

Nuevos tratamientos para el cáncer de ovario quimiorresistente: una revisión sistemática

New treatments for chemoresistant ovarian cancer. A systematic review

Marta Gangonells Dols, Pepita Giménez-Bonafé

Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona (Campus Bellvitge). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Resumen

El cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica más letal. El factor pronóstico más importante es el estadio del tumor en el momento del diagnóstico. Es la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres. Principalmente se atribuye a la falta de una detección precoz, lo que hace que se diagnostique en estadios avanzados.

La estrategia terapéutica suele basarse en una combinación de cirugía citorréductora y quimioterapia. Aunque la respuesta inicial a menudo es alentadora, hay recurrencias frecuentes, especialmente en estadios avanzados. La mayor parte de estas recaídas se debe a la quimiorresistencia, principalmente contra la terapia con platino. Por este motivo, el tratamiento del cáncer de ovario se convierte en un desafío. Existen nuevas estrategias terapéuticas en investigación, especialmente en el ámbito de la inmunoterapia, que podrían ser opciones prometedoras en el futuro.

El objetivo de esta revisión es destacar estos nuevos tratamientos, que tienen la finalidad de superar la resistencia al platino para lograr una respuesta tumoral más completa, prevenir recaídas y mejorar la supervivencia global de la enfermedad.

Palabras clave:

Cáncer de ovario.
Quimiorresistencia.
Platino.
Inmunoterapia.
Supervivencia.

Abstract

Ovarian cancer is the most lethal gynecological neoplasm. The most important prognostic factor is the stage of the tumor at the time of diagnosis. It is the fifth leading cause of cancer death in women. This is mainly due to the lack of early detection, resulting in diagnosis at advanced stages.

The therapeutic strategy is usually based on a combination of cytoreductive surgery and chemotherapy. Although the initial response is often encouraging, there are frequent recurrences, especially in advanced stages. Most of these relapses are due to chemoresistance, primarily against platinum-based therapy. For this reason, treating ovarian cancer becomes a challenge. There are new therapeutic strategies under investigation, especially in the field of immunotherapy, which could be promising options in the future.

The aim of this review is to highlight these new treatments, which aim to overcome platinum resistance to achieve a more complete tumor response, prevent recurrences, and improve overall survival of the disease.

Keywords:

Ovarian cancer.
Chemoresistance.
Platinum.
Immunotherapy.
Survival.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Gangonells Dols M, Giménez-Bonafé P. Nuevos tratamientos para el cáncer de ovario quimiorresistente: una revisión sistemática. Rev Cáncer 2024;38(5):221-237

DOI: 10.20960/revcancer.00086

©Copyright 2024 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

[Rev Cáncer 2024;38(5):221-237]

Correspondencia:

Pepita Giménez Bonafé. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona (Campus Bellvitge). C/ Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: pgimenez@ub.edu

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CaOV) es el quinto cáncer que causa más mortalidad en mujeres, convirtiéndose en la neoplasia ginecológica más letal. Afecta a mujeres de entre 50 y 70 años. Las etnias que presentan mayor incidencia, después de la caucásica, son la hispana, la asiática y la afroamericana (1-3). Desde 2018, este cáncer se sitúa en el séptimo lugar dentro de las neoplasias del sexo femenino (1,4). La Sociedad Americana Contra el Cáncer estima que, en el año 2022, en los Estados Unidos, 19 880 mujeres serán diagnosticadas de CaOV y 12 810 mujeres morirán a causa de este (3).

La enfermedad en fases iniciales suele ser asintomática o tener manifestaciones inespecíficas (como vómitos, dolor abdominal o en la zona pélvica, polaquiuria, etc.). Este hecho, junto con la falta de pruebas de cribado eficaces, retrasa el diagnóstico (1,3,5). Más del 75 % son diagnosticadas en fases avanzadas, lo que supone una reducción en las tasas de supervivencia (5).

Los factores de riesgo más importantes son la edad avanzada y la historia familiar de CaOV y/o mama (1,5-7). En la tabla I encontramos clasificados los factores de riesgo y protectores más prevalentes.

El diagnóstico se orienta a partir de una exploración física, ecografía transvaginal y la medida de biomarcadores como el antígeno del cáncer 125. El diagnóstico de certeza se obtiene a partir de la biopsia. A nivel histológico, el tipo más frecuente es el epitelial (CaOV epitelial); en concreto, el seroso. Representa casi el 90 % de los casos (1,9,10).

Para la estadificación del CaOV, las clasificaciones más empleadas son el sistema FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) y el sistema de clasificación del cáncer TNM (tumor, nódulos, metástasis) de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) (3-5).

Hay un nuevo sistema de diferenciación de los tumores de ovario en dos tipos, combinando los hallazgos histopatológicos, moleculares y clínicos (2,10). Las características de los tumores tipo I y tipo II se encuentran recogidas en la tabla II.

Es importante remarcar que la supervivencia a los 5 años se ve influenciada por el estadio en que se diagnostica. Así, si la enfermedad se ha extendido a los tejidos adyacentes (enfermedad regional), la supervivencia a los 5 años es del 80 %, pero si la enfermedad ya es metastásica, este porcentaje disminuye hasta el 25 %. Además, cuando una paciente se diagnostica en un estadio precoz, la supervivencia aumenta hasta el 90 %. Por lo tanto, la falta de diagnóstico precoz asociado a estadios avanzados configura factores pronósticos para el CaOV (1,3,5).

El tratamiento se basa en un abordaje multidisciplinario combinando la cirugía con la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Se puede ofrecer tratamiento de mantenimiento con bevacizumab (si la paciente presenta BRCA-*wild-type* o sin deficiencia en la recombinación homóloga) o inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (inhibidores de la PARP [poli ADP-ribosa polimerasa]) (si tienen mutación BRCA o deficiencia en la recombinación homóloga) (11). En una fase inicial del tratamiento, las pacientes suelen responder bien a la quimioterapia, pero, sobre todo en aquellas que están en un estadio avanzado, aparecen resistencias al tratamiento primario (15-25 %).

Tabla I. Factores de riesgo y factores protectores para el CaOV

	Factores de riesgo	Factores protectores
Edad	Edad avanzada (> 40 años)	-
Estilo de vida	Obesidad y tabaco	-
Factores reproductivos	Primer embarazo > 35 años o nunca embarazada	Embarazo < 35 años Lactancia materna
Tratamientos	Tratamiento hormonal substitutivo después de la menopausia, tratamientos para la fertilidad	Anticonceptivos orales
Antecedentes	Historia familiar o personal de CaOV, mama o colorrectal <i>Genética:</i> BRCA 1/2, cáncer de colon hereditario sin poliposis, síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis asociada a MUTYH y síndrome de Lynch	<i>Quirúrgicos:</i> salpingooforectomía bilateral, histerectomía y ligadura de trompas

Tabla II. Características diferenciales de los tumores de ovario tipo I y II

	Tumores de tipo I	Tumores de tipo II
Mortalidad	10 %	90 %
Crecimiento	Lento	Rápido
Respuesta a la quimioterapia	No responden bien	Responden mejor
Mutaciones frecuentes	Pocos genes suelen estar mutados	TP53, PARP, ERBB2, AKT, BRCA 1/2
Ejemplos	Carcinoma seroso de bajo grado (grado 1), carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso y carcinoma endometroide	Carcinoma seroso de alto grado (grado 3)

En el resto de estadios, la mayoría presentan quimiorresistencia acompañada de recurrencias del cáncer y ofrecen tasas de supervivencia a los 5 años inferiores al 35 % (4,8,12-14). Actualmente se están estudiando nuevos tratamientos, basados en la inmunoterapia, que puedan ser útiles en estas situaciones (15).

Dado el bajo porcentaje de supervivencia asociado al desarrollo de quimiorresistencia, este trabajo realiza una revisión sistemática bibliográfica de una selección de ensayos clínicos y revisiones que se estén llevando a cabo en este campo. Así, se busca identificar cuáles son las nuevas opciones terapéuticas que se están estudiando actualmente y que podrían ser una alternativa al tratamiento estándar cuando ya no se obtiene respuesta con este.

SITUACIÓN ACTUAL, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El CaOV es el cáncer ginecológico más letal. El plan de tratamiento actual se basa en un tratamiento multidisciplinario. La primera opción terapéutica más frecuente a la que se someten las pacientes es la cirugía. Se busca una citorreducción óptima (no dejar restos de > 1 cm) (16). Esta es característica del CaOV y no es aplicable a la mayoría de tumores ya que, en este caso, tiene impacto en el pronóstico del CaOV avanzado (17).

A continuación, se suele hacer un tratamiento complementario con quimioterapia endovenosa o intraperitoneal. El esquema estándar se basa en paclitaxel y carboplatino endovenoso durante 6 ciclos. La quimioterapia adyuvante permite reducir el riesgo de recidiva. Está indicada en los estadios iniciales de alto riesgo (a partir de FIGO IC) y en todos los estadios avanzados (FIGO III-IV). La quimioterapia intraperitoneal tiene un uso controvertido porque, en comparación con la endovenosa, es más tóxica y, además,

actualmente ya se obtienen buenos resultados con la administración endovenosa. En el metaanálisis hecho en 2006 por Armstrong y cols. (18) se demostró que la supervivencia mejoraba cuando se utilizaba paclitaxel endovenoso más cisplatino y paclitaxel intraperitoneal en comparación con paclitaxel endovenoso más cisplatino, en pacientes con CaOV en estadio III habiendo realizado una citorreducción óptima.

En los casos que ya de entrada son irresecables y se prevé un resultado pobre en la cirugía citorreductora, la estrategia terapéutica que se suele emplear es comenzar con la quimioterapia (la mitad del tratamiento, 3 ciclos), luego cirugía de intervalo y, seguidamente, se continúa con la quimioterapia (4,15).

En caso de que se produzca una recidiva, es importante el momento en que sucede y también la respuesta al tratamiento previo. El motivo es que, si la recidiva ocurre en los primeros 6 meses, se considera resistencia a la quimioterapia, se asocia a un peor pronóstico y requiere cambiar a nuevos fármacos debido a la falta de respuesta al tratamiento estándar. Si la recidiva aparece entre los 6-12 meses, clasificaremos a la paciente como parcialmente sensible y se puede administrar carboplatino junto con otro fármaco. Finalmente, si ocurre después de los 12 meses, el carboplatino es eficaz y se podrá administrar nuevamente la misma quimioterapia o un fármaco de la familia de los platinos. En los casos en los que la paciente es sensible al platino, se ha informado de mejoras en la supervivencia libre de progresión con el uso continuado de inhibidores de la PARP (4,17,19).

En la 5.ª Conferencia de Consenso sobre CaOV del Intergrupo de Cáncer Ginecológico para la enfermedad recurrente, se ha propuesto modificar la definición de resistencia al platino por una definición orientada al tratamiento y reemplazarla por el intervalo libre de terapia (20).

Aproximadamente el 75 % de las pacientes responden inicialmente a la quimioterapia basada en platino/paclitaxel, pero la mayoría recaen debido a desarrollar quimiorresistencia. Este hecho se atribuye al 90 % de las muertes (15). Teniendo en cuenta estos datos, la falta de un tratamiento eficaz cuando la paciente presenta quimiorresistencia conlleva un aumento de la mortalidad en este grupo de pacientes.

Por ello, es de vital importancia continuar investigando en este campo para comprender los mecanismos que proporcionan esta resistencia y así ofrecer opciones terapéuticas que permitan aumentar la supervivencia, considerando la calidad de vida y posibles efectos adversos. Con los avances actuales, tanto en el campo de la investigación como en los procedimientos médicos, se plantea la hipótesis de que podría haber una serie de nuevas opciones terapéuticas al tratamiento estándar que podrían ser útiles para tratar la quimiorresistencia, en particular al platino, en pacientes con CaOV.

El objetivo del presente trabajo es realizar una búsqueda de estudios actuales en este campo que podrían abrir la puerta a posibles opciones terapéuticas en estas situaciones, teniendo en cuenta las características de cada paciente (como, por ejemplo, mutaciones). Actualmente no existe un algoritmo estandarizado sobre el procedimiento a seguir en estos casos. Existen varios ensayos clínicos que investigan diferentes tratamientos, pero no se ha llegado a un consenso sobre cuál sería la mejor opción. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión será responder a las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es el estado actual de la investigación sobre los mecanismos de resistencia a la quimioterapia en el CaOV?
- ¿Cuáles son los nuevos tratamientos que se están investigando y por qué podrían ser posibles dianas terapéuticas en el CaOV? ¿Son útiles en caso de quimiorresistencia?
- ¿Cuáles son los problemas o limitaciones que se han relacionado con estos tratamientos?

MÉTODOS

Para elaborar la presente revisión sistemática se seguirán las recomendaciones de PRISMA (21) (diagrama PRISMA del trabajo en la figura 1). Se expondrán aquellos trabajos que demuestren ser una futura opción terapéutica gracias a la evitación de la quimiorresistencia y la mejora de la supervivencia en los estadios avanzados del CaOV.

Para la búsqueda se han utilizado PubMed y UpToDate. Se han empleado términos como “*ovarian cancer*”, “*chemoresistance*”, “*platinum resistance*”, “*cancer stem cells*”,

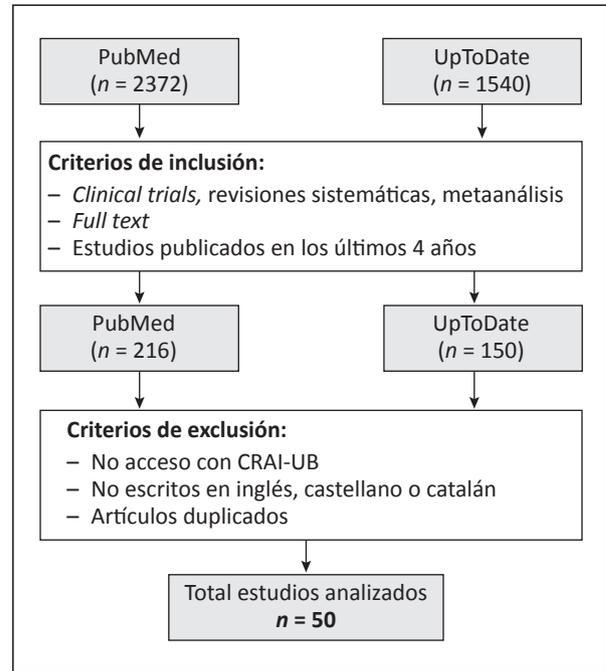


Fig. 1. Diagrama PRISMA.

“*progression free survival*”, “*gynecological cancer*”, “*cancer immunotherapy*” y “*treatment*”.

Se priorizaron las revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos de los últimos 5 años. Se excluyeron aquellos artículos que no estuvieran escritos en inglés, o español.

A continuación, se presentarán los resultados de diferentes estudios clasificados según las familias de fármacos. En cada sección se mencionarán los diferentes hallazgos en ese campo y se destacarán los resultados de un máximo de 5 ensayos clínicos por cada categoría.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En las diferentes estrategias terapéuticas actuales encontramos una amplia gama de opciones. Aunque los mecanismos de resistencia al platino aún no se han descubierto por completo (12-14), una nueva vía de investigación se dirige hacia las células madre del cáncer (CSC). La evidencia actual demuestra que desempeñan un papel importante en la resistencia a la quimioterapia. Algunas de las nuevas opciones están dirigidas al daño del ADN, al metabolismo celular y al retículo endoplásmico (4,13,15,22).

En septiembre de 2018, la doctora Ursula Matulonis resumió el estado actual del CaOV en el simposio de investigación del CaOV AACR/Rivkin Center celebrado en la Universidad de Washington (15). Destacó los ensayos

en curso que utilizan inhibidores de la PARP en combinación con otros agentes, como agentes dirigidos a otros mecanismos de reparación de ADN homólogo, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e inhibidores del receptor VEGF (VEGFR), como bevacizumab y cediranib, inhibidores de PI3K e inhibidores de PD-1.

Células madre del cáncer

La recurrencia de la enfermedad se ha relacionado con una resección subóptima y con la presencia de células madre del cáncer (CSC) ováricas quimiorresistentes residuales. Las CSC son células con propiedades de autorrenovación que se enriquecen después de la quimioterapia. Tienen la capacidad de adaptarse a modificaciones ambientales, metabólicas, inmunológicas y farmacológicas. Se cree que la eliminación de esta población celular podría ser un mecanismo para aumentar la respuesta terapéutica (2,23,24).

La identificación de las CSC se basa en la presencia de marcadores específicos de superficie celular e intracelulares de este subconjunto particular de células tumorales. Las células aisladas se pueden demostrar por su *stemness in vitro* y *in vivo*, mediante ensayos de dilución limitante para examinar la tumorigénesis de la muestra. En el artículo de Roy y cols. (2) se encuentra una lista de algunos de los marcadores de las CSC ováricas.

Aunque los clones de CSC pueden tener firmas genéticas idénticas, la evidencia creciente ha demostrado una heterogeneidad intraclonal significativa (23).

Siguiendo con el artículo de Roy y cols. (2), en él se exponen las principales vías que conducen tanto a la “stemness” como a la quimiorresistencia (Tabla III). Nos centraremos, en primer lugar, en estas y después mencionaremos otros tratamientos que se están investigando.

Tabla III. Principales vías alteradas en el CaOV seroso de alto grado (2)

Vía alterada	Genes
PI3K/PTEN/AKT	<i>AKT1, PTEN, PPM1D</i>
Jak/STAT	<i>STAT3, JAK2</i>
NFκB	<i>RelA, RelB, IKK, IKBα, TNFα</i>
Notch	<i>Notch3, Jagged1</i>
Wnt	<i>β-catenina, Wnt5A, Disheveled, Frizzled</i>
Hedgehog	<i>Patched, Gli1</i>

Es importante tener en cuenta que este artículo fue escrito en 2018, y como se ha comentado en la parte de métodos, nos centraremos en estudios de los últimos 5 años. Por lo tanto, a día de hoy, existen otras vías que han cobrado mayor relevancia y que se han estudiado más que las destacadas en el artículo.

Uso de inhibidores

El resumen de la familia de los inhibidores lo encontramos en la tabla IV.

Inhibidores de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR, PTEN y NFκB

La vía de señalización PI3K/PTEN/AKT favorece el enriquecimiento de las poblaciones de células madre cancerosas (CSC) ováricas y regula la quimiorresistencia de estas, convirtiéndolas en un objetivo ideal para estrategias terapéuticas.

Deng y cols. (26) demostraron que la expresión de los marcadores de transición epitelio-mesenquimal (EMT) y las CSC era significativamente más alta en las células de CaOV epitelial resistentes al tratamiento, incluyendo resistencia cruzada a fármacos quimioterapéuticos como cisplatino, carboplatino y paclitaxel. La vía de señalización PI3K/Akt/mTOR se activaba en células de CaOV epitelial quimiorresistentes al cisplatino. Esta vía desempeña un papel crucial en la regulación de la supervivencia, crecimiento y proliferación celular (9,27).

El papel oncogénico de esta vía es complejo. A partir de diversas alteraciones dentro de la vía y en sus entradas, la señalización PI3K/Akt/mTOR se hiperactiva, lo que está relacionado con el desarrollo de metástasis y quimiorresistencia (9,26,27). La identificación de miRNA específicos podría servir como biomarcador indirecto potencial de la quimiorresistencia (28).

Se ha reportado la activación aberrante de esta vía de señalización como consecuencia de amplificación o mutación en PIK3CA, mutaciones en PIK3R, amplificación o mutaciones en isoformas de AKT, y pérdida de PTEN debido a deleciones homocigóticas o mutaciones inactivantes (9). En este último caso, se ha encontrado que la inhibición de isoformas de p110β es especialmente útil (27).

También se han detectado alteraciones genómicas asociadas a mTOR, TSC1 y TSC2. Las mutaciones más predominantes en el CaOV son PIK3CA y PTEN, considerando la inactivación de PTEN como un factor de activación para PIK3CA (9,26,27).

Tabla IV. Resumen de las posibles opciones terapéuticas: CSC, inhibidores, terapias antiangiogénesis, inmunoterapia y otros ensayos

Terapias	Resultados	Ref.
Inhibidores de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR, PTEN y NFκB	Vía PI3K/Akt/mTOR: se activa en células de CaOV epitelial quimiorresistentes al cisplatino y/o metástasis. Su inhibición convierte las células quimiorresistentes en quimio sensibles	9, 26, 27
	PTEN: útil en la inhibición de las isoformas de p110β	27
	Vía NFκB: regula la expresión de genes implicados en la transición epitelio-mesénquima (EMT) mediante una regulación ascendente de TWIST1. La Crisina bloquea el eje NFκB/TWIST. Los niveles de expresión de NFκB se asocian con la quimiorresistencia	27, 30
	Los inhibidores de la vía PI3K, en combinación con la inhibición de ATR, CHK1, WEE1 o su quinasa <i>downstream</i> CDK2, aumentan su eficacia	31
	Inhibidores de mTOR: ensayo en fase I cuyo objetivo es determinar la dosis máxima tolerada al combinar niraparib y everolimus	33
	La combinación de PI3K/Akt/mTOR + NFκB tiene tasas de supervivencia inferiores	27
Inhibidores de la vía Jak/STAT	Vía Jak/STAT: promueve la <i>stemness</i> y la quimiorresistencia	2
	JQ1 suprime la proliferación celular, induce la apoptosis de células con CaOV (dirigiéndose a BRD4 y c-Myc) e interactúa con la vía de señalización JAK/STAT	35
	SPTBN1 suprime la progresión del CaOV epitelial mediante el bloqueo mediado por SOCS3 de la vía de señalización JAK/STAT3	36
Inhibidores de la vía de Notch	Desregulación de la vía Notch: alteración de la supervivencia, afectación de los ganglios linfáticos y quimio resistencia al platino El bloqueo de Dll4 y VEGF resulta más eficaz en la inhibición de la angiogénesis	37
	Cisplatino + eugenol: se dirige a la vía Notch-Hes1 y elimina las CSC resistentes	38
	El aumento de Notch 1 podría rescatar parcialmente los efectos de la sobreexpresión de miR-34	39
Inhibidores de la vía Wnt	Vía Wnt: mantenimiento de la "stemness" y de los fenotipos resultantes de la quimiorresistencia	40
	La sobreexpresión de FAM83B inhibe la resistencia al cisplatino (APC-Wnt)	41
	El ipafricept antagoniza la señalización Wnt, reduciendo las CSC, favoreciendo la diferenciación y haciendo sinergia con los taxanos (xenoinjertos de CaOV)	42
	Ensayo <i>in vitro</i> : WNT974 inhibió el crecimiento del tumor y la formación de ascitis, permitiendo una supervivencia prolongada en modelos de ratón. En combinación con paclitaxel, aumentó la eficacia	43
Inhibidores de la vía Hedgehog	Relacionada con la tumorigénesis y la progresión del CaOV. La dihidroartemisina induce la apoptosis e inhibe la proliferación, migración e invasión celular mediante la supresión de la señalización Hh	44
	MDR1 (gen diana de la vía): puede favorecer la quimiorresistencia	46
Inhibidores de la PARP	Impedir la reparación de daños en el ADN y causar la muerte de las células cancerosas, especialmente en aquellas con deficiencia de recombinación homóloga, prolonga significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP). Los pacientes con resistencia al platino y BRCA- <i>wild-type</i> no suelen obtener la respuesta deseada. Además, un tercio de las pacientes con mutación BRCA1/2 no se beneficia de este tratamiento	15, 47, 49, 51

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (cont.). Resumen de las posibles opciones terapéuticas: CSC, inhibidores, terapias antiangiogénesis, inmunoterapia y otros ensayos

Terapias	Resultados	Ref.
Inhibidores de la PARP	El mecanismo de resistencia a los inhibidores de la PARP implica la restauración de la función de la recombinación homóloga. Este mecanismo ha sido descrito en el CaOV seroso, donde se observa resistencia tanto al platino como a los inhibidores de la PARP	49, 50, 59
	Respuestas terapéuticas completas y duraderas con inhibidores de PARP y ATR; aumentando la supervivencia en modelos de xenoinjertos	53
	CB-839 + olaparib: aumento eficacia anticancerígena	54
	Ensayo clínico en curso: comparación del tratamiento estándar con el tratamiento combinado (niraparib, inhibidor de PD-1 y bevacizumab) El uso de los inhibidores de PARP está aprobado por la EMA y la FDA en casos seleccionados	55
Terapias antiangiogénicas	El VEGF se produce en exceso en el CaOV avanzado y se ha asociado con la progresión de la enfermedad, la formación de ascitis y un mal pronóstico. El primer fármaco aprobado fue el bevacizumab. Está indicado tanto en el momento del diagnóstico reciente de CaOV como en recaídas (sensibles al platino)	52, 56, 58
	Para el CaOV epitelial avanzado, la combinación de bevacizumab + carboplatino + paclitaxel/ gemcitabina es la opción estándar (aunque a largo plazo presentan recaídas). La supervivencia global mejoraba significativamente cuando se comparaba PLD + bevacizumab + carboplatino. Ensayo en fase III: beneficio en la SLP con bevacizumab + olaparib	52, 57, 58, 59
	Resistencia al platino. Ensayo AURELIA (fase III): bevacizumab + fármacos citotóxicos mejoraron la SLP y la tasa de respuesta. Bevacizumab + gemcitabina mejoraron la SLP y la supervivencia global. Estudio prospectivo en fase II: opción terapéutica prometedora del tratamiento combinado de apatinib + etopósido	56, 57, 60, 61
	Resistencia a la terapia anti-VEGF: GM-CSF o MDSC podría ser útil	58
Immune checkpoint blockade	En el CaOV resistente al platino, la tasa de respuesta al tratamiento en monoterapia con anti-PD1/PD-L1 es baja (8-15 %). Para aumentarla, se consideran tratamientos combinados. La administración de anti-PD1/PD-L1 con agentes anti angiogénicos parece ser más efectiva en casos sensibles al platino, mientras que el uso de inhibidores de PARP o anti-CTLA-4 tiene una acción sinérgica en casos de quimiorresistencia	20, 63, 64, 68
	Pembrolizumab + niraparib en CaOV resistente al platino: fue tolerable con actividades antitumorales eficaces	11
	Avelumab-PLD ni carboplatino-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab no mejoraron significativamente la SLP ni la supervivencia global	63, 66
	Ensayo en curso de fase III: atezolizumab + bevacizumab + quimioterapia para CaOV recurrente	67
Terapia con vacunas	La vacuna FR α multiepitópica (TPIV200) + durvalumab (anti-PD-L1), en CaOV epitelial avanzado resistente al platino, aumenta las respuestas de las células T. El estudio se detuvo después de la fase I	64
	Ensayo en fase I: comparación del uso de una vacuna modificada que proporciona p53 humana <i>wild-type</i> + gemcitabina en CaOV resistente al platino. Las respuestas de células T reactivas con p53 CD4+ y CD8+ postterapia se correlaciona con una SLP más prolongada	69

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (cont.). Resumen de las posibles opciones terapéuticas: CSC, inhibidores, terapias antiangiogénesis, inmunoterapia y otros ensayos

Terapias	Resultados	Ref.
Adoptive T cell therapy	Las investigaciones realizadas hasta ahora incluyen terapia con linfocitos infiltrantes de tumor autólogos, células T con receptor de antígeno quimérico y células T con receptor de células T ingenierizadas. Las respuestas han sido limitadas	20
	La infusión de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL), precedida por una quimioterapia estándar con linfodepleción y seguida de una administración descendente de IL-2 por vía intravenosa en CaOV epitelial metastásico resistente al platino, ha mostrado una eficacia incompleta	70

EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos; Hh: hedgehog; MDR1: multidrug resistance gene 1; MDSC: células supresoras derivadas de mieloides; PARP: poli ADP-ribosa polimerasa; PLD: pegylated liposomal doxorubicin; Ref: referencia bibliográfica; SLP: supervivencia libre de progresión; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Recientemente, se ha observado que el miR-552 podría promover la progresión de las células cancerosas de ovario al dirigirse a la señalización de PTEN y, por lo tanto, puede ser útil para predecir el pronóstico de la paciente (29).

En el cáncer, la vía NFκB está implicada en la invasión, metástasis y mantenimiento de las células madre cancerosas (CSC) (2). Se ha demostrado que esta vía regula la expresión de genes involucrados en la transición epitelio-mesenquimal (EMT) mediante una regulación ascendente de TWIST1. La crisisina puede inhibir una citoquina proinflamatoria para inducir características de EMT y CSC en células OVCAR-3, lo que podría estar relacionado con la inhibición del eje NFκB/Twist (30).

En el estudio de Ghoneum y cols. (27), se reveló que la combinación de las vías PI3K/Akt/mTOR y NFκB se asociaba con tasas de supervivencia más bajas. Además, los niveles de expresión de NFκB están relacionados con la quimiorresistencia. La inhibición de esta vía incrementa la eficacia del cisplatino.

Estas alteraciones constituyen posibles dianas terapéuticas por las siguientes razones:

- Deng y cols. (26) exponen que PI3K regula el ciclo celular G1 y la apoptosis en el CaOV mediante la activación de la señalización Akt/mTOR/p70S6K1. La inhibición de PI3K puede interrumpir la proliferación celular en el CaOV y desencadenar la muerte celular. Se observó que la inhibición de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR convierte las células de CaOV quimiorresistentes en quimo sensibles.
- Ghoneum y cols. (27) afirman que la vía PI3K/Akt/mTOR/NFκB es responsable de la agresividad del CaOV y contribuye a la quimiorresistencia.

Los tratamientos combinados han demostrado ser más efectivos que la monoterapia. Un ejemplo se encuentra en el artículo de Huang y cols. (31), donde se presentan varios estudios que apoyan la inhibición de ATR, CHK1,

WEE1 o su quinasa *downstream* CDK2 como estrategias de tratamiento en combinación con inhibidores de la vía PI3K, incrementando así su eficacia.

En el estudio de Deng y cols. (26) se presenta la combinación de BEZ235 y cisplatino. Este tratamiento interrumpe significativamente la capacidad de formación de colonias, aumenta los niveles de ROS, provoca una mayor apoptosis en las células quimiorresistentes, inhibe la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR, revierte la transición epitelio-mesenquimal (EMT) y altera la expresión de los marcadores de CSC en las células quimiorresistentes.

Es importante tener en cuenta que ni la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ni la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) han aprobado ningún inhibidor de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR para el tratamiento del CaOV (9).

Actualmente, se están llevando a cabo numerosos estudios para investigar combinaciones de inhibidores de la vía PI3K con quimioterápicos clásicos como los platinos o taxanos. También se han realizado revisiones en combinación con terapias dirigidas anti-VEGF, como el bevacizumab (31), o inhibidores de PARP. Un ejemplo de esto se encuentra en el estudio realizado por Konstantinopoulos y cols. (26), publicado en *The Lancet*, donde se observó que la combinación de alpelisib y olaparib mostraba sinergismo, especialmente en el CaOV epitelial, sin efectos tóxicos inesperados. La dosis máxima tolerada y la dosis recomendada en la fase 2 fueron 200 mg de alpelisib (una vez al día) más 200 mg de olaparib (dos veces al día). Los eventos adversos (EA) de grado 3-4 más frecuentes fueron hiperglucemia (16 %), náuseas (9 %) y aumento de las concentraciones de alanina aminotransferasa (9 %).

También hay otros ensayos que están evaluando inhibidores de mTOR, como el ensayo en fase I (33), NCT03154281, que tiene como objetivo determinar la dosis máxima tolerada al combinar niraparib y everolimus en el CaOV avanzado.

En el estudio de Zhou y cols. (34), se demostró el efecto anti proliferativo de la tansinona I (Tan-I) en el CaOV, capaz de inducir apoptosis al mejorar la escisión de caspasa-3 y fomentar la autofagia al inhibir las vías PI3K/Akt/mTOR. Estos hallazgos apoyan a Tan-I como un posible agente anticanceroso en este tipo de cáncer.

Problemas destacados en el artículo de Ediriweera y cols. (9):

- Debido a la presencia de mutaciones KRAS y BRAF, se han observado mecanismos de resistencia a fármacos cuando estos se asocian con inhibidores específicos.
- Toxicidad: los tratamientos actuales pueden presentar toxicidad significativa, lo que afecta la tolerancia y eficacia del tratamiento en los pacientes.
- Falta de biomarcadores: hay una carencia de biomarcadores que permitan evaluar con precisión la sensibilidad al tratamiento, lo que limita la capacidad para personalizar y optimizar las terapias.

Inhibidores de la vía Jak/STAT

La proliferación, la supervivencia y la diferenciación están reguladas por la vía Jak2/STAT3, la cual también promueve la *stemness* y la quimiorresistencia (2).

En el estudio de Bagratuni y cols. (35) se demuestra que JQ1, un inhibidor selectivo de los bromodominios BET (*bromodomain and extraterminal domain family*), suprime significativamente la proliferación celular e induce la apoptosis en células de CaOV al dirigirse a BRD4 y c-Myc. Además, JQ1 interacciona con la vía de señalización JAK/STAT, convirtiéndose en una posible diana terapéutica para el CaOV resistente al platino o en casos de recurrencias.

Otros hallazgos se destacan en el artículo de Chen y cols. (36), donde se observa que SPTBN1 suprime la progresión del CaOV epitelial mediante el bloqueo mediado por SOCS3 de la vía de señalización JAK/STAT3.

Inhibidores de la vía de Notch

La vía de señalización de Notch participa en el proceso de angiogénesis y, en el CaOV, está regulada por la interacción Notch-VEGF. Notch está asociado con el mantenimiento de las células madre cancerosas (CSC) y los procesos de transición epitelio-mesenquimal (EMT). La desregulación de la vía Notch es frecuente en el CaOV y se ha vinculado con alteraciones en la supervivencia y con estadios avanzados o afectación de los ganglios linfáticos. Además, desempeña un papel en la quimiorresistencia al platino (37). En el CaOV epitelial, la expresión de Notch3 está amplificada (2,37).

La inhibición de la angiogénesis puede ser más efectiva mediante el bloqueo de Dll4, que se expresa en vasos sanguíneos tumorales y en el estroma, y VEGF, utilizando siRNA y bevacizumab, respectivamente (37).

La combinación secuencial de cisplatino y eugenol podría ser una opción terapéutica para pacientes con CaOV epitelial, ya que el tratamiento se dirige a la vía Notch-Hes1 y permite la eliminación de las células madre cancerosas (CSC) resistentes (38).

En el estudio de Jia y cols. (39) se observó que el aumento de Notch1 podría rescatar parcialmente los efectos de la sobreexpresión de miR-34. Este último provoca una inhibición significativa de la invasión de las células OVCAR-3 mediante la activación de la apoptosis y la autofagia, y se encuentra regulado a la baja en las líneas celulares de CaOV. El papel de miR-34 en el CaOV podría resultar ser una diana terapéutica potencial.

Inhibidores de la vía Wnt

En el estudio de Raghavan y cols. (40), se observó que la señalización de la vía Wnt, iniciada en los macrófagos, podría tener un papel significativo en el mantenimiento de la *stemness* y en los fenotipos resultantes de la quimiorresistencia. La señalización Wnt participa en el desarrollo normal de las células madre de la trompa de Falopio y del ovario (2).

En el estudio reciente de He y cols. (41) se observó que la sobreexpresión de FAM83B inhibe la resistencia al cisplatino al interactuar con APC para inhibir la actividad de la vía Wnt.

Actualmente, se están evaluando diferentes inhibidores de Wnt en ensayos clínicos para varios tipos de cáncer, incluido el CaOV. Por ejemplo, se ha demostrado que el ipafricept antagoniza la señalización Wnt, reduciendo las CSC, favoreciendo la diferenciación y mostrando sinergia con los taxanos en xenoinjertos de CaOV (42).

En la investigación realizada por Doo DW, y cols. (43), se llevó a cabo un ensayo *in vitro* en el que se trató a células de CaOV humano con un pequeño inhibidor de la vía Wnt/ β -catenina, WNT974. El WNT974 inhibió el crecimiento tumoral, evitó la formación de ascitis y permitió una supervivencia prolongada en modelos de ratón. La combinación de WNT974 con paclitaxel redujo aún más el crecimiento tumoral, prolongó la supervivencia y amplió el repertorio de células T.

Inhibidores de la vía Hedgehog

La activación anormal de la vía Hedgehog (Hh) está estrechamente relacionada con la tumorigénesis y la pro-

gresión del CaOV (2,44). La activación aberrante de esta vía de señalización es causada por mutaciones en los genes asociados o por la expresión excesiva de las moléculas de señalización Hh. Se han desarrollado diversos inhibidores de la vía de señalización Hh, como vismodegib y sonidegib (45). Sin embargo, ninguno de ellos ha sido aprobado para el tratamiento del CaOV epitelial.

Zhang y cols. (46) explican que el gen *MDR1* (*multidrug resistance gene 1*) es un objetivo de la vía de señalización Hh, ya que puede promover la quimiorresistencia del CaOV.

En el estudio de Liu y cols. (44) se observó que la dihidroartemisinina induce apoptosis e inhibe la proliferación, migración e invasión celular mediante la supresión de la señalización Hh.

Inhibidores de PARP

Los inhibidores de PARP bloquean la reparación del ADN y provocan la muerte de las células cancerosas, especialmente en aquellas con deficiencia en recombinación homóloga (47-49). Aproximadamente la mitad de los CaOV serosos presentan esta deficiencia (50). Esta deficiencia confiere a estos tumores un fenotipo clínico distintivo, caracterizado por una mayor respuesta a la quimioterapia basada en platino y a los inhibidores de PARP. El uso de estos últimos ha revolucionado el manejo de las pacientes (47,50,51).

Los cánceres con deficiencia en recombinación homóloga suelen presentar defectos en *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51*, *RAD51C*, *RAD51D* y *PALB2* (49,50). La deficiencia de *BRCA1/2* se encuentra en aproximadamente el 20 % de los CaOV epiteliales (47). En concreto, entre el 13-15 % de las mutaciones son de línea germinal y entre el 5-7 % son mutaciones somáticas (50).

Las proteínas funcionales de *BRCA1/2* son esenciales para la reparación de la ruptura del ADN de doble cadena mediante recombinación homóloga (50).

Actualmente, el uso de pruebas para identificar mutaciones *BRCA* en línea germinal y somática, así como para detectar pacientes con tumores deficientes en recombinación homóloga, tiene una sólida validez clínica para predecir el beneficio de los inhibidores de PARP (50,52).

Los inhibidores de PARP están aprobados por la EMA y la FDA en los siguientes casos (47,50,53):

- Terapia de mantenimiento de primera línea en estadios avanzados sensibles al platino.
- Terapia de mantenimiento de segunda línea en recaídas sensibles al platino, independientemente

de la mutación *BRCA* o de cualquier otra deficiencia de recombinación homóloga.

- Tratamiento en monoterapia en pacientes con mutaciones *BRCA* (olaparib/rucaparib) o con prueba positiva de deficiencia de recombinación homóloga (niraparib) después de haber recibido dos líneas de tratamiento previas.

En diversos estudios se ha observado que los inhibidores de PARP prolongan significativamente la supervivencia libre de progresión cuando se utilizan como tratamiento de mantenimiento después de una respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino, especialmente en pacientes con mutaciones en *BRCA* o con otras deficiencias en la reparación por recombinación homóloga (47,51).

En el simposio de investigación sobre CaOV AACR/Rivkin Center (15), se destacó que, aunque algunos ensayos mostraban una respuesta prometedora, específicamente utilizando niraparib, en realidad los pacientes con resistencia al platino y *BRCA wild-type* no suelen obtener la respuesta deseada.

En general, los inhibidores de PARP se utilizan en pacientes con CaOV sensible al platino. Sin embargo, existen investigaciones en curso que sugieren que el uso de estos fármacos podría ser una opción para pacientes con quimiorresistencia (11).

Actualmente, los ensayos clínicos se están inclinando hacia terapias combinadas con inhibidores de PARP para aumentar su eficacia (47). Un ejemplo es el estudio de Shen y cols. (54), en el que se investigó el uso de olaparib combinado con un inhibidor de glutaminasa (GLS) oral activo, el CB-839, en pacientes con resistencia al platino. La inhibición de GLS, regulada por *MYC*, aumenta los marcadores de estrés de replicación y sensibiliza las células de CaOV al inhibidor de PARP, especialmente si estas sobre expresan GLS. Se identificó un aumento significativo de los niveles de expresión de la proteína GLS en tumores resistentes en comparación con los tumores primarios en una cohorte de 31 pacientes ($p < 0,001$). En conclusión, el tratamiento combinado mostró una mayor eficacia anticancerígena.

Otro ejemplo es el estudio NCT03574779(55), en el que se está evaluando el tratamiento estándar frente a una combinación de niraparib, TSR-042 (inhibidor de PD-1) y bevacizumab en pacientes resistentes a la terapia basada en platino.

Problemas que destacan con el uso de inhibidores de PARP:

- Falta de biomarcadores: la ausencia de biomarcadores específicos limita la capacidad para evaluar

la evolución del cáncer en pacientes con deficiencias en la recombinación homóloga (50,51). Esta falta de herramientas de diagnóstico precisas dificulta la monitorización del progreso de la enfermedad y la adaptación del tratamiento.

- Conocimiento incompleto del mecanismo de deficiencia de recombinación homóloga: aún no se comprende completamente el mecanismo detrás de las deficiencias en la recombinación homóloga. Este desconocimiento impide una orientación más precisa en el uso de terapias basadas en inhibidores de PARP, lo que podría mejorar la eficacia y reducir la resistencia (49,50).
- Desarrollo de mecanismos de resistencia: las células tumorales pueden desarrollar mecanismos de resistencia a los inhibidores de PARP con el tiempo. Este fenómeno limita la eficacia a largo plazo de estos tratamientos y representa un desafío significativo en el manejo de pacientes con CaOV (48,51).

Kondrashova y cols. (49) afirman que, a pesar de los buenos resultados iniciales del uso de inhibidores de PARP, un tercio de las pacientes con mutaciones BRCA1/2 no obtienen beneficio con este tratamiento. Se observa que la mayor tasa de fracaso está asociada con un aumento en la resistencia al platino.

Un mecanismo bien definido de resistencia a los inhibidores de PARP es la restauración de la función de recombinación homóloga a través de mutaciones somáticas secundarias en los genes BRCA1/2 mutados, lo que resulta en la restitución de la transcripción de estos genes. Estas mutaciones secundarias, que revierten las mutaciones primarias en BRCA1/2 y RAD51C/D, se han descrito en CaOV seroso y en cánceres de próstata, y están asociadas con resistencia tanto al platino como a los inhibidores de PARP (49). Esta observación fue confirmada en el estudio de Miller y cols. (50). Así pues, se resalta la complejidad del tratamiento con inhibidores de PARP, específicamente en el contexto de mutaciones BRCA y mecanismos de resistencia asociados.

En el estudio de Kim y cols. (53) se observó que, independientemente del mecanismo de resistencia, tanto para los inhibidores de PARP como para el platino, se lograron respuestas terapéuticas completas y duraderas con la combinación de inhibidores de PARP y ATR. Esta combinación aumentó significativamente la supervivencia en modelos xenoinjertados.

Así pues, se destaca el potencial de combinar inhibidores de PARP con inhibidores de ATR para superar la resistencia y mejorar los resultados terapéuticos en modelos experimentales.

Terapias antiangiogénicas

La angiogénesis representa un proceso esencial en la oncogénesis y el crecimiento tumoral en el CaOV (56). El VEGF juega un papel fundamental en la formación de vasos tanto en condiciones fisiológicas como patológicas (57). Se produce en exceso en el CaOV avanzado y se ha asociado con la progresión de la enfermedad, la formación de ascitis y un mal pronóstico (56). La terapia antiangiogénica es una estrategia clave en el CaOV avanzado (57).

VEGFR es un receptor tirosina quinasa de membrana. Su ligando es un factor proangiogénico esencial en la regulación de la angiogénesis, ya que promueve el crecimiento del endotelio y su migración. Existen fármacos que inhiben este receptor, como el bevacizumab, que es un anticuerpo anti-VEGF y un agente antiangiogénico. Este fármaco fue el primero en ser aprobado como tratamiento molecular eficaz contra el CaOV (58). Está indicado tanto cuando el diagnóstico de CaOV es reciente como en las recaídas (sensibles al platino) (52).

La adición de bevacizumab al carboplatino más paclitaxel o gemcitabina es la opción estándar en pacientes con CaOV avanzado (52,59). Esta terapia permite prolongar la supervivencia sin progresión de la enfermedad cuando se realiza tratamiento combinado con la quimioterapia estándar y en enfermedad sensible al platino (56). Sin embargo, en varios ensayos clínicos se mostró que, a largo plazo, la mayoría de los pacientes tenían recaídas (57,58).

En el ensayo AURELIA de fase III se estudió la adición de bevacizumab a varios fármacos citotóxicos, incluidos doxorubicina liposomal pegilada (PLD), topotecán o paclitaxel, para el cáncer de ovario resistente al platino. Se observó que la supervivencia libre de progresión mejoró significativamente y la tasa de respuesta en comparación con la quimioterapia sola, pero no la supervivencia general (56,60).

Mencionar el estudio de Pfisterer y cols. (52), en el que se comparó el uso de PLD, bevacizumab y carboplatino frente al régimen estándar de carboplatino-paclitaxel/gemcitabina-bevacizumab establecido en el ensayo OCEANS, en mujeres con cáncer de ovario que recaían con platino. Se observó que la supervivencia global mejoraba significativamente, con un aumento de 4 meses de media. El seguimiento medio fue de 12,4 meses en el grupo experimental y de 11,3 meses en el grupo estándar. La supervivencia media sin progresión fue de 13,3 meses (IC 95 %, 11,7-14,2) en el grupo experimental frente a 11,6 meses (IC 95 %, 11,0-12,7) en el grupo estándar.

En el estudio realizado por Takasaki y cols. (60) se observó que el tratamiento combinado de bevacizumab y gemcitabina mejoraba la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes quimiorresistentes en comparación con el uso de gemcitabina sola. Las tasas de respuesta, proporción de remisión completa a remisión parcial de Bev-Gem y Gem fueron del 38,9 % y del 3,4 %, respectivamente ($p < 0,01$). Los efectos adversos fueron tolerables.

En la investigación llevada a cabo por Ray-Coquard y cols. (59), se realizó un ensayo en fase III en pacientes con cáncer de ovario avanzado, recién diagnosticado y que estaban respondiendo al tratamiento de primera línea con quimioterapia y bevacizumab. Se comparó la evolución de este tratamiento frente a la adición de olaparib. Después de seguir a las pacientes durante una media de 22,9 meses, la supervivencia media sin progresión fue de 22,1 meses con olaparib más bevacizumab y 16,6 meses con placebo más bevacizumab (relación de riesgo para la progresión o muerte de la enfermedad, 0,59; IC del 95 % 0,49-0,72; $p < 0,001$). Así pues, se observó un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión en tumores con deficiencia de recombinación homóloga positivos, incluidos aquellos que no tenían mutación BRCA.

Lan y cols. (61) realizaron un estudio prospectivo en fase II donde se evaluó si la terapia antiangiogénica combinada con la quimioterapia podría mejorar los resultados en pacientes con cáncer de ovario resistente al platino. En concreto, se estudió la eficacia y la seguridad de la terapia combinada de apatinib, que inhibe selectivamente el receptor VEGF 2, y etopósido oral, un inhibidor de la topoisomerasa II. Se lograron respuestas objetivas en 19 de 35 pacientes de la población con intención de tratar (54 %; IC del 95 % 36,6-71,2) y en 19 de 31 pacientes en la población control (61 %; IC del 95 % 42,2-78,2). Esta combinación podría ser una opción terapéutica prometedora; además, las toxicidades fueron controlables. El problema que se destaca, derivado de este tratamiento, es la resistencia a la terapia anti-VEGF. El mecanismo aún no está claro (57,58).

Uno de los estudios en los que se ha investigado al respecto es el llevado a cabo por Horikawa y cols. (58), donde se planteó que una terapia dirigida al factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) o a las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) podría ser útil en casos de resistencia al tratamiento anti-VEGF en el cáncer de ovario. Se observó que el tratamiento con anticuerpos anti-VEGF inducía hipoxia tumoral, lo que aumentaba la expresión de GM-CSF en células tumorales. El GM-CSF recluta y mantiene las MDSC en el microambiente tumoral y suprime la inmunidad antitumoral, lo que provoca resistencia al anticuerpo anti-VEGF.

Otro ejemplo es el estudio de Chen y cols. (57), donde se investigó el efecto de SEMA4D cuando fracasa la terapia anti-VEGF. Se concluyó que VEGF y SEMA4D tienen un efecto sinérgico en la promoción de la angiogénesis en el cáncer de ovario epitelial, lo que la convierte en una posible estrategia en aquellas pacientes con resistencia a la quimioterapia y cáncer de ovario epitelial avanzado.

Inmunoterapia

El tumor secuestra mecanismos para evitar la autoinmunidad. La inmunoterapia es un tipo de tratamiento para el cáncer que ayuda al sistema inmunitario a combatir el tumor (62). Es una terapia biológica. La creciente evidencia en torno a la inmunoterapia ha impulsado la investigación en la búsqueda de posibles tratamientos para el cáncer de ovario resistente al platino (11,20,63).

Immune checkpoint blockade

Destacamos dos puntos de control importantes en la inmunoterapia (20,62):

- PD-1/PD-L1: Actúa a nivel del tumor, en la interacción célula tumoral-linfocito T.
- CTLA-4: Actúa a nivel del ganglio, en la interacción célula dendrítica-linfocito T.

En el CaOV resistente al platino, la tasa de respuesta al tratamiento en monoterapia anti-PD1/PD-L1 es baja (8-15 %) (20,64). Actualmente, se están investigando estrategias terapéuticas para aumentarla. Las opciones que se han planteado incluyen tratamientos combinados con quimioterapia, agentes antiangiogénicos, reparadores del daño en el ADN (inhibidores de PARP, ciclofosfamida y/o radioterapia) u otros inhibidores de puntos de control inmunológico (CTLA-4) (20,63).

El CaOV resistente al platino se considera un tumor frío. Es decir, se caracteriza por una infiltración reducida de células inmunitarias efectoras, especialmente células T CD8+, y un aumento de la infiltración por células reguladoras T periféricas (Tregs). Este hecho podría explicar la escasa respuesta al tratamiento en monoterapia anti-PD1/PD-L1 (20).

En el trabajo de Wan y cols. (65) se presenta la posibilidad de que el CaOV seroso de alto grado pueda responder eficazmente a las terapias inmunitarias si estas utilizan las vías mecánicas correctas en los tipos adecuados de células inmunitarias. Se informa de un problema común en la inmunoterapia. No se trata de un defecto genómico o molecular de la célula tumoral, sino de un estado de disfunción en diferentes subconjuntos de células T CD8+ y células NK (*natural killer*), impulsado por el microam-

biente del tumor, que da como resultado el bloqueo de la respuesta a la inhibición de puntos de control inmunológico (*immune checkpoint blockade*).

Actualmente, no hay ningún tratamiento de inmunoterapia que muestre una evidencia sólida para ser aprobado para el CaOV resistente al platino (11,15,20).

En el ensayo realizado por Pujade-Lauraine y cols. (66), JAVELIN Ovarian 200, donde se comparaba el uso de avelumab y PLD frente a avelumab solo, se observó que no mejoraba significativamente la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global en comparación con PLD. La supervivencia media sin progresión fue de 3,7 meses en el grupo combinado, de 3,5 meses en el grupo PLD y de 1,9 meses en el grupo de avelumab (combinación vs. PLD: HR estratificado 0,78; $p = 0,030$; avelumab vs. PLD: 1,68; $p > 0,99$). La supervivencia global media fue de 15,7 meses en el grupo combinado, 13,1 meses en el grupo PLD y 11,8 meses en el grupo de avelumab (combinación vs. PLD: HR estratificado 0,89; $p = 0,21$; avelumab vs. PLD: 1,14; $p = 0,83$).

Un ejemplo de estudio de combinación es el ensayo en fase III, IMagyn500 (63), que comparó el uso de carboplatino-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab frente a carboplatino-paclitaxel-bevacizumab-placebo en pacientes con CaOV recientemente diagnosticado. No se observaron diferencias en la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global en comparación con el grupo de atezolizumab.

Actualmente, están en curso diferentes ensayos, como el estudio en fase III, NCT03353831 (67), que investiga el uso de atezolizumab más bevacizumab y quimioterapia en comparación con placebo más bevacizumab y quimioterapia en pacientes con CaOV recurrente.

También hay que tener en cuenta que, dependiendo de la combinación de fármacos, la respuesta puede ser diferente si el tumor es sensible o no al platino. Por ejemplo, la administración de anti-PD1/PD-L1 con agentes antian-giogénicos parece ser más efectiva en casos sensibles al platino, mientras que el uso de inhibidores de PARP o anti-CTLA-4 tienen una acción sinérgica en casos de quimiorresistencia (20).

En el estudio TOPACIO/KEYNOTE-162 de fases I y II se evaluó la terapia con pembrolizumab y niraparib en CaOV resistente al platino y cáncer de mama triple negativo. La combinación fue tolerable con actividades antitumorales eficaces (11).

En la investigación realizada por Zamarin y cols. (68) se comparó el uso de un anti-PD-1/PD-L1 (nivolumab en monoterapia) versus la combinación de este fármaco

con un anti-CTLA-4 (ipilimumab). Los resultados mostraron tasas de respuesta superiores y una supervivencia libre de progresión más larga cuando se administraba la terapia combinada. El 12,2 % de las respuestas se produjeron a los 6 meses en el grupo de nivolumab y el 31,4 % en el grupo de nivolumab más ipilimumab ($p = 0,034$). La supervivencia media sin progresión fue de 2 y 3,9 meses en los grupos de nivolumab y nivolumab más ipilimumab, respectivamente, con una proporción de riesgo estratificado de 0,53 (IC del 95 %, 0,34 a 0,82).

Nuevos pasos en el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunológico (15,20):

- Convertir el tumor frío en inflamatorio para favorecer la infiltración de células T citotóxicas funcionales.
- Identificación de biomarcadores predictivos de respuesta.
- Poder tratar la heterogeneidad tumoral dentro del mismo individuo.

Terapia con vacunas

La vacunación contra antígenos asociados a tumores es una estrategia potencial para aumentar la eficacia terapéutica de los inhibidores de puntos de control inmunitarios, mediante el desarrollo o la mejora de las respuestas de las células T antitumorales (64). Esta terapia tiene como objetivo estimular las células específicas del tumor endógeno para proporcionar antígenos asociados a tumores y activar señales (20).

En el estudio de Zamarin y cols. (64) se investigaron las respuestas a TPIV200, una vacuna multiepitópica contra FR α administrada junto con durvalumab, un anti-PD-L1, en pacientes con CaOV epitelial avanzado resistente al platino. Se observó un aumento de las respuestas de células T a la mayoría de los péptidos en todas las pacientes a las 6 semanas ($p < 0,0001$). El 33,3 % de los pacientes presentaban enfermedad estable. El tratamiento fue bien tolerado y mostró buenas respuestas. Sin embargo, el estudio no alcanzó su criterio de eficacia clínica preespecificado y se detuvo después de la fase I.

El ensayo en fase I de Hardwick y cols. (69) comparó el uso de una vacuna modificada, Vaccinia Ankara que proporciona p53 humana *wild-type* (p53MVA), en combinación con quimioterapia (gemcitabina) en pacientes con CaOV resistente al platino. Tres de los 11 pacientes abandonaron el estudio debido a eventos adversos atribuibles a la gemcitabina. Los eventos adversos mínimos se atribuyeron a la vacunación contra p53MVA. Los cambios en las Tregs y las MDSC no se correlacionaron significativamente con la respuesta a la vacuna o con la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, las respuestas

de células T reactiva contra p53 CD4+ y CD8+ postterapia se correlacionó con una supervivencia libre de progresión más prolongada.

Adoptive T cell therapy

Esta terapia se basa en la transferencia pasiva de un gran número de células T reactivas tumorales, capaces de realizar funciones efectoras para eliminar células tumorales. Las investigaciones realizadas hasta ahora en relación con estas terapias y el CaOV resistente al platino incluyen la terapia con linfocitos infiltrantes de tumor autólogos y células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T). También hay otros estudios en curso con células T modificadas con receptor de células T (TCR-T) (20). Las respuestas han sido limitadas. Los estudios realizados son anteriores a los 4 años que se establecieron como límite para esta revisión y, además, utilizan quimioterápicos que actualmente ya no forman parte del tratamiento estándar.

En el estudio de Pedersen y cols. (70), 6 pacientes con CaOV epitelial metastásico resistente al platino fueron tratados con infusión de TIL seguida de quimioterapia estándar con linfodepleción y disminución de IL-2 vía intravenosa. El tratamiento fue bien tolerado. Cuatro pacientes tuvieron enfermedad estable durante 3 meses y 2 pacientes durante 5 meses. La progresión se debió principalmente a nuevas lesiones, mientras que, en general, las lesiones diana se mantuvieron estables o en regresión. La eficacia fue incompleta, con una posible implicación de las vías de control inmunitario inhibitoras LAG3/MHCII y PD1/PD-L1.

Otros ensayos clínicos en curso

Konstantinopoulos y cols. (71) propusieron en un ensayo de fase II multicéntrico, abierto y aleatorizado la comparación entre berzosertib, un inhibidor de ATR, más gemcitabina frente a gemcitabina sola en el CaOV seroso de alto grado resistente al platino. El estudio mostró mejores resultados con la terapia combinada. La supervivencia media sin progresión fue de 22,9 semanas para gemcitabina más berzosertib y de 14,7 semanas solo para gemcitabina ($p = 0,044$).

Lheureux y cols. (72) compararon, en un ensayo de fase II, doble ciego y aleatorizado, el uso de adavosertib, un inhibidor de Wee1 (regulador del punto de control G2/M), más gemcitabina en pacientes con CaOV epitelial resistentes o refractarios al tratamiento con platino. La supervivencia libre de progresión fue más prolongada con la terapia combinada (4,6 meses frente a 3 meses con placebo más gemcitabina).

CONCLUSIONES

El cáncer de ovario (CaOV) es la neoplasia ginecológica más letal. La ausencia de pruebas de cribado efectivas, junto con tratamientos poco exitosos, hace que la supervivencia de estas pacientes, a pesar de los avances en el conocimiento médico y la tecnología, no sea la deseada. Aproximadamente el 75 % de las pacientes responden inicialmente a la quimioterapia basada en platino/paclitaxel, pero la mayoría recae debido al desarrollo de quimiorresistencia, lo que plantea un reto terapéutico significativo.

Uno de los objetivos de este trabajo es comprender el estado actual de la investigación en cuanto a los mecanismos de quimiorresistencia. Hoy en día, se ha observado que estos mecanismos son heterogéneos, incluso entre pacientes, lo que subraya la necesidad de una mejor comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes para desarrollar nuevas estrategias personalizadas y superar estas resistencias.

La finalidad principal de esta revisión es explorar las investigaciones realizadas en el campo del CaOV y la quimiorresistencia. Como se ha demostrado en este trabajo, hay numerosos estudios y ensayos clínicos en curso. Actualmente, no existe ningún tratamiento aprobado por la FDA para el CaOV quimiorresistente. Los resultados indican que la estrategia de terapia combinada mejora la supervivencia en comparación con la monoterapia.

Otro punto importante es identificar los problemas o limitaciones asociados con estos tratamientos. Los problemas más frecuentes que afectan a las pacientes son la toxicidad y/o la resistencia a los nuevos fármacos. Ejemplos de esto incluyen los inhibidores de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR, inhibidores de la PARP y terapias antiangiogénicas.

También es fundamental continuar investigando para identificar biomarcadores específicos que nos permitan predecir cuál sería la opción terapéutica más adecuada para cada paciente, es decir, medicina personalizada. En este sentido, destaca el uso de los inhibidores de la PARP en pacientes con mutación BRCA 1/2.

La investigación actual se centra en la inmunoterapia, especialmente en los tratamientos combinados. Esta estrategia ha mostrado tasas de supervivencia superiores. Sin embargo, en la actualidad no existe ningún tratamiento con evidencia sólida que haya sido aprobado para el CaOV resistente al platino.

Por lo tanto, no hay tratamientos efectivos disponibles para las pacientes en estas situaciones. Es de vital importancia continuar investigando en este campo para reducir las tasas de mortalidad asociadas con esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs* 2019;35(2):151-6. DOI: 10.1016/j.soncn.2019.02.001
2. Roy L, Cowden K. Can Stemness and Chemoresistance Be Therapeutically Targeted via Signaling Pathways in Ovarian Cancer? *Cancers (Basel)* 2018;10(8):241. DOI: 10.3390/cancers10080241
3. American Cancer Society. Ovarian Cancer (Internet). Available from: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer.html/> (consultado 24 enero 2022).
4. Ottevanger PB. Ovarian cancer stem cells more questions than answers. *Semin Cancer Biol* 2017; 44:67-71. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.04.009
5. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician* 2016;93(11):937-44.
6. Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer. Prevención de los tumores ginecológicos (Internet). Disponible en: <https://seom.org/manual-prevencion/211/> (consultado 18 julio 2021).
7. Testa U, Petrucci E, Pasquini L, Castelli G, Pelosi E. Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. *Medicines* 2018;5(1):16. DOI: 10.3390/medicines5010016
8. Katopodis P, Chudasama D, Wander G, Sales L, Kumar J, Pandhal M, et al. Kinase Inhibitors and Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11(9):1357. DOI: 10.3390/cancers11091357
9. Ediriweera MK, Tennekoon KH, Samarakoon SR. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance. *Semin Cancer Biol* 2019; 59:147-60. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.05.012
10. Brett MR, Jennifer BP, Thomas AS, Brett MR, Jennifer BP, Thomas AS. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017;14(1):9-32. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084
11. Bogani G, Lopez S, Mantiero M, Ducceschi M, Bosio S, Ruisi S, et al. Immunotherapy for platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2020;158(2):484-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.05.681
12. Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, Michels J, Martins I, Kepp O, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene* 2012;31(15):1869-83. DOI: 10.1038/onc.2011.384
13. Christie EL, Bowtell DDL. Acquired chemotherapy resistance in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_8):viii13-5. DOI: 10.1093/annonc/mdx446
14. Norouzi-Barough L, Sarookhani MR, Sharifi M, Moghbelinejad S, Jangjoo S, Salehi R. Molecular mechanisms of drug resistance in ovarian cancer. *J Cell Physiol* 2018;233(6):4546-62. DOI: 10.1002/jcp.26289
15. Li S, Ma J, Wong A. Chemoresistance in ovarian cancer: exploiting cancer stem cell metabolism. *J Gynecol Oncol* 2018;29(2):e32. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e32
16. Sørensen SM, Schnack TH, Høgdall C. Impact of residual disease on overall survival in women with Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIIB–IIIC vs stage IV epithelial ovarian cancer after primary surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98(1):34-43. DOI: 10.1111/aogs.13453
17. 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. *Cancer* 2009;115(6):1234-44. DOI: 10.1002/cncr.24149
18. 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(1):34-43. DOI: 10.1056/NEJMoa052985
19. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U, et al. Randomized Phase III Trial of Topotecan Following Carboplatin and Paclitaxel in First-line Treatment of Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Cancer Intergroup Trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(15):1036-45. DOI: 10.1093/jnci/djj296
20. Le Saux O, Ray-Coquard I, Labidi-Galy SI. Challenges for immunotherapy for the treatment of platinum resistant ovarian cancer. *Semin Cancer Biol* 2021; 77:127-43. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.08.017
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
22. Zamarin D. Novel therapeutics: response and resistance in ovarian cancer. *International J Gynecol Cancer* 2019;29(Suppl 2):s16-21. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000456
23. Ghoneum A, Gonzalez D, Abdulfattah AY, Said N. Metabolic Plasticity in Ovarian Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1267. DOI: 10.3390/cancers12051267
24. Najafi M, Mortezaee K, Majidpoor J. Cancer stem cell (CSC) resistance drivers. *Life Sci* 2019; 234:116781. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116781
25. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2473-83. DOI: 10.1056/NEJMoa1104390
26. Deng J, Bai X, Feng X, Ni J, Beretov J, Graham P, et al. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway alleviates ovarian cancer chemoresistance through reversing epithelial-mesenchymal transition and decreasing cancer stem cell marker expression. *BMC Cancer* 2019;19(1):618. DOI: 10.1186/s12885-019-5824-9
27. Ghoneum A, Said N. PI3K-AKT-mTOR and NFκB Pathways in Ovarian Cancer: Implications for Targeted Therapeutics. *Cancers (Basel)* 2019;11(7):949. DOI: 10.3390/cancers11070949
28. Gasparri ML, Besharat ZM, Farooqi AA, Khalid S, Taghavi K, Besharat RA, et al. MiRNAs and their interplay with PI3K/AKT/mTOR pathway in ovarian cancer cells: a potential role in platinum resistance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(12):2313-8. DOI: 10.1007/s00432-018-2737-y
29. Zhao W, Han T, Li B, Ma Q, Yang P, Li H. miR-552 promotes ovarian cancer progression by regulating PTEN pathway. *J Ovarian Res* 2019;12(1):121. DOI: 10.1186/s13048-019-0589-y
30. Dong W, Chen A, Chao X, Li X, Cui Y, Xu C, et al. Chrysin Inhibits Proinflammatory Factor-Induced EMT Phenotype and Cancer Stem Cell-Like Features in HeLa Cells by Blocking the NF-κB/Twist Axis. *Cell Physiol Biochem* 2019;52(5):1236-50. DOI: 10.33594/000000084
31. Huang TT, Lampert EJ, Coots C, Lee JM. Targeting the PI3K pathway and DNA damage response as a therapeutic strategy in ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2020;86:102021. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102021
32. Konstantinopoulos PA, Barry WT, Birrer M, Westin SN, Cadoo KA, Shapiro GI, et al. Olaparib and α-specific PI3K inhibitor apelisib for patients with epithelial ovarian cancer: a dose-escalation and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2019;20(4):570-80. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30905-7
33. Clinicaltrials.gov. Evaluation of the Safety and Tolerability of Niraparib With Everolimus in Advanced Gynecologic Malignancies and Breast (Internet). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03154281/> (consultado 3 agosto 2021).
34. Zhou J, Jiang Y, Chen H, Wu Y, Zhang L. Tanshinone I attenuates the malignant biological properties of ovarian cancer by inducing apoptosis and autophagy via the inactivation of PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cell Prolif* 2020;53(2):e12739. DOI: 10.1111/cpr.12739
35. Bagratuni T, Mavrianou N, Gavalas NG, Tzannis K, Arapinis C, Liontos M, et al. JQ1 inhibits tumour growth in combination with cisplatin and suppresses JAK/STAT signalling pathway in ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2020;126:125-35. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.11.017
36. Chen M, Zeng J, Chen S, Li J, Wu H, Dong X, et al. SPTBN1 suppresses the progression of epithelial ovarian cancer via SOCS3-mediated blockade of the JAK/STAT3 signaling pathway. *Aging* 2020;12(11):10896-911. DOI: 10.18632/aging.103303
37. Perez-Fidalgo JA, Ortega B, Simon S, Samartzis EP, Boussios S. NOTCH signalling in ovarian cancer angiogenesis. *Ann Transl Med* 2020;8(24):1705. DOI: 10.21037/atm-20-4497

38. Islam SS, Aboussekhra A. Sequential combination of cisplatin with eugenol targets ovarian cancer stem cells through the Notch-Hes1 signalling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):382. DOI: 10.1186/s13046-019-1360-3
39. Jia Y, Lin R, Jin H, Si L, Jian W, Yu Q, et al. MicroRNA-34 suppresses proliferation of human ovarian cancer cells by triggering autophagy and apoptosis and inhibits cell invasion by targeting Notch 1. *Biochimie* 2019;160:193-9. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.03.011
40. Raghavan S, Mehta P, Xie Y, Lei YL, Mehta G. Ovarian cancer stem cells and macrophages reciprocally interact through the WNT pathway to promote pro-tumoral and malignant phenotypes in 3D engineered microenvironments. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):190. DOI: 10.1186/s40425-019-0666-1
41. He S, Wang W, Wan Z, Shen H, Zhao Y, You Z, et al. FAM83B inhibits ovarian cancer cisplatin resistance through inhibiting Wnt pathway. *Oncogenesis* 2021;10(1):6. DOI: 10.1038/s41389-020-00301-y
42. Teeuwssen, Fodde. Wnt Signaling in Ovarian Cancer Stemness, EMT, and Therapy Resistance. *J Clin Med* 2019;8(10):1658. DOI: 10.3390/jcm8101658
43. Doo DW, Meza-Perez S, Londoño AI, Goldsberry WN, Katre AA, Boone JD, et al. Inhibition of the Wnt/ β -catenin pathway enhances antitumor immunity in ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:175883592091379. DOI: 10.1177/1758835920913798
44. Liu Y, Gao S, Zhu J, Zheng Y, Zhang H, Sun H. Dihydroartemisinin induces apoptosis and inhibits proliferation, migration, and invasion in epithelial ovarian cancer via inhibition of the hedgehog signaling pathway. *Cancer Med* 2018;7(11):5704-15. DOI: 10.1002/cam4.1827
45. Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci* 2018;18(1):8-20. DOI: 10.17305/bjbm.2018.2756
46. Zhang H, Hu L, Cheng M, Wang Q, Hu X, Chen Q. The Hedgehog signaling pathway promotes chemotherapy resistance via multidrug resistance protein 1 in ovarian cancer. *Oncol Rep* 2020;44(6):2610-20. DOI: 10.3892/or.2020.7798
47. Klotz DM, Wimberger P. Overcoming PARP inhibitor resistance in ovarian cancer: what are the most promising strategies? *Arch Gynecol Obstet* 2020;302(5):1087-102. DOI: 10.1007/s00404-020-05677-1
48. Burgess BT, Anderson AM, McCorkle JR, Wu J, Ueland FR, Kolezar JM. Olaparib Combined with an ATR or Chk1 Inhibitor as a Treatment Strategy for Acquired Olaparib-Resistant BRCA1 Mutant Ovarian Cells. *Diagnostics* 2020;10(2):121. DOI: 10.3390/diagnostics10020121
49. Kondrashova O, Topp M, Nestic K, Lieschke E, Ho GY, Harrell MI, et al. Methylation of all BRCA1 copies predicts response to the PARP inhibitor rucaparib in ovarian carcinoma. *Nat Commun* 2018;9(1):3970. DOI: 10.1038/s41467-018-05564-z
50. 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. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102
51. Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A, Moore KN, Colombo N, Ray-Coquard I, et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Ann Oncol* 2020;31(9):1148-59. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.004
52. 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 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(5):699-709. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30142-X
53. Kim H, Xu H, George E, Hallberg D, Kumar S, Jagannathan V, et al. Combining PARP with ATR inhibition overcomes PARP inhibitor and platinum resistance in ovarian cancer models. *Nat Commun* 2020;11(1):3726. DOI: 10.1038/s41467-020-17127-2
54. Shen YA, Hong J, Asaka R, Asaka S, Hsu FC, Suryo Rahmanto Y, et al. Inhibition of the MYC-regulated glutaminase metabolic axis is an effective synthetic lethal approach for treating chemoresistant cancers. *Cancer Res* 2020;80(20):4514-26. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3971
55. Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Niraparib Novel Treatment Combinations in Participants with Recurrent Ovarian Cancer (Internet). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574779/> (consultado 4 agosto 2021).
56. Bamias A, Gibbs E, Khoon Lee C, Davies L, Dimopoulos M, Zagouri F, et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial. *Ann Oncol* 2017;28(8):1842-8. DOI: 10.1093/annonc/mdx228
57. Chen Y, Zhang L, Liu W, Wang K. VEGF and SEMA4D have synergistic effects on the promotion of angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Cell Mol Biol Lett* 2018;23(1):2. DOI: 10.1186/s11658-017-0058-9
58. Horikawa N, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Hamanishi J, Yamaguchi K, et al. Anti-VEGF therapy resistance in ovarian cancer is caused by GM-CSF-induced myeloid-derived suppressor cell recruitment. *Br J Cancer* 2020;122(6):778-88. DOI: 10.1038/s41416-019-0725-x
59. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361
60. Takasaki K, Miyamoto M, Takano M, Soyama H, Aoyama T, Matsuura H, et al. Addition of bevacizumab to gemcitabine for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81(5):809-14. DOI: 10.1007/s00280-018-3552-5
61. Lan CY, Wang Y, Xiong Y, Li JD, Shen JX, Li YF, et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (AERO): a phase 2, single-arm, prospective study. *Lancet Oncol* 2018;19(9):1239-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30349-8
62. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *Cancer J Clin* 2020;70(2):86-104. DOI: 10.3322/caac.21596
63. Barber E, Matei D. Immunotherapy in ovarian cancer: we are not there yet. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):903-5. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00303-X
64. Zamarin D, Walderich S, Holland A, Zhou Q, Iasonos AE, Torrisi JM, et al. Safety, immunogenicity, and clinical efficacy of durvalumab in combination with folate receptor alpha vaccine TPIV200 in patients with advanced ovarian cancer: a phase II trial. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000829. DOI: 10.1136/jitc-2020-000829
65. Wan C, Keany MP, Dong H, Al-Alem LF, Pandya UM, Lazo S, et al. Enhanced efficacy of simultaneous PD-1 and PD-L1 immune checkpoint blockade in high grade serous ovarian cancer. *Cancer Res* 2020;81(1):158-73. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1674
66. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, Oza AM, Kristeleit R, Ray-Coquard IL, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(7):1034-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00216-3
67. ClinicalTrials.gov. Atezolizumab With Bevacizumab and Chemotherapy vs Bevacizumab and Chemotherapy in Early Relapse Ovarian Cancer. (Internet). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03353831/> (consultado 5 agosto 2021).
68. Zamarin D, Burger RA, Sill MW, Powell DJ Jr, Lankes HA, Feldman MD, et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab Versus Nivolumab and Ipilimumab for Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: An NRG Oncology Study. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1814-23. DOI: 10.1200/JCO.19.02059
69. Hardwick NR, Frankel P, Ruel C, Kilpatrick J, Tsai W, Kos F, et al. p53-Reactive T Cells Are Associated with Clinical Benefit in Patients with Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer After Treatment with a p53 Vaccine and Gemcitabine Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2018;24(6):1315-25. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2709

70. Pedersen M, Westergaard MCW, Milne K, Nielsen M, Borch TH, Poulsen LG, et al. Adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic ovarian cancer: a pilot study. *Oncolmmunology* 2018;7(12):e1502905. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1502905
71. Konstantinopoulos PA, Cheng SC, Wahner-Hendrickson AE, Pen-son RT, Schumer ST, Doyle LA, et al. Berzosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in platinum-resistant high-grade serous ovarian cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(7):957-68. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30180-7
72. Lheureux S, Cristea MC, Bruce JP, Garg S, Cabanero M, Mantia-Smaldone G, et al. Adavosertib plus gemcitabine for platinum-resistant or platinum-refractory recurrent ovarian cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397(10271):281-92. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32554-X