendan 3 o 4 ciclos. Se empleará EP (cisplatino 20 mg/m² días 1 a 5 y etopósido 100 mg/m² días 1 a 5, cada 21 días) si hay contraindicaciones para el uso de bleomicina (reducción de la capacidad pulmonar, edad > 40 años, enfermedad pulmonar preexistente, etc.). La sustitución por carboplatino estará indicada cuando haya contraindicación para el empleo del cisplatino. Es primordial para el éxito del tratamiento que no haya reducciones ni retrasos de dosis (Tabla I).

–Tabla I–
Recomendaciones generales según histología y estadio para los tumores germinales de ovario

Tipo de tumor germinal de ovario	Tratamiento recomendado
Disgerminoma	
Estadio IA	Cirugía Seguimiento estrecho
Estadio IB-IC	Cirugía Seguimiento estrecho o BEP (CE) x 3
Estadio IIA-IV	Cirugía BEP (CE) x 3-4 ciclos
Teratoma inmaduro	
Estadio IA G1	Cirugía Seguimiento estrecho
Estadio IB-IC G1	Cirugía Seguimiento estrecho o BEP x 3
Estadio I G2-3	Cirugía BEP x 3
Estadio IIA-IV	Cirugía BEP x 3-4 ciclos Cirugía enfermedad residual, si necesario
Otras histologías	
Estadio I-IV	Cirugía BEP x 3-4 ciclos

*BEP: bleomicina / etopósido / cisplatino; CE: carboplatino / etopósido.
Carboplatino 400 mg/m² IV día 1 + etoposido 120 mg/m² IV días 1-3 cada 28 días.*

Los disgerminomas en estadio IA y teratomas inmaduros G1 en estadio IA, tras una correcta estadificación quirúrgica, son candidatos a observación sin tratamiento con QT adyuvante. En estos casos, debe garantizarse un programa estricto de seguimiento, administrando QT en caso de recidiva (15-25 %), con lo que se consigue la curación prácticamente en todos los casos. Se recomienda la quimioterapia adyuvante en teratomas inmaduros IB-IC G1 y en disgerminomas IB-IC, pero la vigilancia activa es otra opción. La alta tasa de rescates obtenidos con BEP en pacientes recidivados tras seguimiento posquirúrgico explica el debate sobre si la quimioterapia es o no necesaria para la mayoría de los TGO en estadios iniciales. Hay ensayos en marcha que intentarán dar respuesta, entre otras, a esta cuestión.

La mayoría de las recurrencias se desarrollan en los 2 primeros años después de la finalización del tratamiento. En las mujeres que fueron tratadas solo con cirugía, se administrará quimioterapia de primera línea (BEP). Las pacientes resistentes a la quimioterapia de primera línea o que recaen tras haberla recibido son candidatas a segunda línea con TIP (paclitaxel 250 mg/m² día 1, ifosfamida 1500 mg/m² días 2-5 con mesna y cisplatino 25 mg/m² días 2-5 cada 21 días) o quimioterapia a dosis altas con trasplante autólogo de células madre en un centro de referencia. En disgerminomas con una progresión abordable en un campo de radioterapia, la irradiación de rescate puede ser eficaz. El papel de la cirugía de citorreducción secundaria es controvertido.

Manejo en el embarazo

Al ser una enfermedad propia de mujeres en edad fértil, su diagnóstico puede producirse durante el embarazo. Los TGO son los tumores ováricos malignos más frecuentes durante la gestación y la mayoría están en estadio I. Se tratan durante el segundo y tercer trimestre del embarazo mediante cirugía conservadora con un estadiaje quirúrgico completo. El régimen BEP es el esquema quimioterápico más utilizado. Algunos autores sugieren alternativas menos tóxicas para el feto, como cisplatino-paclitaxel semanal.

Seguimiento y toxicidad del tratamiento

Al menos el 90 % de las pacientes con TGO en estadios precoces y el 75-85 % en estadios más avanzados serán largos supervivientes.

En los 2 primeros años de la terapia inicial, se producen la mayor parte de las recidivas (la cavidad peritoneal es la localización más frecuente), aunque, al igual que ocurre con los seminomas testiculares, en los disgerminomas pueden aparecer más tarde (> 5 años). El seguimiento debe incluir examen pélvico, marcadores tumorales y TC / resonancia magnética (RM) abdominopélvica (\pm tórax) cada 3 meses durante los 2 primeros años, luego cada 6 meses hasta 3 a 5 años y, posteriormente, de forma anual con pruebas de imagen solo si están clínicamente indicadas.

Dado que la mayoría de las mujeres con TGO tiene una larga supervivencia, la persistencia de los efectos del tratamiento a largo plazo es muy relevante. Las toxicidades asociadas al régimen BEP incluyen el riesgo de toxicidad pulmonar de aparición aguda o tardía con la bleomicina, un mayor riesgo de leucemias mieloides agudas relacionadas con el etopósido y riesgo de nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad a largo plazo debidas al cisplatino. Aunque la disfunción ovárica o fallo ovárico prematuro es un riesgo de la quimioterapia, la mayoría de las pacientes (> 85 %) recuperan, con el tiempo, la función ovárica normal.

Esterilidad, menopausia prematura y anticoncepción

La tasa de infertilidad reportada después del tratamiento es del 5-10 %, la cual es casi comparable a la de las mujeres de la misma edad. No obstante, la criopreservación de ovocitos es una opción para las pacientes que van a recibir quimioterapia, siempre que la demora en su inicio no comprometa su eficacia. Aunque no existe ningún ensayo que evalúe la terapia hormonal sustitutiva, se considera que puede utilizarse de forma segura en las mujeres que han tenido un TGO. Los anticonceptivos hormonales no están contraindicados para las pacientes que reciben tratamiento de preservación de la fertilidad y quieren posponer o evitar embarazos. De hecho, es muy importante aconsejar a las pacientes que no se queden embarazadas durante los 2 primeros años, ya que las recaídas ocurren en este periodo.

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- Un TGO debe sospecharse siempre en una paciente joven (< 35 años) con una masa pélvica, sobre todo si presenta niveles séricos de marcadores tumorales elevados.
- El disgerminoma es el tumor germinal ovárico maligno más frecuente y en el 10-15 % de los casos es bilateral.

- Es fundamental valorar cirugía preservadora de la fertilidad.
- La administración de BEP x 3-4 ciclos es clave en el tratamiento de los TGO.
- El pronóstico de estas pacientes es excelente, puesto que se consiguen curaciones en la mayoría de los casos (> 85 %), incluso en estadios avanzados de la enfermedad.
- Los ensayos clínicos actuales en pacientes pediátricas y adultas jóvenes se centran en optimizar los resultados, al tiempo que en reducir la toxicidad: cirugías menos extensas, sustitución por carboplatino, limitar la indicación de quimioterapia adyuvante, etc.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancer in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol.* 2019;30:1601-12.
- Armstrong DK, Álvarez RD, Backes FJ, Bakkum JN, Barroilhet L, Behbakht K, et al. Ovarian cancer/Fallopian tube cancer/Primary peritoneal cancer, versión 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/
- Germá JR, Urtasún JA, Piulats JM. Tumores germinales gonadales. En: Cortés-Funes H, Colomer R; editores. *Tratado de Oncología*. 2.ª ed. Barcelona: Permanyer; 2010. p. 99-135.
- Maoz A, Matsuo K, Ciccone MA, Matsuzaki S, Klar M, Roman LD, et al. Molecular pathways and targeted therapies for malignant ovarian germ cell tumors and sex-cord-stromal tumors: a contemporary review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1398. DOI: 10.3390/cancers12061398
- Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al.; on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):1-18.
- Sessa C, Schneider DT, Planchamp F, Baust K, Braicu E, Concin N, et al. ESGO-SIOPE guidelines for the management of adolescents and young adults with non-epithelial ovarian cancers. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):360-8.
- Uccello M, Boussios S, Samartzis EP, Moschetta M. Systemic anticancer treatment in malignant ovarian germ tumours (MOGTs): current management and promising approaches. *Ann Transl Med.* 2020;8(24):1713. DOI: 10.21037/atm.2020.04.15
- Veneris JT, Mahajan P, Frazier AL. Contemporary management of ovarian germ cell tumors of remaining controversies. *Gynecol Oncol.* 2020;158(2):467-75.

11 CAPÍTULO

TUMOR DEL ESTROMA OVÁRICO Y DE LOS CORDONES SEXUALES

Carmen Álvarez Conejo, María de los Reyes Oliver Pérez y Blanca Gil-Ibáñez
Unidad de Ginecología Oncológica y Endoscopia. Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los tumores no epiteliales constituyen el 10 % de las neoplasias malignas de ovario. Se diferencian en dos grupos principales: tumores de células germinales (TCG) (5 %) y tumores del estroma de los cordones sexuales (SCST) (3 %). Los SCST representan la mayoría de los tumores no epiteliales con manifestaciones endocrinas. Entre ellos, el más común es el tumor de células de la granulosa (TCG), seguido del tumor de células de Sertoli-Leydig (SLCT) (Tabla I).

La edad media al diagnóstico es de 50 años, con una incidencia mayor en mujeres jóvenes y en la cuarta-quinta década de la vida. Más del 70 % se diagnostican en estadios precoces, confinados al ovario (1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de los SCST son similares a las de las neoplasias epiteliales ováricas o los tumores germinales. No obstante, algunos subtipos pueden presentar:

- Manifestaciones clínicas secundarias a la producción hormonal de estrógenos (sangrado uterino anormal, engrosamiento e hiperplasia endometrial, pubertad precoz) y/o andrógenos (virilización, hirsutismo, acné, alopecia, alteraciones menstruales, clitoromegalia) (Tabla II).
- Ascitis y/o derrame pleural (síndrome de Meigs), característico de los fibromas.

-Tabla I-
Clasificación de los tumores de los cordones sexuales y del estroma (Organización Mundial de la Salud; 2014)

Tumores puros del estroma	Tumores puros de los cordones sexuales	Tumores mixtos cordones sexuales-estroma
<ul style="list-style-type: none"> - Fibroma - Fibroma celular - Tecoma - Tecoma luteinizado asociado con fibrosarcoma peritonitis esclerosante - Tumor estromal esclerosante - Tumor en anillo de sello - Tumor microcístico - Tumor de células de Leydig - Tumor de células esteroideas - Tumor de células esteroideas maligno - Fibrosarcoma 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor de células de la granulosa del adulto - Tumor de células de la granulosa juvenil - Tumor de células de Sertoli - Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor de células de Sertoli-Leydig - Bien diferenciado-moderadamente diferenciado - Con elementos heterólogos pobremente diferenciado - Con elementos retiformes heterólogos - Con elementos heterólogos de los tumores de los cordones sexuales-estroma, NOS

El estudio diagnóstico debe incluir ecografía pélvica, tomografía computarizada abdominopélvica, radiografía de tórax, hemograma completo y pruebas de función hepática y renal. Deben solicitarse, además de CA125, niveles de gonadotropina coriónica humana (hCG), alfafetoproteína (AFH), lactato deshidrogenasa (LDH), inhibina B y hormona antimulleriana (AMH). Los niveles serológicos de estos marcadores tumorales pueden correlacionarse con la respuesta tumoral durante la quimioterapia (1,2) (Tabla II).

-Tabla II-
Marcadores serológicos de los tumores no epiteliales de ovario

	AFP	hCG	LDH	E2	Inhibina	Testosterona	Androstendiona	DHEA	AMH
Células de la granulosa	-	-	-	+/-	+	+/-	-	-	+
Tecoma-fibroma	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tecoma	-	-	-	+/-	+/-	-	-	-	-
Sertoli-Leydig	+/-	-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-
Sertoli	-	-	-	-	+/-	+/-	-	-	-

AFH: alfafetoproteína; hCG: gonadotropina coriónica humana; LDH: lactato deshidrogenasa; E2: estradiol; DHEA: dehidroepiandostendiona; AMH: antimulleriana.

ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA

El sistema de estadificación para estos tumores se extrapola al de los tumores epiteliales de ovario definidos por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en 1985.

El tratamiento quirúrgico consiste en la cirugía completa de estadificación (CSS) o, en caso necesario, en la citorreducción completa/óptima. En casos seleccionados puede plantearse la realización de una cirugía conservadora con preservación de fertilidad (Figuras 1 y 2).

La CSS incluye histerectomía, salpingooforectomía bilateral, omentectomía infracólica, biopsias peritoneales (diafragmáticas, de ambas gotieras parietocólicas y del peritoneo pélvico) y lavado peritoneal. La diseminación linfática de estos tumores es infrecuente, por lo que la linfadenectomía no es necesaria salvo sospecha de afectación ganglionar. El abordaje quirúrgico puede realizarse por vía abierta o, en casos seleccionados, por vía laparoscópica / robótica.

La cirugía preservadora de fertilidad consiste en la realización de salpingo-ooforectomía unilateral (preservando útero y anejo contralateral) junto con el resto de los procedimientos de estadificación. Puede ser una opción terapéutica en casos seleccionados de pacientes jóvenes con deseo genésico y requiere un manejo multidisciplinar por equipos experimentados. Las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO 2018) y de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022) permiten su realización en los SCST en estadio IA/IB, aunque es controvertida en los estadios IC, especialmente IC2/IC3, y en aquellos subtipos histológicos con formas retiformes, heterólogas o con escasa diferenciación (2-4).

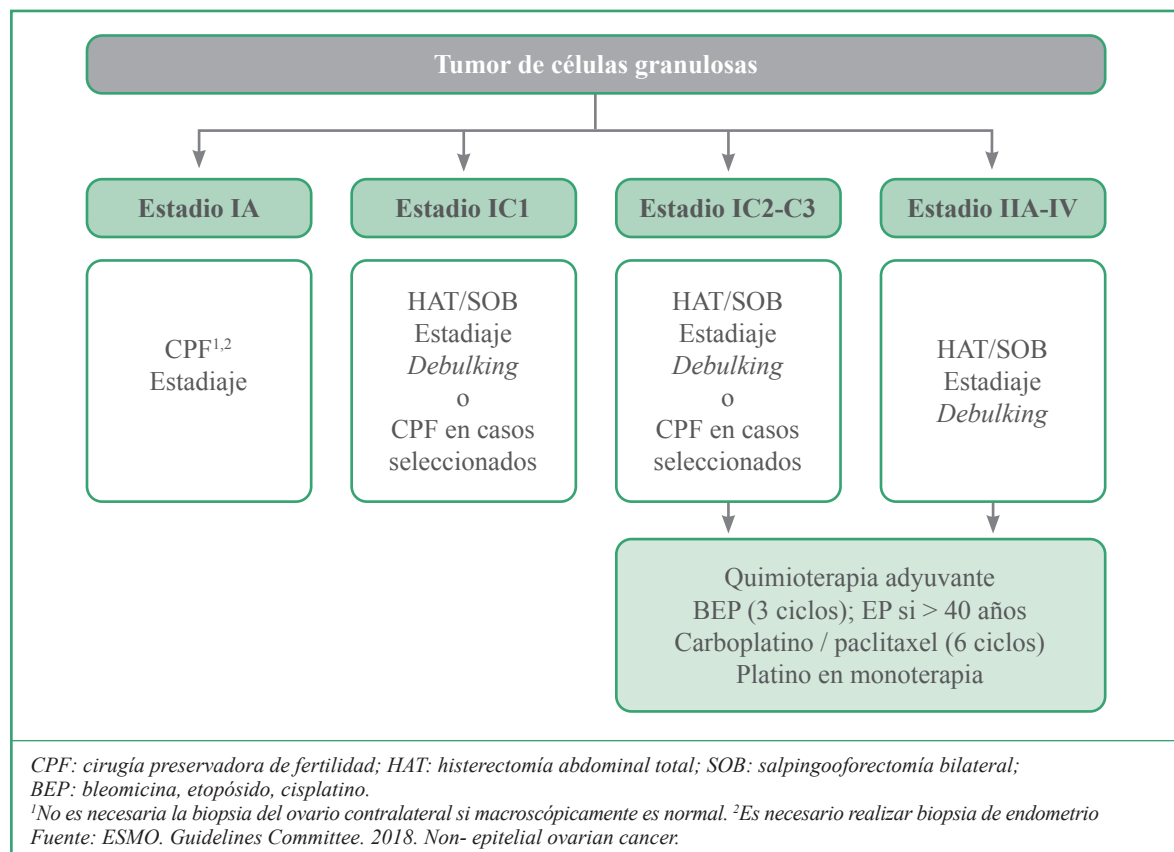


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de los tumores de células granulosas.

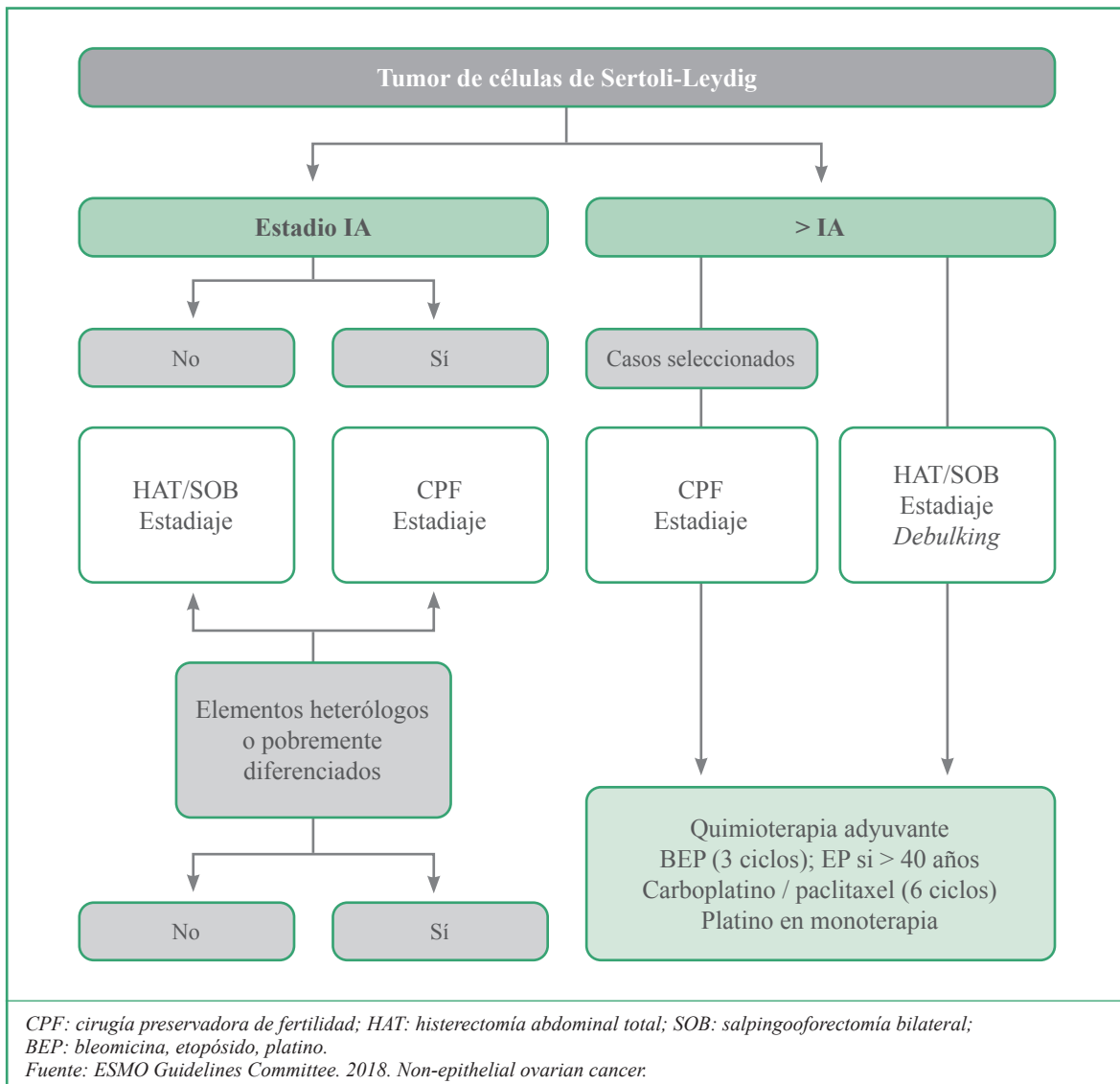


Figura 2. Algoritmo de tratamiento en los tumores de células de Sertoli-Leydig.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Estadio I

El tratamiento adyuvante puede evitarse en mujeres con tumores de las células de la granulosa en estadio IA y tumores de Sertoli-Leydig no heterólogo / no patrón retiforme en estadio IA grado 1, debido a los resultados oncológicos favorables en estas pacientes.

Los esquemas basados en platino en monoterapia o en combinación son los de elección. La combinación más utilizada es 3 ciclos de bleomicina-etopósido-platino (BEP). En pacientes mayores de 40 años y/o con enfermedades pulmonares, la Sociedad Europea de Oncología Médica aboga por el uso de etopósido (EP) en lugar de BEP.

Estadio II o superior

Se recomienda en todos los casos tratamiento adyuvante con quimioterapia. Los esquemas más utilizados son 3-4 ciclos de BEP o bien, 6 ciclos de carboplatino/placlitaxol. En los tumores de células de la granulosa recurrente, la terapia hormonal puede ser una alternativa, habiéndose evidenciado respuesta con el uso de agonistas de la GnRH, tamoxifeno, progestina y los inhibidores de la aromatasa (2,3,5).

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

En las pacientes en las que se realice una cirugía conservadora con preservación de la fertilidad, el empleo de quimioterapia adyuvante puede producir un daño ovárico e, incluso, una insuficiencia ovárica prematura. En estos casos pueden plantearse tratamientos de preservación de la fertilidad, como la criopreservación de ovocitos, de embriones o de tejido ovárico. La modalidad de tratamiento debe individualizarse según los deseos de la paciente. Debe realizarse en el contexto de un equipo multidisciplinar y en ningún caso debe comprometer el manejo oncológico y retrasar el inicio de la quimioterapia (6).

SEGUIMIENTO

Aproximadamente el 20 % de las pacientes con SCST recidiva. Los sitios comunes de recurrencia son la parte superior del abdomen (55-70 %) y la pelvis (30-45 %). En la mayoría de los casos la recurrencia ocurre de forma tardía, con una mediana del tiempo hasta la recaída de 4 a 6 años, aunque hay casos descritos hasta 30 años después del diagnóstico inicial, por lo que requieren un seguimiento a largo plazo.

El seguimiento requiere exploración física pélvica y evaluación de marcadores tumorales. Tanto la inhibina como la hormona antimülleriana pueden servir como marcadores útiles en el seguimiento posoperatorio. La inhibina es más sensible para predecir las recidivas de los tumores de las células de la granulosa. En los casos de cirugía conservadora, debe realizarse además ecografía pélvica. Se debe evitar la terapia hormonal sustitutiva (2,3) (Tabla III).

–Tabla III–
Seguimiento de los tumores del estroma de los cordones sexuales

Periodo de tiempo	Exploración	AMH, inhibina B	US pelvis	TC AP/RMN AP
1.º y 2.º año	3 meses	3 meses	3 meses	Según hallazgos
A partir del 3.º ^{er}	6 meses	6 meses	6 meses	

AMH: antimülleriana; US: ecografía pélvica; TC AP: tomografía axial computarizada abdominopélvica; RMN AP: resonancia magnética nuclear abdominopélvica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomakos N, Malakasis A, Machairiotis N, Zarogoulidis P, Rodolakis A. Fertility sparing management in non-epithelial ovarian cancer. Which patients, what procedure and what outcome. *J Cancer*. 2018;9(24):4659-64.
2. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):1-18.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Malignant Sex Cord-Stromal Tumors Versions 2022. NCCN; 2022.
4. Medina Franco H, Colonna-Márquez LE. Non-epithelial ovarian carcinoma: what is the optimal staging surgery? *Chin Clin Oncol*. 2020;9(4):50.
5. El Helali A, Shuk Tak Kwok G, Yu Tse K. Adjuvant and post-surgical treatment in non-epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;78:74-85.
6. Hemmingsen CH, Kjaer SK, Kær Bennetsen AK, Dehlendorff C, Baandrup L. The association of reproductive factors with risk of non-epithelial ovarian cancer and comparison with serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2021;162(2):469-74.

12

CAPÍTULO

PUNTOS CLAVE Y ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO

Rodrigo Sánchez-Bayona

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

PUNTOS CLAVE

- En tumores de histología no mucinosa, el estudio de mutaciones *BRCA* en línea germinal (y somática, si es posible) se debe realizar debido a sus implicaciones en consejo genético, pronóstico y estrategia de tratamiento. Para decisión de tratamiento, se recomienda obtener información sobre el estado de recombinación homóloga (HR) del tumor.
- El tratamiento en estadios localizados (I-II) consiste en cirugía de estadificación (histerectomía con doble salpingooforectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica, omentectomía, lavado peritoneal e inspección de todas las superficies peritoneales y serosa del tracto digestivo).
- Está indicada la quimioterapia adyuvante basada en platino a partir de estadio IC y en estadios IA/B de alto grado. Se recomiendan 6 ciclos de carboplatino-paclitaxel.
- En estadios avanzados (III-IV), la cirugía de citorreducción de máximo esfuerzo se recomienda siempre que sea posible. En cirugía primaria con citorreducción completa y ganglios clínicamente no sospechosos no se recomienda realizar linfadenectomía.
- Se consideran válidas tanto la cirugía de citorreducción primaria como la cirugía de intervalo tras neoadyuvancia, aunque se recomienda la citorreducción primaria siempre que sea técnicamente posible y en pacientes sin contraindicación para cirugía.
- El tratamiento sistémico perioperatorio estándar consiste en 6 ciclos de carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel (175 mg/m²) cada 3 semanas. Se puede considerar añadir bevacizumab (15 mg/kg o 7,5 mg/kg cada 3 semanas durante 15 meses) en estadios III con enfermedad residual tras cirugía o estadios IV.
- En mantenimiento de primera línea, en tumores HR deficientes (HRD) se recomienda olaparib-bevacizumab (beneficio en supervivencia global) o niraparib. En caso de mutación en *BRCA*, el manteni-

- miento con olaparib ha demostrado beneficio en supervivencia global tras un seguimiento de 7 años. En tumores HR competentes (HRP), se puede valorar niraparib o bevacizumab como mantenimiento.
- En el tratamiento de la recaída del carcinoma de ovario se deben considerar el estado funcional de la paciente, la localización de la recaída y su extensión, el estado *BRCA* y el intervalo libre de platino.
- Se puede recomendar cirugía de citorreducción secundaria en pacientes con intervalo libre de platino > 6 meses, ausencia de enfermedad residual tras citorreducción primaria, estado funcional adecuado (PS 0-1) y ausencia o < 500 ml de ascitis.
- A la recaída, en pacientes candidatos a platino se recomienda utilizar un esquema de quimioterapia basado en platino (en combinación con paclitaxel, gemcitabina o doxorubicina liposomal pegilada [PLD]).
- En recaídas platino sensibles en pacientes que no hayan recibido inhibidor de PARP previamente, se recomienda tratamiento de mantenimiento con iPARP. En pacientes con mutación *BRCA* se pueden usar olaparib, niraparib o rucaparib. En pacientes sin mutación *BRCA* se pueden emplear tanto niraparib como rucaparib.
- En pacientes no candidatos a recibir platino se pueden valorar como opciones de tratamiento: paclitaxel semanal, PLD, gemcitabina, topotecán o trabectedina-PLD. En pacientes que no han recibido bevacizumab previamente, se puede valorar su adición al esquema de tratamiento.
- En recaída platino resistente se recomienda la monoterapia secuencial con el objetivo de preservar calidad de vida.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO (Figuras 1 y 2)

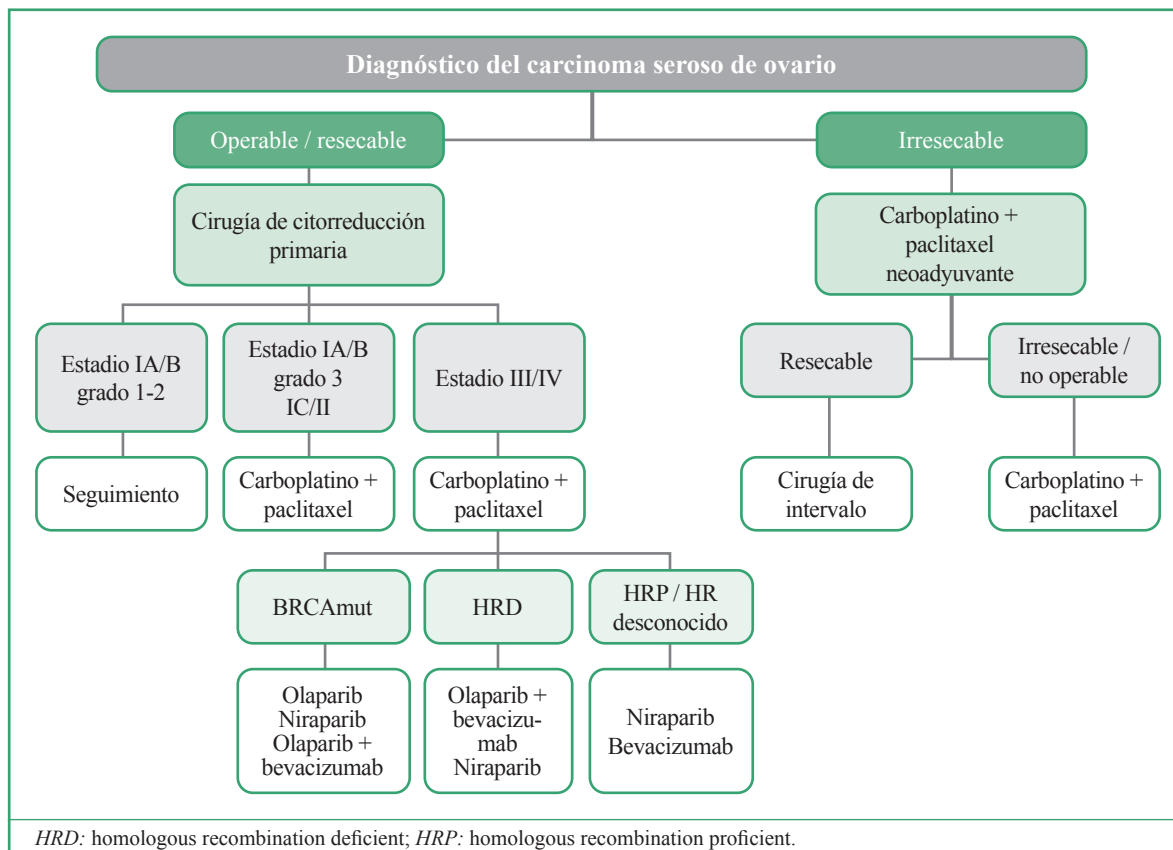


Figura 1. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de ovario.

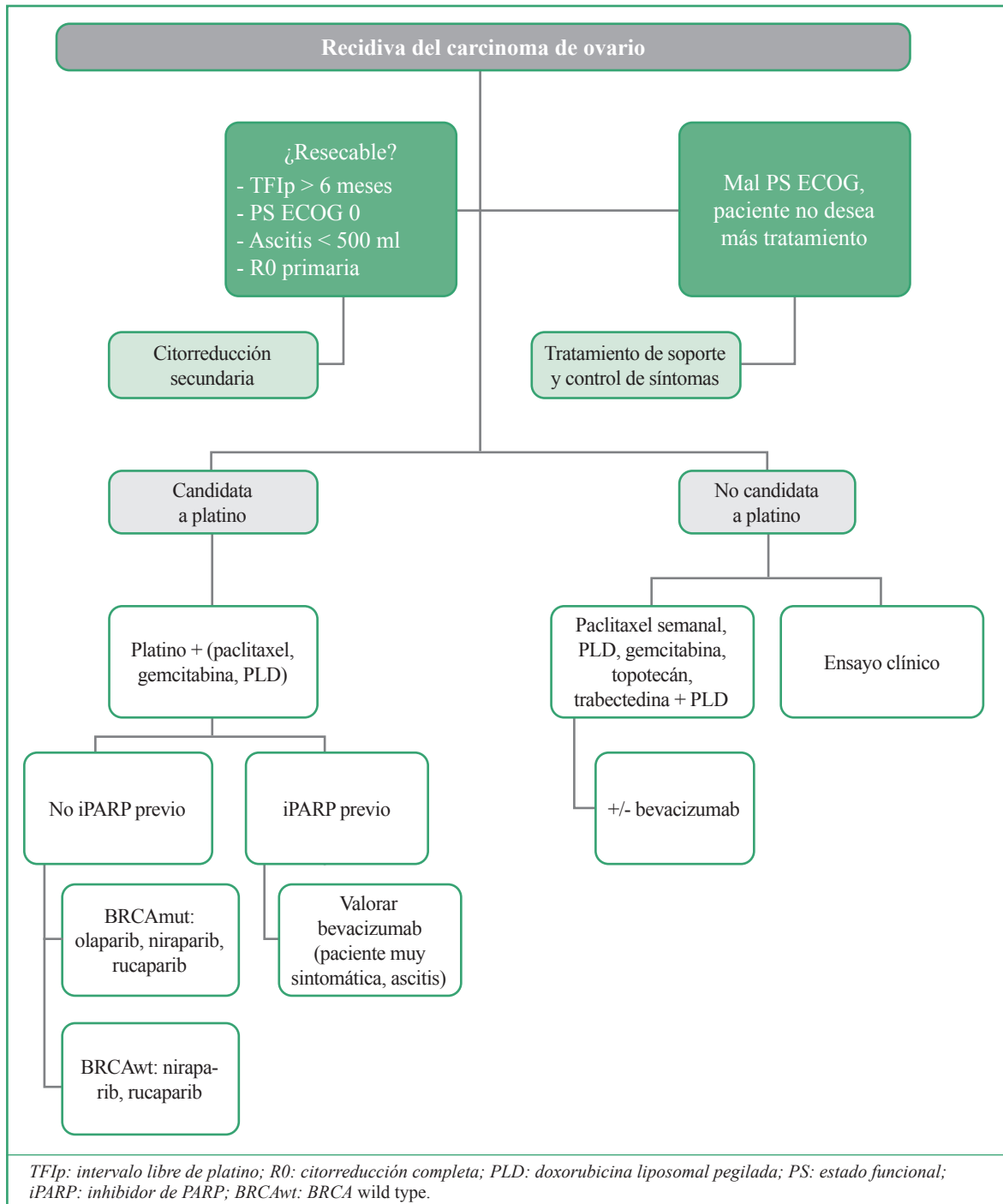


Figura 2. Diagnóstico y tratamiento de la recidiva.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- 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(5):672-705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062. PMID: 31046081

- Di Silvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia N, Kim B, Oaknin A, et al. Overall survival at 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation who received maintenance olaparib in the SOLO1/GOG-3004 trial. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl 7):S235-82. DOI: 10.1016/annonc/annonc1054
- Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González Martín AJ, Bogner G, et al. Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl 7):S808-69. DOI: 10.1016/annonc/annonc1089
- Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Pérez-Fidalgo JA, et al. SEOM Clinical Guideline in Ovarian Cancer, 2020. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(5):961-8. E-pub: 30 de enero de 2021. DOI: 10.1007/s12094-020-02545-x. PMID: 33515422; PMCID: PMC8058000

AstraZeneca 

 **MSD**

Pharma
Mar 

GSK

 Roche

Fundación
Oncosur

www.oncosur.org