

Papel de los inhibidores de la PARP en cáncer de ovario

Role of PARP inhibitors in ovarian cancer

Antonio Casado, Melody Marrero, Marina García, Aitor Cabello, Gloria Marquina

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Resumen

Los tumores de ovario continúan teniendo unas altas tasas de recaída y de mortalidad. El mayor conocimiento molecular acumulado en los últimos años ha cambiado la percepción sobre los tumores de ovario, que actualmente constituyen varias entidades con epidemiología, comportamiento clínico y cambios moleculares diferentes, lo que ha llevado en parte a diferentes estrategias terapéuticas. En los últimos 15 años se han desarrollado y se han introducido en clínica los inhibidores de la PARP (iPARP), que se han estudiado y aún están estudiándose de manera extensiva en carcinomas de ovario de alto grado. El testado molecular, el uso de biomarcadores, como el estudio de los genes *BRCA 1/2*, y el estatus de la recombinación homóloga son hoy día rutina en la asistencia de estas enfermas y permiten identificar las pacientes que pueden beneficiarse más de la terapia con inhibidores de la PARP. El tratamiento del cáncer de ovario ha cambiado significativamente en los últimos años.

En esta revisión se discutirán los iPARP estudiados en cáncer de ovario, sobre todo los disponibles en nuestro medio, haciendo hincapié en los principales estudios clínicos y en su valor como terapia de mantenimiento en diferentes contextos de la enfermedad, como la de reciente diagnóstico, así como su uso en la enfermedad recurrente, tanto como terapia de mantenimiento como formando parte de posibles opciones terapéuticas exentas de quimioterapia. Se ha dado una relativa cobertura importante a la enfermedad recurrente como área de innovación y de testado de nuevas estrategias para ofrecer una visión del rico campo de investigación que constituye esta área de la oncología. A lo largo del texto se orienta hacia los nuevos estudios en marcha, las áreas en las cuales deberían desarrollarse esfuerzos en los próximos años, muy especialmente en el ámbito de nuevas estrategias para aumentar la eficacia de estos tratamientos y restaurar o evitar mecanismos de resistencia a ellos, como la restauración de la recombinación homóloga en sus funciones reparativas, la estabilización de la horquilla replicativa, cambios en la función de las enzimas PARP y activación de vías alternativas.

Palabras clave:

Inhibidores de PARP.
Cáncer de ovario
y tratamiento de
mantenimiento.
Olaparib. Niraparib.
Rucaparib. Cáncer
de ovario.

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

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

Casado A, Marrero M, García M, Cabello A, Marquina G. Papel de los inhibidores de la PARP en cáncer de ovario. Rev Cáncer 2024;38(5):238-263

DOI: 10.20960/revcancer.00100

©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):238-263]

Correspondencia:

Antonio Casado. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Clínico San Carlos. C/ del Prof Martín
Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: antoniacasado6@gmail.com

Abstract

Epithelial ovarian carcinomas remain as a leading cause of mortality among gynaecological malignancies and pose a high risk of recurrence over time. Major advances have been made in the last 15 years in terms of molecular understanding of the diseases we collectively consider ovarian cancers. Today it is recognized that ovarian cancer includes entities with differences in epidemiology, molecular aberrations and clinical characteristics. As a result of that, different treatments have been introduced. In particular, PARP inhibitors which have been and still they are extensively studied in ovarian cancer have changed the therapeutic landscape. Molecular testing looking at the status of BRCA-1/2 or at deficiency in the homologous recombination repair system (HRD) is mandatory in newly diagnosed patients to identify who may benefit most from this therapy and potentially attain a long-term remission.

In this overview PARP inhibitors will be discussed, in particular those available in the European Union, highlighting results of the most relevant clinical studies as well as indications and use of PARP inhibition in different settings of ovarian carcinomas, in particular as maintenance treatment in the first-line setting. A focus has been made in recurrent setting showing the rich and innovative research areas investigating new combinations of drugs with different targets or new more tolerable and potentially easier to combine PARP inhibitors to increase efficacy and circumvent resistance, a serious problem that emerges as major cause of treatment failure to this therapy over time. An effort has been made to indicate new ongoing studies, areas in which further research is needed such as the development of new combinations without chemotherapy to avoid toxicities resulting of multiple chemotherapies based on platinum combinations or restore or circumvent the recognized mechanisms of resistance, mainly restoration of a proficient homologous recombination system or activation of other alternative pathways among others mechanisms.

Keywords:

PARP inhibitors.
Ovarian cancer
and maintenance
treatment. Olaparib.
Niraparib. Rucaparib.
Ovarian cancer.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los tumores epiteliales de ovario, que constituyen un 4 % de los tumores malignos del adulto, se diagnostican en etapas avanzadas y se tratan con cirugía de citorreducción primaria o de intervalo y quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, usando carboplatino a dosis óptimas de área bajo la curva de 5 o 6, preservando una adecuada intensidad de dosis (paclitaxel a dosis de 175 mg/m² y el antangiogénico bevacizumab a dosis de 15 mg/kg de peso) como terapia concomitante y de mantenimiento. Además, bevacizumab ha demostrado eficacia en recurrencias tardías y en pacientes resistentes a platinos. Dada su eficacia clínica, las guías aconsejan su uso en diferentes momentos de la historia natural de la enfermedad.

En los últimos 15 años, se han desarrollado cinco inhibidores de la PARP (iPARP) en tumores sólidos, y tres de ellos se han posicionado como una importante terapia reciente en cáncer epitelial de ovario avanzado. En el momento actual tres iPARP, olaparib, niraparib y rucaparib, están aprobados por las agencias para su uso principalmente como terapia de mantenimiento (1). Talazoparib está aprobado por las agencias para otras indicaciones y veliparib no ha sido aprobado hasta el momento, pero ambos iPARP no están disponibles para pacientes con carcinoma epitelial de ovario.

ASPECTOS GENERALES DE LOS iPARP

Mecanismo de acción

Una de las claves para la génesis de los carcinomas de ovario es la inestabilidad genómica (*Genomic Instability*,

GIS), principalmente alteraciones en los mecanismos de reparación por recombinación homóloga del ADN (*Homologous Recombination Repair*, HRR). Genes especialmente implicados en este sistema son los genes *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCA1* y *BRCA2*). Se estima que aproximadamente un 20 % de los carcinomas epiteliales de ovario asocian alteraciones germinales o somáticas en *BRCA1/2*, lo que implica alteraciones o déficits en la vía de la reparación por recombinación homóloga del ADN (*Homologous Recombination Deficiency*, HRD) (2).

Poli (ADP-Ribosa) polimerasa (PARP) constituye un grupo de múltiples proteínas, al menos 17, dedicadas a la reparación del ADN, tanto a los daños de cadena simple (*Single Strand Breaks*, SSB) como de doble cadena (*Double Strand Breaks*, DSB). Las enzimas PARP-1, PARP-2 y PARP-3 han sido las más estudiadas. La más importante de ellas es PARP-1. Los inhibidores de la PARP (iPARP) atrapan PARP-1 y PARP-2 en los lugares dañados del ADN y con ello evitan el reclutamiento de proteínas adicionales para la reparación del ADN. Para resolver los DSB se necesita la maquinaria proteica de la HRR (2).

En la vía de la HRR no solo están implicados los genes *BRCA1/2*, también se han reconocido y estudiado otros genes, como *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C* o *RAD51D*, entre otros (3). Se estima que aproximadamente un 50 % de los carcinomas epiteliales de ovario presentan HRD, según los datos del *Atlas genómico del cáncer* (*The Cancer Genome Atlas*, TCGA), lo que se ha observado en los estudios de sensibilidad al tratamiento con inhibidores de la PARP (iPARP) (4).

Los iPARP compiten con la subunidad catalítica de PARP, lo que impide su correcto funcionamiento. Esta inhibición

compromete especialmente la capacidad de resolver SSB por medio de los mecanismos de reparación por escisión de bases (BER). Para que se produzca la muerte celular y, por tanto, el efecto antineoplásico deseado, deben verse alterados los mecanismos BER y HRR. BER se bloquea en presencia de iPARP y para que se altere la vía de HRR se requieren mutaciones en los genes implicados en ella, principalmente *BRCA 1/2*, como se ha comentado previamente. El efecto que se necesita para que ambos mecanismos estén alterados para que exista efecto antineoplásico se conoce como “letalidad sintética”, concepto ya descrito en biología desde 1922 (2).

Déficit en la reparación homóloga (HRD). Biomarcador en cáncer de ovario

Como se ha comentado en el anterior epígrafe, conocer el estatus de HRD tiene un importante valor a la hora de poder ofrecer un tratamiento con iPARP en términos de beneficio potencial con esta terapia. Si bien los genes implicados más estudiados son *BRCA 1/2* como señalizadores intracelulares para construir el sistema encargado de la recombinación homóloga (HR), se han comentado previamente otros genes que también son partícipes en otros puntos del sistema (*ATM, ATR, PALB2, RAD51C, RAD51D*, etc.), aunque es importante resaltar que los mecanismos genómicos que llevan a la deficiencia de HRD son variados y en un 20 % de los casos no se conocen adecuadamente (2,5).

Puede conocerse la existencia de HRD a través de tres situaciones (6,7):

- *Identificar la presencia de mutaciones de genes directamente implicados.* Se realiza a través de paneles que secuencian principalmente *BRCA 1/2*. Con estos test pueden incluirse otros genes HRR, pero no está bien establecido que las alteraciones genómicas en estos genes contribuyen a la sensibilidad a iPARP, posiblemente con la excepción de *PALB2, RAD51C* y *RAD51D*, cuyas alteraciones genómicas se han asociado con mejoras en la tasa de remisiones a rucaparib y otros iPARP (8-10). El análisis de las mutaciones primarias y secundarias en *RAD51C* y *RAD51D* ha suministrado evidencia de que las mutaciones primarias confieren sensibilidad a iPARP y que las mutaciones secundarias son mecanismos de resistencia a iPARP. *PALB2* interactúa con *BRCA1* y *BRCA2* para regular la recombinación homóloga y mediar la respuesta al daño del ADN.
- *Detectar inestabilidad genómica (GIS) mediada por HRD;* es decir, estudiar los daños en el ADN que son consecuencia de la existencia de HRD mediante diferentes metodologías. Se manifiesta en forma de:
 - *Pérdida de heterocigosidad (LOH).* Básicamente es la pérdida somática de un alelo en un locus específico.

- *Desequilibrio telomérico alélico (TAI).* Son zonas subcromosómicas con LOH.
- *Transiciones a gran escala (LST).* Es pérdida de material genético de gran tamaño, al menos de 10 Mb.

Se conoce como “firma mutacional” el patrón de daño genético producido por la carcinogénesis. En algunas ocasiones puede relacionarse directamente con un proceso concreto (por ejemplo, HRD). Los daños asociados se denominan *genomic scars* (cicatrices genómicas). Esta firma mutacional puede medirse por secuencia completa del genoma (*Whole Genome Sequencing [WGS]*, que incluye exones, intrones, regiones reguladoras, etc.) o del exoma (*Whole Exome Sequencing [WES]*, que incluye exclusivamente los exones). La Sociedad Europea de Oncología Médica (European Society of Medical Oncology, ESMO) considera que no existe evidencia suficiente para estudios basados en WGS con el objetivo de conocer sensibilidad para iPARP (11).

- *Pruebas funcionales sobre células tumorales.* Por ejemplo, medir la capacidad de reclutamiento de *RAD51* en la fase S/G2 del ciclo celular.

ESMO recomienda conocer el estatus *BRCA 1/2* somático o germinal en todas las pacientes diagnosticadas de carcinoma epitelial de ovario y testar la HRD mediante la búsqueda de cicatrices genómicas en aquellas pacientes diagnosticadas en un estadio avanzado (11,12). Hay una evidencia limitada; no existe aún una evidencia suficiente que demuestre que las alteraciones de HRR no *BRCA 1/2* se correlacionen con mayor sensibilidad a iPARP, por lo que no se recomienda su análisis, aunque el estudio de paneles que incluyan *RAD51C* y *RAD51D* lo han aconsejado diferentes autores. Tampoco se recomienda realizar estudios funcionales de HRR (6,7,11). La Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO), sin embargo, recomienda que todas las pacientes deberían testarse para *BRCA 1/2* y otros genes relacionados, independientemente de la historia familiar o de las características clínicas. Esto incluye mutaciones hereditarias y somáticas (*ASCO guidelines BRCA homologous recombination deficiency ovarian cancer*). En la tabla I se recogen algunas diferencias en la determinación del *status* de *BRCA 1/2* en la sangre con respecto al tejido.

Es importante tener en cuenta que las cicatrices genómicas y su acumulación con el tiempo son un proceso irreversible, que persiste incluso cuando los tumores readquieren una recombinación homóloga funcional HRR. Posiblemente, la evaluación de las cicatrices genómicas es más útil en los estadios iniciales de la enfermedad, como sugieren los estudios realizados en la población de los ensayos ARIEL 2 y QUADRA (que veremos más adelante), que pierden su utilidad o parte de su utilidad en pacientes con enfermedad platinorresistente y refractaria.

Tabla I. Biomarcadores en carcinoma de ovario. Importancia del estudio BRCA-1/2 y diferencias en su determinación en sangre frente a tejido

	BRCA en sangre	BRCA en tejido
Condiciones de la muestra	Menos crítico	Riesgo de fijación retardada y de sobreexposición
NGS	Detección de la mutación germinal	Detección de mutación germinal y somática
	Métodos de NGS bien establecidos	Métodos de NGS no totalmente validados
	Improbable que se generen variantes de nucleótido único (SNV)	Artefactos de fijación que pueden generar falsos positivos SNV
Interpretación del análisis	Sencillo	Análisis complejo
	Filtros validados de canalización	Filtros de canalización más complejos
	Variantes patogénicas heterocigotas (VAF* = 50 %)	VAF < 50 %
	Posibilidad de perder un grupo (< 10 %) de pacientes que podrían beneficiarse de iPARP Bajo porcentaje de VUS [†]	Identificación de todos los pacientes posibles que pueden beneficiarse de PARP Posibles nuevas variantes de VUS [†]

*VAF: Variant Allele frequency; [†]VUS: Variants of Unknown Significance. Fuente: Palacios J, De la Hoya M, Bellosillo B, et al. *Virchows Archiv* 2020;476:195-207.

Mecanismos de resistencia a iPARP

Puede producirse resistencia adquirida al tratamiento con iPARP y, por tanto, un riesgo de recurrencia y de progresión del tumor, por tres mecanismos (13):

- *Relacionados con el propio fármaco.* 1) Aumento de expresión de bombas transportadoras que expulsan el fármaco del interior celular; 2) mutaciones en la zona catalítica de la enzima PARP, o 3) mutaciones que permiten la señalización intracelular de PARP a pesar de su inhibición.
- *Restauración de la función de BRCA 1/2.* Por este mecanismo las células consiguen la reexpresión de BRCA 1/2 por vía genética o epigenética, de forma que consiguen reducir la inestabilidad genómica que producía la inhibición de PARP y la mutación de BRCA 1/2 y, por tanto, garantizar la supervivencia celular.
- *Restauración de la HRR por vía no BRCA 1/2.* La célula consigue disminuir la inestabilidad genómica estabilizando el ADN por sistemas de reparación paralelos.

Es importante conocer estos mecanismos para, primero, poder detectar de forma temprana a pacientes en las que la terapia con iPARP ha dejado de ser efectiva y, posteriormente, ofrecer un tratamiento o estrategias que superen esta resistencia. Para lo primero están desarrollándose estudios con ADN circulante de tumor (ctDNA) como valor predictivo de respuesta al tratamiento con iPARP (13,14). Para el segundo aspecto, están estudiándose distintas dianas que bloquear dentro del ciclo celular, combinaciones de tratamiento con diferentes agentes, incluso inmunoterapia (15), si bien estas combinaciones y estrategias en su mayoría están aún en desarrollo clínico y aún no están establecidas en la práctica clínica.

SEGURIDAD Y TOXICIDAD

Los iPARP son fármacos seguros, pero no están exentos de toxicidades que deben vigilarse y que pueden ser importantes (16). Además, su eliminación es hepática y renal, por lo que alteraciones en las funciones hepáticas o renales pueden significativamente alterar su farmacocinética, aunque de manera diferente con cada uno de ellos. Los iPARP son pequeñas moléculas que se administran por vía oral; el tiempo medio a la máxima concentración plasmática se sitúa de 0,5 a 3 horas. El volumen de distribución es muy variable y muestra una moderada tasa de unión a proteínas plasmáticas (del 51 al 83 %). Olaparib, rucaparib y veliparib son metabolizados por las enzimas del citocromo P-450. Talazoparib, sin embargo, sufre un metabolismo hepático mínimo y niraparib es metabolizado por carboxil-esterasas. Es importante conocer que el metabolismo y la excreción de los cinco iPARP son diferentes.

Los iPARP se han estudiado en diferentes contextos de enfermedad. Basándose en los estudios, sobre todo de aprobación de los iPARP como tratamiento de mantenimiento en enfermedad recurrente, las toxicidades más relevantes han sido las siguientes (15-18):

Toxicidades hematológicas

Suelen ocurrir al inicio del tratamiento: anemia, neutropenia o trombocitopenia, habitualmente de grados leve-moderados, 1 y 2. Niraparib es el iPARP que parece (no se dispone de estudios comparativos directos entre iPARP) que con mayor frecuencia se asocia a toxicidades hematológicas de grados 3 y 4. Con frecuencia es necesario un ajuste previo de dosis

y durante el tratamiento de 300 mg/día a 200 mg/día en pacientes con peso menor o igual a 70 kg o recuento de plaquetas inferior a 150 000 células/ml, lo que ha mejorado sensiblemente su tolerancia (19).

Toxicidades digestivas

Son comunes y aparecen aparentemente de forma similar con los tres iPARP: olaparib, niraparib y rucaparib. Las más prevalentes son las náuseas: aproximadamente un 75 % de los pacientes presenta grados 1 y 2. El tratamiento es similar a la emesis inducida por quimioterapia y se ha recomendado incluso tratarlas de forma profiláctica. Otras reacciones adversas menos frecuentes son el estreñimiento y la diarrea, pero normalmente suelen ser leves.

Toxicidades renal y hepática

La toxicidad renal puede ocurrir con olaparib y rucaparib; está menos asociada con niraparib. Normalmente se trata de una elevación leve de la creatinina (de grados 1 y 2) por inhibición de cotransportadores tubulares relacionados con la excreción de creatinina.

En presencia de alteraciones renales, una alteración renal moderada puede alterar significativamente la farmacocinética de olaparib, pero apenas altera la farmacocinética de niraparib, por razones no totalmente aclaradas (20).

Los cambios moderados en la función hepática, sin embargo, pueden modificar significativamente la farmacocinética de niraparib, pero no significativamente la de olaparib.

Rucaparib se aclara fundamentalmente por vía hepática e intestinal, por lo que las alteraciones hepáticas pueden tener un impacto clínico en la farmacocinética de rucaparib.

Segundas neoplasias

La toxicidad más seria, más grave de los iPARP es la aparición de una segunda neoplasia, principalmente: síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia mieloide aguda (AML) o anemia aplásica (AA). Se ha descrito una incidencia en general de 0,5-1,4 % y el riesgo aumenta con el tiempo de tratamiento y también con el número previo de tratamientos de quimioterapia (21). Estos cuadros clínicos deben tenerse en el diagnóstico diferencial de una paciente con pancitopenia que recibe tratamiento con iPARP de largo tiempo de evolución. Es importante resaltar que toxicidades superiores a un 1 % se consideran frecuentes y estos potenciales efectos adversos graves deben discutirse con las pacientes antes de iniciar un tratamiento con iPARP.

EXPERIENCIA Y VALOR CLÍNICO DE LOS iPARP

Uso de iPARP en recaída y estudios en marcha en la enfermedad recurrente

Principales estudios con olaparib en pacientes con carcinoma de ovario recurrente

Olaparib fue aprobado para el cáncer de ovario recurrente por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en diciembre del 2014 en monoterapia en formulación en cápsulas, en pacientes con mutación germinal en *BRCA* 1/2 tras al menos 3 líneas de tratamiento; las enfermas podían ser platinorresistentes. Dicha aprobación se basó en un estudio con 298 pacientes de fase II de Kaufman y cols. (Estudio 42) que analizó la tasa de remisiones a olaparib en pacientes con mutación germinal en *BRCA* 1/2 y tumor recurrente de ovario (platinorresistente o en pacientes no candidatas a recibir más platino), de mama, de páncreas o de próstata. Se objetivó una remisión global del 26,2 % (31,1 % en las 193 pacientes con carcinoma de ovario, 12,9 % en las 62 enfermas con cáncer de mama, 21,7 % en los 23 enfermos con cáncer de páncreas y 50 % en los 8 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata), con buena tolerancia al tratamiento; los mayores efectos secundarios fueron astenia, náuseas y vómitos. Es de destacar que las enfermas tratadas de cáncer de ovario habían recibido una media de tratamientos previos de 4,3, con un rango de 1 a 14 líneas previas. De manera global en el estudio, la remisión se mantuvo durante un periodo mayor o igual a 8 semanas en un 42 % (40 %, 47 %, 35 % y 25 %, respectivamente), con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 7, 3,7, 4,6 y 7,2 meses, respectivamente, y una supervivencia global (SG) de 16,6, 11, 9,8 y 18,4 meses, respectivamente. Este estudio sugirió que el estatus del *BRCA* 1/2 identificaba pacientes sensibles a inhibidores de la PARP independientemente del tipo de tumor, aunque fue un estudio con un único brazo y no estaba diseñado para compararse con otras terapias. En cáncer de ovario, pareció objetivarse una tasa de remisiones importante en tumores de ovario resistentes, aunque no se estratificó por resistencia e intolerancia, lo que sugirió que no todos los mecanismos de resistencia al platino se cruzan con los de los inhibidores de la PARP (22).

Los principales datos de eficacia y de seguridad de olaparib en la indicación autorizada provienen de dos estudios pivotaes, el Estudio 19 y el estudio SOLO2, ensayos de fase II y de fase III, respectivamente, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos. Ambos estudios incluyeron pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario con enfermedad en recaída, platino sensible, en respuesta (completa o parcial) al último régimen con platino que habían recibido al menos dos líneas previas de tratamiento basadas en platino.

El Estudio 19 comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con olaparib (formulación en cápsulas de 50 mg) administrado en monoterapia (400 mg dos veces al día, transcurridas no más de 8 semanas después de la última dosis del régimen con platino) frente a placebo en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado en recaída platino sensible tratadas con ≥ 2 regímenes previos con platino en respuesta completa o parcial después de quimioterapia basada en platino. Se asignaron aleatoriamente a 265 pacientes, mediante una relación 1:1, a recibir bien olaparib de 400 mg dos veces al día ($n = 136$) o placebo ($n = 129$) por vía oral en ciclos de tratamiento de 28 días (sin descanso), comenzando en las 8 semanas siguientes a la última dosis de quimioterapia. La variable principal del Estudio 19 fue la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en la evaluación del investigador mediante criterios RECIST v.1.0. El estudio mostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente muy relevante con la monoterapia de mantenimiento con olaparib en comparación con placebo en la población global del estudio (23-25).

En el estudio SOLO2 se analizó la eficacia del mantenimiento con olaparib (formulación de tabletas) administrado en monoterapia (300 mg dos veces al día transcurridas no más de 8 semanas después de la finalización de la última dosis del régimen que contenía platino) en pacientes con cáncer epitelial de ovario de alto grado, de trompa de Falopio o primario peritoneal, con mutación en *BRCA 1/2* en recaída platino sensible en respuesta completa o parcial a quimioterapia basada en platino. La variable principal del estudio SOLO2, la SLP, mostró una mejora estadísticamente significativa con el mantenimiento con olaparib en comparación con placebo. Las pacientes tratadas con olaparib tuvieron una reducción del riesgo de progresión o muerte muy significativa, con una *hazard ratio* (HR) de 0,30 (IC 95 %, 0,22-0,41; $p < 0,0001$). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 19,1 meses en las pacientes que recibieron mantenimiento con olaparib frente a 5,5 meses en las tratadas con placebo. A los 2 años del estudio, el 43 % de las pacientes tratadas con olaparib se mantenían libres de progresión frente al 15 % de las tratadas con placebo (26).

Aunque en el momento del inicio de ambos estudios (Estudio 19 y estudio SOLO2) no existía terapia de mantenimiento alguna aprobada, salvo el uso de bevacizumab en pacientes de reciente diagnóstico, aprobado por agencias en 2011, actualmente disponemos de varias posibilidades de terapia de mantenimiento, entre las que se encuentran el mantenimiento ya mencionado con bevacizumab, aprobado ya más tarde en pacientes recurrentes en combinación con carboplatino y gemcitabina (estudio OCEANS), para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras una primera recaída, carcinoma

de trompa de Falopio o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores de la PARP, como niraparib, iPARP aprobado en pacientes con o sin mutación de los genes *BRCA 1/2* en recaída de cáncer seroso epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal después de al menos 6 meses desde la finalización del penúltimo tratamiento con platino y en respuesta parcial o completa al tratamiento con platino empleado para la última recaída (estudio NOVA).

Cabe destacar el estudio SOLO3, un ensayo de fase III aleatorizado, controlado y abierto realizado en 13 países. Se estudiaron pacientes en recaída de cáncer de ovario seroso de alto grado o endometrioides de alto grado, cáncer peritoneal primario o cáncer de trompas de Falopio con una mutación en línea germinal de *BRCA 1/2*. Las pacientes habían recibido al menos 2 líneas previas de quimioterapia basada en platino para el cáncer de ovario y eran parcialmente sensibles al platino (progresión de 6 a 12 meses después del final del último régimen basado en platino) o completamente sensibles al platino (progresión > 12 meses después del final del último régimen basado en platino) (24).

Las pacientes fueron asignadas al azar 2:1 a tabletas de olaparib de 300 mg dos veces al día o a quimioterapia de agente único elegida por el médico: doxorubicina liposomal pegilada (PLD) de 50 mg/m² administrada el día 1 cada 4 semanas; paclitaxel de 80 mg/m² los días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas; gemcitabina de 1000 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas o topotecán de 4 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas. El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión objetiva de la enfermedad radiológica o hasta toxicidad inaceptable. Este estudio proporcionó datos prospectivos importantes sobre la eficacia de olaparib y agentes quimioterapéuticos sin platino en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible a platino y con mutación en *BRCA 1/2* (BRCAm) de línea germinal. Aunque es probable que los pacientes con enfermedad recidivante sensible al platino recibieran nuevamente tratamiento con quimioterapia basada en platino, el beneficio tiende a disminuir con el tratamiento de tercera línea y posterior, sin datos aleatorizados que respalden una ventaja en la supervivencia global (SG) de la quimioterapia basada en platino más allá de la segunda/tercera línea de tratamiento. El estudio SOLO3 cumplió su criterio de valoración principal: mostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la tasa de respuesta a favor de olaparib.

Aún no se ha establecido completamente el papel de olaparib o de otros inhibidores de la PARP en el tratamiento de pacientes con enfermedad recidivante que han recibido tratamiento previo con inhibidores de PARP (27), si bien el estudio de fase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 demos-

tró que en una población muy pretratada de enfermas con carcinoma epitelial de ovario recurrente (la mayoría de las pacientes habían recibido tres, cuatro o más de cuatro líneas previas de tratamiento) se beneficiaron de la reintroducción de olaparib tras una terapia basada en platino, tanto en enfermas *BRCA* 1/2 mutadas como en las enfermas sin mutación en *BRCA* 1/2, siendo en este último grupo de enfermas no *BRCA* 1/2 mutadas el mayor beneficio de la reintroducción de olaparib independiente del status de recombinación homóloga HRD de acuerdo a un análisis exploratorio (28).

La combinación de olaparib y de quimioterapia también se ha evaluado en ensayos clínicos (en fase II con carboplatino y paclitaxel o con PLD en un estudio de fase I). En este sentido cabe destacar el ensayo clínico de fase II del grupo español (GEICO 1601-ROLANDO) en enfermas con tumores recurrentes independiente de su estatus *BRCA* (en las enfermas platinorresistentes no *BRCA* 1/2 mutadas la actividad de olaparib como agente único es muy limitada). Las enfermas fueron tratadas con olaparib (en pauta continua de 28 días o en administración intermitente de 7 días) cada 28 días y PLD de 40 mg/m² cada 28 días. Se incluyeron 31 enfermas, el 16 % con mutación en *BRCA* 1/2. La tasa de respuesta de toda la población de pacientes fue del 29 % (el 48 % de las enfermas, enfermedad estable). La mediana de SLP fue de 5,8 meses en este grupo de enfermas pretratadas que habían recibido una mediana de 2 líneas previas (rango 1-5). La neutropenia fue el efecto adverso más frecuente y PLD fue mejor tolerado a dosis de 30 mg/m². Esta combinación en este estudio ha mostrado una actividad remarcable, independientemente del estatus *BRCA* 1/2 (29).

El ensayo multicéntrico, de un solo brazo y abierto ORZORA (NCT02476978) evaluó la eficacia y la seguridad del olaparib de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino que tenían mutaciones tumorales *BRCA* 1/2 (*BRCAM*) de origen germinal o somático o mutaciones de reparación de recombinación homóloga no *BRCA* (cohorte *HRRm* con mutaciones en algunos de los siguientes genes de la vía de la recombinación homóloga, *HRR*: *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* y *RAD54L*). Estas pacientes estaban en respuesta a su quimioterapia más reciente basada en platino después de ≥ 2 líneas de tratamiento. Las pacientes se sometieron primero a un estudio somático de *BRCA* 1/2 mediante *BRCAnalysis CDx* (Myriad Genetics laboratories, Inc.). El estudio buscó asegurar al menos unas 50 pacientes con mutación somática en *BRCA* 1/2.

En este estudio se reclutaron un total de 181 enfermas. Las enfermas con mutación somática fueron 55; con mutación germinal, 87 pacientes; en tres pacientes el estatus

mutacional *BRCA* 1/2 fue desconocido. Las pacientes recibieron cápsulas de olaparib de mantenimiento (400 mg dos veces al día) hasta la progresión de la enfermedad. En el corte primario de datos (17 de abril de 2020), la mediana de seguimiento en la cohorte *BRCAM* fue de 22,3 meses. La mediana de la SLP fue similar en todas las cohortes, incluyendo la cohorte exploratoria de *HRR*. Así, en las cohortes *BRCAM*, *sBRCAM*, *gBRCAM* y no *BRCA* *HRRm* fue de 18,0 (14,3-22,1), 16,6 (12,4-22,2), 19,3 (14,3-27,6) y 16,4 (10,9-19,3) meses, respectivamente, con un IC del 95 %. El tratamiento de mantenimiento con olaparib tuvo una actividad clínica similar en pacientes con cáncer de ovario sensible a platino con mutaciones germinales o somáticas de *BRCA* 1/2. También se observó actividad en pacientes con un *HRRm* no relacionado con *BRCA* 1/2. Los resultados del estudio ORZORA respaldaron y reforzaron el uso de olaparib de mantenimiento en todos los pacientes con cáncer de ovario recurrentes platinosensibles con mutaciones de *BRCA* 1/2, incluidas las mutaciones somáticas de genes *HRR* (30).

Principales estudios con niraparib en pacientes con cáncer de ovario recurrente

En el estudio de fase III ENGOT-OV16/NOVA, llevado a cabo en pacientes con recurrencia de cáncer de ovario platino sensible, se comparó niraparib de 300 mg diarios frente a placebo como terapia de mantenimiento. Se objetivó un significativo aumento de la SLP independientemente del estatus de *BRCA* 1/2 y del status déficit en el sistema de reparación por recombinación homóloga (HRD), con una SLP de 21 meses frente a 5,5 meses en el grupo de enfermas con mutación germinal en *BRCA* 1/2 (HR 0,27), de 12,9 frente a 3,8 meses en el grupo con deficiencia de la reparación homóloga (HRD), pero sin mutación germinal en *BRCA* 1/2 (HR 0,38), y de 9,3 meses frente a 3,9 meses en el grupo sin alteración en la recombinación homóloga (HR: 0,45) y sin mutación en los genes *BRCA* 1/2, todos los grupos con $p < 0,001$. Incluso en el análisis exploratorio del grupo de enfermas que no tenían mutación en los genes *BRCA* 1/2 ni déficit HRD. Se observó una ventaja para las enfermas tratadas con niraparib (6,9 frente a 3,8 meses, HR: 0,58), lo que sugirió que quizá los estudios moleculares de los déficits de la recombinación homóloga no incluyen algunos casos positivos o que existen otros mecanismos de déficit de reparación del ADN distintos a HRD sobre los que podrían actuar los inhibidores de la PARP (31).

A raíz de los resultados de este estudio, niraparib recibió la *FDA Fast Track Designation* para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente, primario peritoneal o de las trompas de Falopio. Niraparib, además, ha estado y aún está bajo un importante programa de desarrollo clínico.

Aunque ya publicado hace unos años, conviene recordar el estudio QUADRA, ensayo fase II en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de niraparib en enfermas con tumores serosos de alto grado muy pretratadas, *later-line*, que habían recibido al menos 3 o 4 o más líneas de tratamiento previo (NCT02354586) (32). Cuatrocientas sesenta y tres enfermas iniciaron tratamiento con niraparib en este estudio, que habían recibido una mediana de 4 líneas de tratamiento (IQR 3-5). Tras una mediana de seguimiento de 12,2 meses, la mediana de SG fue de 17,2. El estudio QUADRA demostró que niraparib tenía actividad clínica en enfermas en todo el espectro de biomarcadores y sensibilidad a quimioterapia.

Estudios de niraparib en combinación con bevacizumab

En el estudio AVANOVA, un estudio de fase I/II promovido por investigadores, se evaluó la seguridad y la eficacia de la combinación de niraparib y bevacizumab en enfermas con cáncer de ovario recurrente platinosensible con la administración de niraparib como agente único (NCT023544131). Los resultados fueron claramente favorables para la combinación (33).

Principales estudios con rucaparib en enfermas con cáncer epitelial de ovario recurrente

Por otro lado, otro iPARP disponible en nuestro medio, rucaparib (CO-338, AG-14699 y PF-01367338), un potente inhibidor de PARP1, PARP2 y PARP3, en menor grado de PARP 4, 10, 12, 15 y 16 y levemente de PARP5a y PARP5b, fue aprobado por la FDA el 19 de diciembre de 2016. Rucaparib puede tomarse con o sin comida, si bien con algunas diferencias farmacocinéticas debido a su solubilidad en el intestino delgado. La mediana de tiempo a la máxima concentración es de 1,9 horas. El metabolismo de rucaparib se produce fundamentalmente por enzimas del citocromo P450 (sobre todo CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4). En la parte fase I del Estudio 10 se concluyó que la dosis segura y manejable de rucaparib para estudios clínicos fue de 600 mg cada 12 horas. El estudio 10 fue un estudio fase I-II en el que se evaluaron, en la fase II del estudio, 42 enfermas con recaída platinosensible, predominantemente seroso-papilares de alto grado asociadas a mutación *BRCA* 1 (71,4 % de las enfermas) o *BRCA* 2 (28,6 %), que habían recibido de dos a cuatro líneas de quimioterapia basadas en platino. Se objetivaron (por el investigador) un 59,5 % de tasa de respuesta parcial o completa, con una mediana de duración de la respuesta de 7,8 meses (IC 95 %, 5,6-10,5) (34). La tolerancia fue buena, si bien en el estudio se observó un 40 % de elevación de transaminasas transitorias.

En un ensayo posterior de fase II, un estudio de dos partes, ARIEL 2, se evaluaron la seguridad y la eficacia de rucaparib en monoterapia a dosis de 600 mg cada 12 horas en 204 pacientes con recurrencia platinosensible de cáncer de ovario epitelial de alto grado tratados con uno o más regímenes de quimioterapia (parte I) o tratados con tres o cuatro líneas previas de terapia (parte II) (NCT01891344). En la parte I se incluyeron 204 enfermas y se eligió como marcador de HRD la pérdida genómica de heterocigosidad (LOH). De acuerdo a un nivel igual o mayor al 14 % preespecificado y prospectivamente definido, se consideró pérdida de heterocigosidad (LOH) alta. Basado en HRD, las enfermas se distribuyeron en tres grupos: *BRCA* 1/2 mutadas (germinales o somáticas), *BRCA* nativas o *wild-type* y LOH elevado (grupo LOH *high* o elevado) y *BRCA* 1/2 nativa y LOH *low* o bajo. De las 204 pacientes, 192 fueron asignadas al grupo 1, el 20,8 %; al grupo 2, el 42,8 %, y al grupo 3, el 36,4 %. Una biopsia de tejido tumoral fresco era obligatoria para la entrada en el estudio, lo que permitió el estudio prospectivo de un novedoso test, que incorporaba una huella genética o biomarcador basado en el estudio de deficiencia del sistema reparador de recombinación homóloga por secuenciación de última generación (NGS). En este estudio se objetivó una tasa de respuestas por RECIST del 80 % con *BRCA* 1/2 mutada, del 29 % en pacientes con LOH alta (que correspondía a un 42,8 % de las pacientes con *BRCA* 1/2 no mutado) y un 10 % en la población no mutada y con LOH bajo. La SLP fue significativamente más prolongada en el grupo *BRCA* 1/2 mutado (HR: 0,27; IC 95 %, 0,16-0,44, $p < 0,0001$), de 12,8 meses (IC 95 %, 9,0-14,7), comparada con la SLP de 5,2 meses en el grupo LOH bajo (IC 95 %, 3,6-5,5).

La SLP fue de 5,7 meses (IC 95 %, 5,3-7,6) para el grupo de LOH alto, significativamente más prolongada (HR 0,62; IC 95 %, 0,42-0,90, $p = 0,011$) comparada con la SLP del grupo LOH bajo. Esos datos fueron sugerentes de que LOH podría ayudar a identificar a pacientes platinosensibles *BRCA* 1/2 nativos, sin mutación (*wild-type*), que podrían obtener beneficio de rucaparib. El test de acompañamiento diagnóstico de secuenciación de próxima generación (NGS) combina el análisis de mutaciones en los genes *BRCA* 1 y *BRCA* 2 con la medida del porcentaje en el genoma de pérdida de heterocigosidad en el tejido tumoral. FoundationFocus CDxBRCA® ha sido también aprobado por la FDA para la selección de pacientes para tratamiento con rucaparib (19 de diciembre de 2016) (35).

En la parte 2 del estudio ARIEL 2, se incluyeron 287 pacientes, tanto platinosensibles como platinorresistentes y platino refractarias, con el fin de evaluar el estatus de sensibilidad a platino y el número de líneas previas. En este estudio las pacientes con mutación en *BRCA* 1/2 germinal o somática platinosensibles que habían recibido plati-

no antes de recibir rucaparib tuvieron una SLP muy similar (12,8 frente a 12,7 meses). Sin embargo, las pacientes mutadas sensibles a platino que habían recibido una terapia no basada en platino inmediatamente antes del inicio de rucaparib, así como las pacientes resistentes y refractarias, presentaron tasas de respuestas, tasas de control de la enfermedad y SLP más bajas (36). En un análisis de los determinantes clínicos y moleculares de respuesta y resistencia a rucaparib en las pacientes incluidas en el estudio ARIEL 2, parte 2, en 287 enfermas muy pretratadas previamente la tasa de remisión fue del 31 % en enfermas con mutación *BRCA 1/2*, del 6,8 % en enfermas *BRCA 1/2* nativas (*wild type*) y LOH alto (IC 95 %, 2,3-15,3) y del 5,6 % (IC 95 %, 2,1-11,8) en *BRCA 1/2* nativas y LOH bajo. Se observaron remisiones durables en los dos primeros subgrupos HRD. En el análisis molecular sobre las poblaciones de ARIEL 2 partes 1 y 2, las enfermas *BRCA 1/2* nativas con LOH alto y platinosensibles tuvieron una mejor SLP (7,2 meses y tasa de remisiones del 27,7 %) que las enfermas *BRCA 1/2* nativas con LOH alto, pero resistentes o refractarias a platino (mediana de SLP de 1,9 meses; HR: 0,46; IC 95 %, 0,33-0,65; tasa de remisiones del 4,1 %) y el grupo LOH bajo, independientemente de su sensibilidad a platinos. Además, la eficacia de rucaparib pareció mejor en las enfermas *BRCA 1/2* mutadas o *BRCA 1/2* nativas, pero con LOH alto, sensibles a platino, tratadas con una o dos líneas previas, que las mismas poblaciones de pacientes tratadas con más de tres o cuatro líneas previas (37). Se examinaron también si las alteraciones en 28 genes de la recombinación homóloga (HRR) se correlacionaban con la sensibilidad a rucaparib. Globalmente no hubo diferencias entre la población *BRCA 1/2* nativa con alguna mutación deletérea en genes de HRR y la que no mostraba mutaciones en HRR. Sin embargo, dada la evidencia de que las enfermas con mutaciones en los tumores de *PALB2*, *RAD51C* y *RAD51D* son sensibles a la terapia con iPARP, se examinó este grupo separadamente. La mayoría de las enfermas *BRCA 1/2* nativas que tenían una mutación deletérea HRR y que respondieron a rucaparib tuvieron una mutación deletérea en *RAD51C* o *RAD51D*. La tasa de remisión en este muy minoritario grupo de pacientes fue del 71,4 % y la mediana de SLP fue similar a las enfermas con mutaciones en *BRCA 1/2* (37).

La FDA aprobó rucaparib para tratar enfermas con cáncer avanzado de ovario que habían recibido al menos dos tratamientos de quimioterapia y con *BRCA 1/2* mutadas, identificadas por un método aprobado de acompañamiento diagnóstico en noviembre de 2016.

En el estudio de fase III ARIEL 3, los hallazgos del estudio ARIEL 2 se expandieron. Además de estudiar la seguridad y la eficacia de rucaparib frente a placebo después de una respuesta a una segunda línea de platino o subsiguientes, se persiguió el testado prospectivo de una cifra de corte de LOH como discriminador para terapia con iPARP. Todas las

564 pacientes incluidas se asignaron 2:1 a rucaparib o placebo en las 8 semanas tras el último tratamiento basado en platino. Debían tener tumores de ovario de alto grado platinosensibles serosos o endometrioides y debían haber recibido al menos dos tratamientos previos de quimioterapia basada en platinos. Recibieron rucaparib oral de 600 mg dos veces al día o placebo en ciclos de 28 días. Las enfermas se estratificaron de acuerdo al estado LOH (igual o mayor a 16 %), SLP tras la penúltima terapia basada en platinos (6-12 meses o más de 12 meses) y mejor respuesta al último tratamiento. La mediana de SLP en las 130 enfermas con mutación *BRCA 1/2* fue de 16,6 meses (IC 95 %, 13,4-22,9 meses) en el grupo de rucaparib frente a 5,4 meses en las 66 pacientes asignadas a placebo (IC 95 %, 3,4-6,7; HR: 0,23; IC 95 %, 0,16-0,34; $p < 0,000$) (38).

En las 236 enfermas con tumores HRD positivo la mediana de SLP fue de 13,6 meses (10,9-16,2) frente a 5,4 meses (IC 95 %, 5,1-5,6) en las 118 enfermas asignadas a placebo (HR: 0,32; IC 95 %, 0,24-0,42, $p < 0,0001$). En la población general por intención de tratar (ITT) la mediana de SLP fue de 10,8 meses en el grupo de rucaparib frente a 5,4 meses en el grupo placebo (HR: 0,36; IC 95 %, 0,30-0,45, $p < 0,0001$). Los análisis preespecificados por el investigador mostraron que todos los subgrupos tuvieron un beneficio de la terapia con rucaparib frente a placebo en la mediana de SLP, independientemente de enfermedad medible o voluminosa a la entrada en el estudio, respuesta al último régimen de tratamiento basado en platino, status LOH o mutación *BRCA 1/2*.

Los efectos adversos (*treatment-emergent adverse events*, TEAE) de grado 3 o mayores se reportaron en 209 (56 %) de las enfermas en el grupo de rucaparib frente a 28 enfermas (15 %) en el grupo placebo, de los que los más comunes fueron anemia e incremento de las transaminasas; este último efecto adverso fue generalmente transitorio, limitado y no asociado a otros signos de toxicidad hepática.

Los efectos adversos serios se reportaron en 78 pacientes (21 %) en el grupo de rucaparib y en 20 pacientes (11 %) en el grupo placebo. Los efectos adversos más serios fueron (al menos reportados en un 2 % en ambos grupos de tratamiento) anemia (4 % en las tratadas con rucaparib frente al 1 % en el grupo placebo), pirexia (2 % frente al 0 %) y obstrucción del intestino delgado (1 % frente al 1 %). Los síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas mieloides (MSD/AML) se reportaron en el 1 % en el grupo de rucaparib (tres enfermas, dos de las cuales presentaron mutaciones germinales en *BRCA 1/2*) y ningún paciente en el grupo tratado con placebo.

La interrupción del tratamiento debido a TEAE ocurrió en 237 enfermas (64 %) en el grupo de rucaparib y en 19

pacientes (10 %) en el grupo placebo. La reducción de dosis ocurrió en 203 enfermas (55 %) en el grupo de pacientes tratadas con rucaparib y en 8 (4 %) de las enfermas tratadas con placebo. En las enfermas tratadas con rucaparib, 50 enfermas (13 %) interrumpieron el tratamiento por TEAE (2 % en el grupo placebo).

Los resultados del estudio ARIEL 3 son consistentes con otros estudios con terapia iPARP de mantenimiento frente a placebo en enfermas recurrentes, incluyendo ENGOT-Ov16/NOVA, el Estudio 19 o el SOLO2/ENGOT-Ov21, si bien no pueden realizarse comparaciones directas entre estos estudios debido a diferencias en metodología, población de pacientes, diseño de los estudios, definición/técnicas de estimación de HRD, recogida de toxicidad y otras circunstancias (38).

En el estudio ARIEL IV se comparó el uso de rucaparib frente a quimioterapia basada en platino como con quimioterapia no basada en platino en enfermas recurrentes, tratadas previamente con dos o más líneas previas de tratamiento y con mutación en *BRCA* 1/2. En este estudio, 349 enfermas se asignaron (2:1) a rucaparib oral de 600 mg dos veces al día o quimioterapia. En función de su estatus de sensibilidad a platino, recibieron taxol semanal de 60-80 mg/m² los días 1, 8 y 15 (enfermas platinorresistentes y parcialmente sensibles a platino, con recidivas entre 6 y 12 meses tras una combinación de platino) o combinaciones de platino (dobletes) en pacientes sensibles a platino (recidivas después de al menos 12 meses tras la última dosis de platinos). La mediana de seguimiento fue de 25 meses. La mediana de SLP fue de 7,4 meses (IC 95 %, 7,3-9,1) en el grupo tratado con rucaparib (220 enfermas) frente a 5,7 meses (IC 95 %, 5,5-7,3 meses) en el grupo de 105 enfermas tratadas con quimioterapia (HR 0,64; IC 95 %, 0,49-0,84, $p = 0,001$). El estudio no tuvo suficiente fuerza estadística para discriminar diferencias en SLP entre los diferentes subgrupos. No se encontraron diferencias en tasa de remisiones entre rucaparib y quimioterapia. Es de resaltar que en este estudio se permitió el cruce de las enfermas tratadas con quimioterapia a rucaparib (39).

Principales estudios con veliparib en enfermas con carcinoma de ovario recurrente

Veliparib (ABT-888) es un inhibidor de las enzimas PARP 1 y 2 con una buena biodisponibilidad oral y prominente inhibición de PARP en los tejidos y células mononucleares periféricas entre las 3 y las 6 horas desde su administración. Se administra cada 12 horas y puede pasar la barrera hemoencefálica. La enzima CYP2D6 es una de las más implicadas en su metabolismo y veliparib se elimina por vía renal, sobre todo por secreción activa tubular vía OCT2, lo que significa que su dosis debe ajustarse al aclaramiento

de creatinina. Sin embargo, la función hepática no influye significativamente en las dosis de veliparib (40). En su mecanismo de acción, veliparib presenta menor capacidad de atrapamiento de PARP comparado con otros iPARP, si bien posee una importante capacidad sensibilizante a los tratamientos con daño del ADN en modelos preclínicos, como la quimioterapia y la radioterapia, debido a sus efectos sobre las vías reparadoras de SSB y DSB (41).

Veliparib como agente único a dosis de 400 mg cada 12 horas y cada 28 días demostró importante actividad clínica en pacientes con cáncer de ovario recurrente en los estudios de fase I-II iniciales, sobre todo en enfermas con mutaciones en *BRCA* 1/2 (40) y tratadas hasta con tres líneas previas de quimioterapia. La tasa de remisiones fue de un 20 % para enfermas resistentes y de un 35 % para enfermas platinosensibles en el estudio de Coleman y cols., con una mediana de ciclos de 6 (rango 1-27). La toxicidad más relevante fue trombocitopenia de grado 4 en una enferma y toxicidad de grado 3 en fatiga, náusea, leucopenia, neutropenia, deshidratación y elevación de ALT (42).

Con el beneficio observado con los tratamientos de iPARP en monoterapia, se han estudiado algunas combinaciones con otros agentes dirigidos, inmunoterapia o quimioterapia. La problemática de la combinación de iPARP con quimioterapia es la solapada toxicidad hematológica, que con frecuencia ha llevado a la reducción de dosis de ambos agentes.

Veliparib se ha investigado extensivamente en combinación con quimioterapia debido a su perfil de toxicidad. En estudios de fase I, veliparib de 60 mg pudo combinarse con ciclofosfamida oral, a dosis de 50 mg diarios, demostrando beneficio en enfermos con tumores sólidos y con mutación en *BRCA* 1/2. Posteriormente, en un estudio de fase II aleatorizado se investigó la contribución de añadir veliparib a ciclofosfamida oral: 75 enfermas recurrentes con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o de serosa peritoneal, serosos papilares de alto grado, se asignaron a recibir ciclofosfamida oral (50 mg diarios) con o sin veliparib (60 mg diarios) en ciclos de 21 días. Se permitió el cruzamiento a la combinación a la progresión. En este pequeño estudio la ciclofosfamida oral demostró beneficio, con una remisión completa y seis remisiones parciales, pero la adición de veliparib a 60 mg diarios a la ciclofosfamida no demostró mejora en la tasa de respuestas (una remisión completa y tres parciales) ni en el análisis de SLP (43).

Veliparib se ha estudiado en combinación con quimioterapia basada en carboplatino (carboplatino con PLD y carboplatino con gemcitabina, además de carboplatino, paclitaxel y bevacizumab) o en combinación con topotecán (40).

Veliparib se evaluó administrado cada 12 horas y con incrementos progresivos de dosis en combinación con quimioterapia basada en carboplatino, paclitaxel y bevacizumab en pacientes de reciente diagnóstico, sin tratamiento previo, en un estudio de fase I que fue llevado a cabo por el grupo americano GOG (GOG9923; NCT00989651), estudio que dio paso posteriormente al estudio de fase III de tres brazos de gran tamaño (estudio VELIA), en el que se incluyeron 1140 pacientes sin tratamiento previo en estadios III y IV y que recibieron carboplatino, paclitaxel con o sin veliparib concomitante, así como de mantenimiento (NCT02470585) (44). En la cohorte de pacientes con mutación en *BRCA* 1/2, la mediana de SLP fue de 34,7 meses en el grupo de veliparib concomitante con quimioterapia y de mantenimiento y de 22 meses en el grupo control (HR: 0,44; IC 95 %, 0,28-0,68, $p < 0,001$). En la cohorte HRD, la SLP fue de 31,9 y 20,5 meses, respectivamente (HR: 0,57, IC 95 %, 0,43-0,76, $p < 0,001$), y para la población con intención de tratar fue de 23,5 y 17,3 meses, respectivamente (HR: 0,68; IC 95 %, 0,56-0,83; $p < 0,001$). Este estudio demostró beneficio de veliparib en SLP en todas las poblaciones incluidas en el estudio. Este inhibidor de la PARP no está disponible en nuestro medio (véase más adelante la sección de veliparib en enfermas de reciente diagnóstico).

Combinaciones de iPARP con otras terapias antitumorales

Son muchos los enfoques experimentales actuales en este momento y diversos los ensayos clínicos en curso que están evaluando la base racional de las estrategias de combinación para evadir la resistencia a iPARP o mejorar su efectividad. En esta revisión solo abordaremos brevemente un número limitado de estas estrategias. Las combinaciones que parecen más prometedoras son iPARP con agentes antiangiogénicos, combinados con inmunoterapia, con inhibidores de la vía PI3K/AKT, con inhibidores de la vía Ras/Raf/MEK/MAPK, con inhibidores de ATR/WEE1 e iPARP con modificadores epigenéticos. Aunque los análisis preliminares han sugerido una respuesta favorable y beneficios clínicos, la corta durabilidad de la respuesta y los desafiantes perfiles de toxicidad de los tratamientos combinados son cuestiones clínicas relevantes. Se requiere una exploración más profunda de biomarcadores moleculares significativos de respuesta para delinear qué paciente se beneficiará más de cada terapia combinada, lo que impulsa la necesidad de volver a caracterizar desde un punto de vista molecular los tumores que progresan con el tratamiento con iPARP.

Combinaciones de iPARP y antiangiogénicos

En los últimos años se ha argumentado que podría haber sinergia entre inhibidores de la PARP con antiangiogé-

cos, con una limitada toxicidad, basada en estudios preclínicos. Se ha observado *in vitro* que la hipoxia produce una disminución de las proteínas implicadas en la reparación del ADN por recombinación homóloga, como *BRCA*1 y RAD51, lo que aumentaría la sensibilidad a los inhibidores de la PARP. Además, la inhibición de VEGF-3 disminuye los niveles de *BRCA* 1/2 en las células tumorales. Estos datos sugieren que el uso de antiangiogénicos de forma concomitante con inhibidores de la PARP podría ser una mejor estrategia que usar estos agentes de manera aislada. Progresivamente ha ido acumulándose experiencia clínica que sugiere beneficio de la combinación de esta estrategia (45). Uno de los agentes más estudiados en este contexto ha sido el inhibidor tirosina cinasa por vía oral, cediranib, un inhibidor de VEGFR 1, 2 y 3.

En un ensayo clínico de fase II, 90 pacientes con recaída platinosensibles de cáncer de ovario con mutación germinal en *BRCA* 1/2 fueron asignadas al azar (1:1) a recibir olaparib en monoterapia (en formulación de cápsulas de 400 mg cada 12 horas) o en combinación con cediranib (cápsulas de olaparib de 200 mg cada 12 horas y cediranib de 30 mg diarios). La combinación demostró un aumento en la SLP de 17,7 meses frente a 9 meses con olaparib (HR: 0,42; IC 95 %, 0,23-0,76, $p = 0,005$). En un análisis actualizado a más largo plazo, con una mediana de seguimiento de 46 meses, la SLP fue de 16,5 meses en el brazo de cediranib y de olaparib frente a 8,2 meses en el brazo de olaparib como agente único (HR: 0,50; IC 95 %, 0,30-0,83, $p = 0,006$). Aunque el estudio no estaba diseñado para un análisis de supervivencia, en el momento del análisis actualizado de la SLP, la mediana de SG fue 44,2 meses en el grupo de combinación frente a 33 meses en el grupo de monoterapia con olaparib (HR: 0,64; IC 95 %, 0,36-1,11, $p = 0,11$). Un análisis *post hoc* exploratorio actualizado de SLP y de SG también se realizó según el estatus de *BRCA* 1/2: se objetivó un aumento en la SLP en pacientes con *BRCA* 1/2 no mutado o de estatus desconocido (43 enfermas) de 23,7 meses frente a 5,7 meses (HR: 0,31; IC 95 %, 0,15-0,66, $p = 0,0013$). La SG se incrementó significativamente en este grupo de enfermas (37,8 frente a 23,0 meses, HR: 0,44; IC 95 %, 0,19-1,01, $p = 0,047$). Sin embargo, la prolongación de la SLP no fue estadísticamente significativa en enfermas con mutación germinal en *BRCA* 1/2 (47 pacientes; 16,4 frente a 16,5 meses; HR: 0,76; IC 95 %, 0,41-1,49, $p = 0,42$). Tampoco hubo diferencias significativas en esta población de pacientes en SG. En cuanto a los efectos secundarios, aumentaron de forma significativa en la rama de la combinación (478 frente a 180 eventos). Los más frecuentes fueron de grado 3: la diarrea, fatiga y la hipertensión, que requirieron una disminución de dosis en más de tres cuartos de las pacientes (46). Las observaciones de este estudio están limitadas por el bajo número de pacientes, si bien estos datos apoyaron continuar estudiando la combinación de antiangiogénicos e inhibi-

dores de la PARP, independientemente del estatus de *BRCA* 1/2, no solo en estudios de fase II, sino como se efectuó en estudios de fase III, como NRG-GY004, NRG-GY005 o ICON-9, que se comentarán más adelante.

Otro estudio que testó la combinación de olaparib y cediranib frente olaparib o paclitaxel semanal fue el OCTOVA, un ensayo académico, aleatorizado, de fase II, que investigó la factibilidad de un tratamiento oral tolerable frente a quimioterapia semanal en enfermas muy pretratadas, considerando que esta modalidad oral sería un importante avance en términos de calidad de vida. El estudio se llevó a cabo en 15 centros del Reino Unido. Se cribaron 258 enfermas, de las que 139 pacientes fueron elegibles. Las enfermas habían recaído dentro de los 12 meses posteriores a una terapia basada en platino. Las pacientes podían haber recibido un iPARP (22 % habían recibido un iPARP previo) o un antiangiogénico previamente (34 % lo habían recibido), siempre que hubiera un intervalo de > 6 meses desde el tratamiento (excepto para bevacizumab, en el que solo se requirió un intervalo de 6 semanas). Las pacientes no podían haber recibido quimioterapia semanal previa con paclitaxel para la enfermedad recidivante. El 30 % tuvo una mutación germinal en *BRCA* 1/2. Inicialmente, la población solo incluía pacientes con una mutación de línea germinal o somática en *BRCA* 1/2 que habían recaído en los 6 meses posteriores a una terapia previa con platino (enfermedad resistente a platino). Sin embargo, posteriormente se decidió ampliar los criterios de inclusión para incluir pacientes con *BRCA* 1/2 no mutado o desconocido, que recayeron dentro de los 12 meses posteriores a la terapia con platino (tanto resistentes como parcialmente sensibles). Las enfermas se aleatorizaron a recibir en una proporción 1:1:1 olaparib de 300 mg dos veces al día, paclitaxel semanal de 80 mg/m² los días 1, 8 y 15, cada 28 días, u olaparib de 300 mg dos veces al día en combinación con cediranib de 20 mg una vez al día. El tratamiento se prolongó hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. A las enfermas asignadas al grupo de paclitaxel semanal se les permitió recibir olaparib después de la progresión de la enfermedad confirmada por RECIST. El criterio de valoración principal fue la SLP y los objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia global (SG), la seguridad, la tolerabilidad de la combinación y la calidad de vida. El 90 % de las enfermas incluidas fueron platinorresistentes. La mayoría de las enfermas habían recibido dos o tres líneas previas de terapia; una minoría, en torno al 20 %, 4 o más líneas y entre un 13 y 20 %, solo una línea previa. Las que recibieron olaparib y cediranib tuvieron una SLP de 5,4 meses (2,3-9,6), mejor que en la rama de olaparib, cuya SLP fue de 3,7 meses (1,8-7,6), así como la de paclitaxel semanal (SLP de 3,9 meses, 1,9-9,1). No hubo evidencia de una diferencia entre olaparib y paclitaxel semanal (HR = 0,89; IC 60 %: 0,72, 1,09; *p* = 0,69). El análisis de subgrupos

sugirió que olaparib podría considerarse en lugar de paclitaxel semanal en pacientes con una mutación *BRCA* 1/2, particularmente porque permite la administración oral en lugar de la intravenosa semanal, tiene un perfil de efectos secundarios más aceptable y no hay diferencias en la calidad de vida. El ensayo OCTOVA demostró una posible opción potencial sin quimioterapia en este grupo de enfermas. Olaparib y cediranib mostró una actividad prometedora, una mejoría de la mediana de la SLP (5,4 meses) en comparación con olaparib (3,7 meses) como agente único, independientemente del estado de *BRCA* 1/2, la exposición previa a iPARP o la terapia antiangiogénica previa (HR = 0,73; IC 95 %, 0,59-0,89; *p* = 0,1) (47). De nuevo, este estudio está limitado por su relativo pequeño número de pacientes incluidas en cada brazo. Otra limitación es el uso de paclitaxel semanal como agente único, a pesar de que en el estudio AURELIA se demostró que la adición de bevacizumab a paclitaxel semanal incrementó significativamente la SLP en enfermas platinorresistentes (6,7 frente a 3,4 meses, HR = 0,48; IC 95 %, 0,38-0,60), aunque bevacizumab para las enfermas platinorresistentes no haya sido uniformemente aprobado en todos los países, como el Reino Unido. Por otro lado, el estudio de la calidad de vida basado en la aplicación de los cuestionarios EQ5D, EORTC-QLQ C30 y OV28 no demostró diferencias entre los tres brazos del estudio.

Otros estudios de fase II en los que se testó la combinación de cediranib y olaparib en enfermas platinorresistentes fueron los CONCERTO y BAROCCO. En el estudio de fase IIb CONCERTO (NCT02889900), el objetivo fue investigar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de cediranib (30 mg una vez al día) más olaparib (200 mg dos veces al día) en pacientes con cáncer de ovario sin mutación germinal en *BRCA* 1/2 (gBRCAm), recurrente y resistente a platinos, muy tratadas previamente (igual o más de tres líneas previas de tratamiento), que representan una población particularmente difícil de tratar. La mayoría había recibido terapia antiangiogénica previa (88,3 %) y habían tenido exposición previa a bevacizumab al inicio del estudio. No se conoce cómo el uso previo de bevacizumab podría haber afectado a la respuesta al tratamiento en este estudio.

El objetivo primario fue la tasa de remisión objetiva. En total, se examinaron 95 pacientes, de las que 62 se incluyeron en el estudio y 60 recibieron cediranib más olaparib. La mediana de la duración total del tratamiento fue de 15,4 semanas para cediranib y de 15,3 semanas para olaparib (48). Cediranib más olaparib mostró evidencia de actividad antitumoral, con una tasa de remisión por comité independiente (ICR) de 15,3 % (IC 95 %, 7,2-27,0) y una tasa de remisiones por distribución posterior de 15,6 % en esta población muy tratada con cáncer de ovario resistente al platino y sin gBRCAm. Es importante destacar que se observó una SG (13,2 meses) y una SLP (5,1 meses) clínicamente significativas con la combinación en un

entorno de enfermedad en el que los pacientes tienen limitadas opciones de tratamiento disponibles y se espera que la mayoría experimente una progresión de la enfermedad, o sucumba a ella, en un plazo de 12 meses (48).

La toxicidad de la combinación de cediranib y olaparib es significativa, sobre todo la toxicidad gastrointestinal, lo que llevó a examinar la posibilidad de hacer más tolerable esta combinación en un régimen de tratamiento intermitente. En el estudio aleatorizado BAROCCO, en el que se incluyeron 123 pacientes con cáncer resistentes al platino, con una mediana libre de exposición a platinos igual o menor a tres meses, el 60 % había recibido tres líneas o más de terapia. Un 11 % tenía una mutación *BRCA* 1/2 conocida. 41 enfermas se asignaron a paclitaxel semanal, 80 mg/m², días 1, 8 y 15, cada 28 días, 41 al régimen oral continuo (300 mg cada 12 horas de olaparib y 20 mg diarios de cediranib) y 41 al régimen oral intermitente (olaparib de 300 mg cada 12 horas y cediranib de 20 mg diarios 5 días a la semana). La mediana de SLP para el tratamiento oral continuo e intermitente fue de 5,7 y 3,8 meses, respectivamente, diferencia que no fue estadísticamente significativa, y no fue superior al tratamiento convencional de paclitaxel semanal. Desafortunadamente, tampoco se observó una ventaja en el perfil de toxicidad para el régimen intermitente, con una tendencia a una menor actividad del régimen intermitente (49).

Diferentes estudios preclínicos y clínicos de fase II habían sugerido que la combinación de iPARP y antiangiogénicos podría actuar de manera sinérgica en enfermas con carcinoma de ovario sensible a platinos. El estudio NRG-GY004 (NCT02446600) fue un ensayo apadrinado por el NCI de fase III, aleatorio y abierto realizado en los Estados Unidos y Canadá en el que se examinó si la combinación de cediranib y olaparib era superior o no a olaparib como agente único y a las combinaciones de platino en enfermas platinosensibles. Los pacientes elegibles tuvieron cáncer de ovario seroso de alto grado o endometrioides de alto grado. Se asignaron aleatoriamente 1:1:1 a quimioterapia basada en platino, olaparib (de 300 mg cada 12 horas) u olaparib de 200 mg cada 12 horas / cediranib, 30 mg diarios. El criterio de valoración principal fue la SLP en la población por intención de tratar. Entre el 4 de febrero de 2016 y el 13 de noviembre de 2017 se asignaron aleatoriamente 565 pacientes elegibles. La mediana de SLP fue de 10,3 (IC 95 %, 8,7-11,2), 8,2 (IC 95 %, 6,6-8,7) y 10,4 (IC 95 %, 8,5-12,5) meses con quimioterapia, olaparib y olaparib/cediranib, respectivamente. Olaparib/cediranib no mejoró la SLP frente a la quimioterapia (HR = 0,86; IC 95 %, 0,66-1,10; *p* = 0,077). Sin embargo, en las pacientes con una mutación germinal en *BRCA* 1/2, tanto olaparib como olaparib/cediranib tuvieron una actividad clínica significativa, con medianas de SLP de 10,5 meses para quimioterapia, 18 meses para la combinación oral (HR = 0,55) y 12,7

(HR = 0,63) para olaparib (50). Este estudio apoya la noción de continuar estudiando estrategias exentas de quimioterapia en pacientes recurrentes sensibles a platino que puedan salvaguardarlas de las toxicidades, de los problemas y del daño orgánico relacionado con las múltiples exposiciones de terapias basadas en platino.

Se esperan con gran interés para 2025 los resultados de un estudio de gran tamaño, el ICON-9, liderado por el NCRI británico en colaboración con la GCIg, de fase III y aleatorizado. Las enfermas con recurrencia platinosensible se asignaron a quimioterapia con cediranib, 6 tratamientos, seguida de mantenimiento con cediranib de 20 mg diarios y placebo, o a quimioterapia con cediranib, 6 tratamientos, seguida de mantenimiento con cediranib, 20 mg diarios, y olaparib, 300 mg cada 12 horas (51).

Estos resultados también han respaldado una mayor exploración de la combinación oral en cáncer de ovario resistente al platino, una población muy heterogénea y compleja, en la que las terapias semanales con o sin bevacizumab o con agente único se han mantenido como terapia estándar, a excepción quizá de la reciente introducción de mirvetuximab para aquellas enfermas con alta expresión de receptor de folato, agente comparado frente a quimioterapia de agente único. Este grupo de enfermas continúa siendo un área urgente de desarrollo. Con base en la actividad observada con la combinación de cediranib y olaparib, el estudio NRG GY-005 (NCT02502266) de 4 brazos se puso en marcha para valorar la eficacia de cediranib, olaparib, cediranib más olaparib y tratamiento con quimioterapia estándar (agente único, PLD, paclitaxel semanal o topotecán) (52). En la primera fase del estudio (fase II, 204 enfermas), se descartó olaparib para pasar a la fase III, de acuerdo con un análisis preplanificado de futilidad. Se incluyeron 562 enfermas con enfermedad platinorresistente o platinorrefractaria (31,6 %). En el momento del corte de datos (13 de junio de 2023), la mediana de seguimiento fue de 42,2 meses. La mediana de SLP fue 3,4, 5,2 y 4 meses para la terapia estándar para la combinación de cediranib y olaparib y para cediranib como agente único, respectivamente. La SG fue de 13,6, 12,8 y 10,5 meses, respectivamente. Aunque la combinación oral no mejoró la SLP ni la SG con respecto a la quimioterapia de agente único estándar, ha demostrado actividad clínica valorable y habría que identificar en estudios con biomarcadores más allá de la HRD y LOH la población de pacientes que más se benefician de esta combinación oral (52).

Estudios de inhibidores de PARP en combinación con inmunoterapia en la enfermedad recurrente

Hasta el momento, la inmunoterapia ha producido resultados muy modestos en cáncer de ovario, sin aprobaciones por las agencias e incluso con cierres precoces de estudios clínicos.

Recientemente se ha generado evidencia de que los iPARP pueden modular el microambiente tumoral potencialmente incrementando la sensibilidad a los inhibidores de PD-1/PD-L1 (53).

En el estudio de fase I/II Keynote-162 (TOPACIO) se estudió la combinación de niraparib administrado en combinación con pembrolizumab en pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado o cáncer de ovario recurrente resistente o refractarios a platinos. En la primera parte del estudio, se estableció la dosis recomendable para fase II en niraparib, 200 mg diarios, y pembrolizumab, 200 mg i. v. cada 21 días. En las 62 pacientes con carcinoma de ovario, la mayoría con estatus *BRCA* 1/2 nativo, el 63 % de ellas habían sido tratadas con bevacizumab y la tasa de respuestas fue del 18 % (IC 95 %, 11-29 %), con una tasa de control de la enfermedad del 62 % (54). Un análisis exploratorio por biomarcadores indicó que la combinación de niraparib y pembrolizumab tuvo actividad en todas las poblaciones de pacientes, independientemente del status *BRCA* 1/2 o de HRD. Aparentemente, el tratamiento previo con bevacizumab no influyó en la actividad de la combinación y la toxicidad fue manejable en este estudio de pequeño tamaño muestral.

Un ensayo clínico de fase II del grupo GINECO evaluó el tratamiento en combinación de bevacizumab, olaparib y durvalumab en pacientes con cáncer de ovario recidivante basado en las sinergias de las combinaciones de iPARP con anti-PDL-1/PD-1 y antiangiogénicos e inmunoterapia (55,56). Se trató de un estudio de fase II abierto (NCT04015739) que tuvo como objetivo evaluar la actividad y la seguridad de esta triple combinación en pacientes con carcinoma de ovario de alto grado recidivante después de una terapia previa basada en platino. El criterio de valoración principal fue la tasa de no progresión a los 3 meses para la recaída resistente al platino o a los 6 meses para la recaída sensible al platino según RECIST 1.1 e irRECIST. Las tasas de no progresión fueron del 69,8 % (IC 90 %, 55,9-80,0 %) a los 3 meses para los pacientes con recaída resistente al platino ($n = 41$), lo que cumplió con el criterio de valoración preespecificado, y del 43,8 % (IC 90 %, 29,0-57,4 %) a los 6 meses para la recaída sensible al platino ($n = 33$), que no alcanzó a cumplir con el criterio preespecificado de valoración. En opinión de los autores, debería continuar investigándose esta triple combinación en pacientes con cáncer de ovario con recaída resistente al platino (55).

Basado en estudios previos de olaparib y durvalumab (fase II, MEDIOLA), en los que en pacientes con carcinoma de ovario sensible a platino con mutación en *BRCA* 1/2 se demostró una eficacia significativa con la combinación de olaparib y durvalumab, se procedió a expandir este estudio previo para definir la actividad de la combi-

nación en enfermas no solo mutadas en *BRCA* 1/2, sino también sin mutación en estos genes, y estudiar la adición de bevacizumab a la combinación. El análisis se llevó a cabo sobre 51, 32 y 31 enfermas en el grupo de expansión del doblete con mutación de *BRCA* 1/2 en la línea germinal, con el doblete en el grupo de enfermas con *BRCA* 1/2 no mutados y en la población sin mutación *BRCA* 1/2 tratada con el triplete, respectivamente. En este estudio, el doblete continuó mostrando una actividad clínica notable en enfermas con mutación germinal platinosensible y el triplete con bevacizumab demostró una actividad notable en las enfermas sin mutación en *BRCA* 1/2 (57).

Un estudio importante realizado en este ámbito ha sido el estudio ENGOT-OV41/GEICO 69-O/ANITA, recientemente publicado. En estudios de fase III controlados con placebo se ha demostrado el impacto clínico significativo del tratamiento con iPARP (olaparib, niraparib y rucaparib) en pacientes con recaídas tardías tras remisión a combinaciones de platino. Sin embargo, no se había estudiado en un estudio de gran tamaño la evaluación del uso de un inhibidor *checkpoint* anti-PD-L1/L1 con un iPARP como mantenimiento en pacientes recurrentes tardías (igual o más de 6 meses) tras la última terapia basada en platino. En este estudio (NCT03598270) las pacientes con tumores serosos o endometrioides de alto grado o indiferenciados, previamente tratadas con dos terapias previas de quimioterapia, sin previa exposición a iPARP, aunque podían haber recibido un iPARP en primera línea como terapia de mantenimiento igual o más de 18 meses para enfermas con mutaciones *BRCA*-1/2 o más de 12 meses en los casos de *BRCA*-1/2 nativos. Las enfermas en remisión completa, remisión parcial o enfermedad estable (una diferencia relevante respecto a otros estudios de iPARP en este contexto, como el estudio NOVA) fueron asignadas a una combinación de platino (doblete de platino) y posteriormente se asignaron 1:1 a placebo o atezolizumab a dosis de 1200 mg día 1 cada 21 días, administrado en combinación con niraparib, administrado a dosis individualizadas (de 300 mg o de 200 mg diarios de acuerdo al peso igual o menor a 77 kg o cifra basal de plaquetas por mm^3 menor de 150 000). En este estudio, una biopsia tumoral *de novo* fue obligatoria en los tres primeros meses del estudio.

Se incluyeron 417 enfermas en el estudio, de las que 208 fueron asignadas a atezolizumab y quimioterapia y 209, a placebo. Todas las pacientes recibieron niraparib de mantenimiento. La mediana de seguimiento fue de 28,6 meses. El 86 % había recibido solo una primera línea de tratamiento.

La SLP por investigador fue de 11,2 meses con atezolizumab y niraparib (IC 95 %, 10,1-12,1 meses) frente a 10,1 meses (IC 95 %, 9,2-11,2 meses) con la terapia

estándar (quimioterapia seguida de mantenimiento con niraparib y placebo i. v.; HR = 0,89, IC 95 %, 0,71-1,10, $p = 0,28$). No se demostró, por tanto, prolongación de la SLP ni mejora significativa en otros parámetros de eficacia, como tasa de remisiones o SG, si bien el análisis de SG fue inmaduro en el momento del análisis del objetivo principal del estudio (58).

Estudios en marcha, como el estudio de fase II de Precision Medicine (GUIDE2REPAIR), que evalúa la eficacia de una inmunoterapia doble de durvalumab y tremelimumab (anti-CTLA-4) combinada con olaparib en 213 pacientes con tumores sólidos y con mutaciones de genes de reparación de recombinación homóloga, arrojarán información adicional de la combinación de iPARP y una doble inmunoterapia en enfermos con cribados moleculares (59).

iPARP en combinación con otros inhibidores de vías oncogénicas

Son de interés estrategias para incrementar la eficacia de los iPARP o tratar a las enfermas con resistencia a las terapias tradicionales, sobre todo de mantenimiento, con iPARP. Un estudio relevante de combinación de iPARP con otras terapias es el ensayo SOLAR de fase I/II aleatorizado (NCT03162627), cuyos objetivos han sido definir las dosis de la combinación de olaparib con el inhibidor de MEK/MAPK/ERK selumetinib y testar la combinación (fase II) en enfermas con cáncer de ovario, de endometrio y otros tumores sólidos con mutación en la enfermedad recurrente en la vía RAS y con resistencia a iPARP. La lógica de esta combinación se basa en la capacidad de los inhibidores de MEK para alterar el equilibrio apoptótico, inducir deficiencia de recombinación homóloga y disminuir la actividad del punto de control del daño del ADN en células mutantes RAS. Estos dos agentes actúan sinérgicamente para aumentar el daño del ADN y la apoptosis en respuesta a iPARP, de tal manera que los inhibidores de la MEK inducen letalidad sintética en combinación con iPARP. En la fase 1b se ha observado un beneficio clínico con la dosis de 300 mg de olaparib oral diario y de 75 mg de selumetinib oral diario en pacientes con cáncer de ovario con mutaciones en RAS, con un 32 % de las pacientes con remisión parcial y el 37 % con estabilidad después de 4 o más ciclos de tratamiento (60).

Un interesante estudio que ha examinado la combinación de un iPARP con la inhibición de MEK, con o sin inhibición de PD-L1 en enfermas con enfermedad recurrente, platinosensibles y *BRCA* 1/2 nativas, fue el estudio de fase 1b de Mutch y cols. NCT03695380, llevado a cabo en Estados Unidos, España y el Reino Unido. Los resultados negativos de los inhibidores de PD-L1 en cáncer de ovario, así como los resultados negativos del estudio ANITA (NCT03598270) (58) o del estudio MOONS-

TONE (NCT03955471), en el que se evaluó la combinación de un inhibidor de PD-L1 y de un iPARP en enfermas platinorresistentes (NCT03955471), que fue cerrado prematuramente por futilidad, sugieren que puede ser necesaria la valoración de añadir otras terapias dirigidas con el objetivo de mejorar la aparente sinergia de iPARP e inhibidores de PD-L1/PD-1. En estudios preclínicos se ha observado sinergia entre iPARP e inhibidores de la MEK, *in vitro* e *in vivo*, en modelos tumorales con RAS mutado, independientemente de *BRCA* 1/2. En este estudio se reclutaron 76 enfermas con enfermedad de alto grado serosa papilar o endometriode de grados 2 o 3 y se asignaron a diferentes grupos por biomarcadores. Las pacientes recibieron cobimetinib oral a dosis de 60 mg una vez al día, días 1-21, con niraparib oral de 200 mg una vez al día, en ciclos de 28 días (doblete), o la misma terapia añadiendo atezolizumab a dosis fija de 840 mg días 1 y 15. La mediana de seguimiento fue de 15,4 meses y la tasa de remisión fue del 35 % con el doblote y del 27 % con el triplete. La mediana de duración de la remisión de la enfermedad fue de 9 meses (IC 95 %, 5,9-no alcanzada) en 13 enfermas que respondieron al doblote y de 10,9 meses (IC 95 %, 7,4-no alcanzada) para las 10 enfermas del triplete que respondieron.

La tasa de remisiones en este estudio fue numéricamente mayor que la descrita en el estudio ARIEL 2 (NCT01891344) en enfermas *BRCA* 1/2 nativas (21 %), más cercana a la descrita con niraparib (27 %) y con niraparib y bevacizumab (60 %) en el estudio de fase II aleatorizado AVANOVA2 (NCT02354131). En este estudio, la evaluación de LOH no fue muy fiable a la hora de predecir la remisión de la enfermedad, en especial en las enfermas que recibieron el triplete con cobimetinib, niraparib y atezolizumab. Un hallazgo de potencial interés fue la asociación entre las alteraciones en NF1, que son comunes en los tumores serosos papilares de alto grado (10 %), y el beneficio del tratamiento del doblote, por encima de la población general. Asimismo, las enfermas con alteraciones en MKNK-1 fueron más sensibles al régimen de tres fármacos (61).

La combinación de inhibidores de la MEK y de iPARP (olaparib y selumetinib) se examinará de manera más amplia en el estudio ComboMATCH (NCT05554328) para dilucidar en detalle la contribución de cada fármaco.

Otra área de investigación de interés es el estudio de la combinación de inhibidores de ATR (cerlasertib) e inhibidores de PARP (olaparib) (estudio CAPRI) en cáncer de ovario con HRD y con resistencia adquirida al iPARP. Un enfoque para mejorar el índice terapéutico de los iPARP y modular la actividad de reparación del ADN ha sido inhibir la proteína relacionada con Rad3 (ATR). ATR, cuando se activa por estrés de replicación, estabiliza las horquillas de replicación mientras activa los puntos de control S

y G2-M para permitir la finalización de la síntesis de ADN. Las células resistentes a iPARP con contextos genéticos variables tienen una activación basal significativa de la señalización ATR/CHK1 y sensibilidad a la inhibición de ATR. Además, la inhibición de ATR resensibiliza a las células resistentes a iPARP. De hecho, la combinación de la inhibición de ATR y PARP tiene un efecto sinérgico aparente, superior al observado con la monoterapia con inhibidores de ATR (iATR), lo que conduce a respuestas duraderas y completas en una variedad de modelos de xenoinjertos derivados de pacientes resistentes a iPARP, incluidos aquellos con mutaciones de *BRCA 1/2*. Los pacientes elegibles tenían carcinoma epitelial de ovario de alto grado recurrente, mutado en *BRCA 1/2* sensible al platino o deficiente en recombinación homóloga (HRD), y se beneficiaron clínicamente de iPARP (respuesta por imágenes / CA-125 o duración de la terapia de mantenimiento > 12 meses de primera línea o > 6 meses ≥ de segunda línea) antes de la progresión. No se permitió quimioterapia intermedia. Los pacientes recibieron olaparib de 300 mg dos veces al día y ceralasertib de 160 mg al día los días 1 a 7 de un ciclo de 28 días. Los objetivos primarios fueron la seguridad y la tasa de remisión objetiva. La combinación de olaparib y ceralasertib fue tolerable y mostró actividad en el carcinoma epitelial de alto grado de ovario sensible al platino que, tras beneficio clínico inicial, finalmente progresó a iPARP. Estos datos sugieren que el ceralasertib resensibiliza a olaparib a los carcinomas de ovario epiteliales de alto grado resistentes a iPARP, lo que justifica una mayor investigación en este ámbito. El estudio CAPRI ha mostrado que, después de la progresión con un iPARP, la adición de iATR puede producir una regresión tumoral significativa y un aumento de la supervivencia general en modelos preclínicos y potencialmente en pacientes con carcinoma epitelial de ovario de alto grado con mutación *BRCA 1/2*. La población del estudio CAPRI ha sido distinta de las inscritas en ensayos anteriores en tres aspectos importantes: 1) establecimiento de una definición estricta de resistencia adquirida a iPARP que requiere un beneficio clínico inicial seguido de progresión; 2) selección genética para una mutación en *BRCA 1/2* o tumor HRD; y 3) sensibilidad a platino y el requisito de que el iPARP sea la última terapia previa recibida. Por lo tanto, CAPRI identifica una población específica y clínicamente significativa con el carcinoma epitelial de alto grado de ovario en la que la combinación de ceralasertib y olaparib es efectiva (62).

Nuevos agentes iPARP

Los inhibidores selectivos de la PARP1, como saruparib, se encuentran en estudios clínicos con el objeto de que estos inhibidores selectivos presenten una menor toxicidad y una mayor facilidad de combinación con otras estrategias, en particular con otros inhibidores del daño del ADN. La inhibición de la PARP1 puede ser suficiente para causar letalidad sintética. El inhibidor selectivo de PARP1, sarupa-

rib (AZD5305), genera una respuesta antitumoral más intensa y prolongada que olaparib en modelos derivados de pacientes con alteraciones en la vía de reparación del ADN a través de *BRCA 1/2* (63). Este innovador y selectivo inhibidor de PARP1 ya está evaluándose en pacientes a través del ensayo clínico de fase I/IIa PETRA. El objetivo de este ensayo multicéntrico, de fase I/II, es determinar si el tratamiento con saruparib, ya sea en monoterapia o en combinación con otros medicamentos, es seguro, tolerable y muestra actividad antitumoral en pacientes con tumores sólidos avanzados que presentan alteraciones en la vía de reparación del ADN mediada por *BRCA 1/2*. Para llevar a cabo el estudio, se utilizaron 13 modelos tumorales derivados de pacientes con cáncer de mama, de ovario y de páncreas que presentaban alteraciones genéticas en la vía de reparación del ADN mediada por *BRCA 1/2*. Estos fueron tratados con saruparib, ya sea en monoterapia o en combinación con otras terapias dirigidas, como inhibidores de ATR o con quimioterapia basada en platinos. Las pacientes fueron tratadas con dosis que oscilaron entre 10 y 140 mg de saruparib por día. Se eligió 60 mg por día como la dosis recomendada para un mayor desarrollo clínico. En la cohorte de 141 pacientes que recibieron la dosis de 60 mg para todos los tipos de cáncer, se observaron eventos adversos en el 92,2 % de los pacientes y el 12,1 % de los pacientes experimentó un evento adverso grave. Se observaron eventos adversos relacionados con saruparib en el 76,6 % de los pacientes y el 2,1 % de los pacientes tuvo un evento adverso grave relacionado con el fármaco; el 3,5 % de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con saruparib (64). La actividad antitumoral de saruparib se comparó con la de olaparib. También se evaluaron las diferencias en los mecanismos de acción y la aparición de resistencias entre ambos fármacos.

En fase temprana de desarrollo, se encuentra en marcha también stenoparib (E7449), con datos aún preliminares de un estudio de fase II abierto, multicéntrico y de un solo brazo de E7449 (2X-121) (stenoparib, Allaris Therapeutics), un inhibidor de PARP 1 y 2 y de tankirasa 1 y 2, para evaluar la eficacia antitumoral como agente único en un ciclo de 28 días en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Se esperan los datos con este nuevo compuesto con interés (65).

USO DE iPARP EN ENFERMAS DE DIAGNÓSTICO RECIENTE EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Olaparib fue el primer iPARP aprobado en EE. UU. como terapia de mantenimiento tras una primera línea de quimioterapia basada en platinos en pacientes con cáncer de ovario de alto grado de estadio III-IV con mutación en *BRCA 1/2* con base en el estudio SOLO-1/GOG 3004 (66). Posteriormente se desarrollaron los estudios de fase III PAO-

LA-1 y PRIMA (con niraparib, PRIME en población asiática), el estudio FIRST/ENGOT-Ov44 (NCT03602859) y los estudios MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-Ov43/GOG-3036) (NCT03740165), ATHENA/ENGOT-Ov45 (NCT03522246)/ATHENA-MONO (con rucaparib), en los que no se realizó selección por el estatus de *BRCA*.

A continuación, se revisan en detalle los estudios realizados con iPARP en primera línea estudiando sus similitudes y diferencias, así como su estado de aprobación en España, Europa y Estados Unidos.

Olaparib en monoterapia como mantenimiento en pacientes de diagnóstico reciente

El estudio de fase III SOLO1/GOG-3004 se diseñó para evaluar su efectividad en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer epitelial de ovario en remisión completa o parcial tras la terapia basada en platino en enfermas con mutación patogénica o probablemente patogénica (variantes de tipo 4 y 5) germinal o somática en *BRCA* 1/2. Se incluyeron 391 pacientes con cáncer de ovario (o de trompa de Falopio o primario peritoneal) de alto grado de estadio III-IV, con histología serosa o endometriode de alto grado. Solo estaba permitida la inclusión de pacientes con nuevo diagnóstico que habían recibido una línea de quimioterapia basada en platinos, sin bevacizumab, que hubieran alcanzado respuesta completa o parcial (67,68). La ausencia de bevacizumab no fue explicada por los autores de este estudio.

Las pacientes se aleatorizaron 2:1 a recibir tabletas de olaparib, a dosis de 300 mg dos veces al día (cada 12 horas) o placebo durante 2 años o hasta la progresión o toxicidad inaceptable. En las pacientes que habían alcanzado una RC con el tratamiento de cirugía y quimioterapia y mantenían la respuesta completa, el olaparib/placebo debía suspenderse a los 2 años. En cambio, en la minoría de pacientes con respuesta parcial el tratamiento de mantenimiento pudo prolongarse hasta la progresión (68).

El estudio mostró una mejoría muy significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP). En el primer análisis publicado en el año 2018, la mediana de SLP en el grupo de placebo fue de 13,8 meses y la mediana de SLP en el grupo de olaparib fue de 56 meses (HR = 0,33, IC 95 %, 0,25-0,43). La tasa de SLP a 3 años fue del 60 % en el grupo de olaparib y del 27 % en el grupo de placebo, con un cociente de riesgo de progresión o muerte (HR) de 0,3 (IC 95 %, 0,23-0,41; $p < 0,001$) (47). Se objetivó beneficio en todos los subgrupos. Es importante resaltar que tanto los subgrupos de mayor riesgo (estadios FIGO III tratados con cirugía primaria y enfermedad residual o quimioterapia neoadyuvante y estadios IV)

como los de mejor pronóstico (estadios FIGO III con cirugía primaria sin enfermedad residual) se beneficiaron del tratamiento de mantenimiento con olaparib de forma similar (HR = 0,34 con IC 95 %, 0,24-0,48 frente al 0,33 con IC 95 %, 0,20-0,52, respectivamente) (69).

Posteriormente, en el año 2021 se publicó una actualización en la que se objetivó que el beneficio de olaparib se mantenía más allá de los 2 años de la terapia de mantenimiento, con una mediana de SLP en el brazo de olaparib de 56 meses (70). Finalmente, en el año 2023, con un seguimiento mediano de 9 años, se realizó una actualización a 7 años desde la publicación del estudio SOLO1. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 75,2 meses en el grupo de placebo, mientras que la mediana de SG en el grupo de olaparib no se alcanzó (50). En este momento, el 67 % de las pacientes que habían recibido olaparib seguían vivas frente al 45,3 % del grupo de placebo (HR = 0,55; IC 95 %, 0,40-0,76, $p = 0,0004$). Además, el 45,3 % de las pacientes del brazo de la intervención no habían recibido ningún tratamiento posterior. Sin embargo, este porcentaje fue inferior (20,6 %) en el grupo de placebo (70).

El estudio SOLO1 demostró un importante beneficio en SLP y en SG para olaparib como tratamiento de mantenimiento, aunque no es el único estudio, no es el único tratamiento de mantenimiento existente que se ha realizado en esta población de pacientes. Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) con acción antiangiogénica, demostró un aumento de la SLP en los estudios ICON7 y GOG-0218 (publicados en el año 2011) y en SG, en algunos subgrupos de enfermas, en pacientes con cáncer de ovario no tratadas previamente (71,72), por lo que el brazo control no fue el más adecuado, ya que no se permitió el uso de bevacizumab.

Con estos datos, en el año 2018, la FDA aprobó olaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario avanzado (estadios III y IV) con mutación patogénica o probablemente patogénica en *BRCA* (germinal o somática) y con respuesta completa o parcial a un tratamiento de primera línea basado en platinos (73).

En España, olaparib en monoterapia como tratamiento de mantenimiento tras una primera línea con platinos en enfermas con mutación *BRCA* 1/2 se encuentra aprobado y financiado desde 2019.

Olaparib en combinación con bevacizumab en enfermas de reciente diagnóstico

La evidencia obtenida con la publicación en el año 2011 de los estudios de neoadyuvancia y mantenimiento con bevacizumab (71,72), y en el año 2014 del estudio de mantenimiento

en primera línea con olaparib (67), ambos con impacto en la SLP, así como en el beneficio de la combinación de antiangiogénicos con iPARP en pacientes con cáncer de ovario recurrente platinosensible en varios estudios de fase II (74-76), fueron el racional para el desarrollo del ensayo clínico de fase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 con el fin de valorar el papel de añadir olaparib al tratamiento estándar de quimioterapia y bevacizumab, y cuyos resultados se publicaron en el año 2019 (77). Se incluyeron 806 pacientes con diagnóstico de carcinoma de ovario de alto grado no tratadas previamente, estadios III-IV, con histología serosa o endometriode. Todas las pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia basada en platinos (hasta 9 ciclos) y bevacizumab y tras una respuesta completa o parcial continuaban con bevacizumab de mantenimiento (15 meses en total). Se asignaron al azar (2:1) a recibir olaparib a la dosis habitual (300 mg, 2 veces al día) o placebo durante 2 años (77).

El estudio cumplió su objetivo primario: la mediana de SLP fue significativamente superior en el grupo de olaparib y de bevacizumab (22,1 meses) que en el grupo de bevacizumab en monoterapia (16,6 meses), con una HR de 0,59 (IC 95 %, 0,49-0,72; $p < 0,001$) (77).

Se objetivó beneficio de la combinación de bevacizumab y olaparib tanto en la población con mutación en *BRCA* 1/2 como en la población sin mutaciones patogénicas, aunque fue mayor en el primer grupo (37,2 meses en el grupo de la combinación frente a 21,7 meses en el grupo

de bevacizumab, con una HR de 0,31 en la población con mutación en *BRCA* 1/2, mientras que en la población nativa o *wildtype* la mediana de SLP en el brazo de olaparib y bevacizumab fue de 18,9 meses frente a 16 meses en el brazo de bevacizumab, con una HR de 0,71 (77).

En este estudio se realizó estratificación por estatus HRD. En la población con HRD-positiva, definida como puntuación mayor o igual a 42 en el test myChoice HRD Plus (de Myriad Genetic Laboratories), la mediana de SLP en el brazo de combinación fue de 28,1 meses frente a 16,6 meses en el brazo de monoterapia con bevacizumab, con HR de 0,43 (IC 95 %, 0,28-0,66) (57). En cambio, en aquellas pacientes con tumores con HRD negativo o desconocido no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLP (16,9 frente a 16 meses; IC 95 %, 0,72-1,17, en el grupo de la intervención y en el control, respectivamente). Cuando se realizó el análisis de este subgrupo por separado, no se objetivaron diferencias en SLP en pacientes con tumores HRD-negativo. Sin embargo, en aquellas con HRD desconocido (por fallo del test o muestra insuficiente) sí se encontró beneficio a favor del uso de la combinación de olaparib y bevacizumab (77). En la tabla II se recoge el análisis de eficacia por biomarcadores en el estudio PAOLA-1, de acuerdo a las poblaciones de alto y bajo riesgo.

En el año 2023 se publicaron los datos de SG, con una mediana de seguimiento de 61,7 y 61,9 meses, en la rama de olaparib/bevacizumab y bevacizumab/placebo, respectivamente. Aunque no se observaron diferencias estadística-

Tabla II. Análisis de eficacia. Carcinoma de ovario de reciente comienzo. Estudio PAOLA-1*

ITT	Alto riesgo			Bajo riesgo		
	Olapar+ bev	Placebo + bev		Olapar+ bev	Placebo + bev	
HRD (+) -mPFS	n = 177 36,0 m	n = 89 16,0 m		n = 78 NR	n = 43 22,1 m	
-HR (IC 95 %)			0,39 (0,28-0,54)			0,15 (0,07-0,30)
BRCA mut -mPFS	n = 109 36,0 m	n = 55 19,4 m		n = 48 NR	n = 25 22,2 m	
-HR (IC 95 %)			0,37 (0,23-0,59)			0,11 (0,03-0,31)
HRD (-) /desconocido -mPFS	n = 222 16,6 m	n = 107 13,9 m		n = 60	n = 30	
-HR (IC 95 %)			0,83 (0,64-1,08)			1,18 (0,65-2,25)
HRD desconocido -mPFS	n = 78 19,8 m	n = 45 14,3		-	-	
-HR (IC 95 %)			0,63 (0,41-1,00)	-	-	

*Tomado parcialmente de: Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S, et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Gynecol Oncol* 2022;164:254-64. DOI: 10.1016/j.ygyo.2021.12.016

mente significativas en SG a 5 años en el análisis de la población por intención de tratar (ITT; HR = 0,92, IC 95 %, 0,76-1,12; $p = 0,4118$), en los subgrupos con mutación patogénica en *BRCA 1/2* y HRD positivo la combinación de olaparib y bevacizumab fue significativamente superior en SG, 65,5 meses frente a 48,8 meses, con HR = 0,62; IC 95 %, 0,45-0,85, si bien este beneficio no se alcanzó en toda la población del estudio, como se ha mencionado más arriba (78). En este estudio se administró tratamiento subsecuente con un iPARP a 105 enfermas tratadas con olaparib y bevacizumab (19,6 % de las pacientes) y a 123 pacientes (45,7 %) de las tratadas con bevacizumab y placebo. En la población deficiente en recombinación homóloga, HRD positiva, que incluyó pacientes con mutaciones patogénicas en *BRCA 1/2* y enfermas con inestabilidad genómica (*genomic instability*, GIS), el riesgo de muerte se redujo un 38 %, con un 65,5 % de pacientes vivas a 5 años. El análisis de SLP actualizada en este estudio, en pacientes con lesiones HRD positivas, mostró una reducción de un 59 % en el riesgo de progresión o muerte con la adición de olaparib a bevacizumab. Las enfermas HRD positivas vivas y sin recaída fueron más del doble comparadas con las tratadas exclusivamente con bevacizumab (bevacizumab/ placebo) (46 % frente al 19 %). En este estudio es relevante resaltar que el beneficio en SG se mantuvo en las enfermas HRD positivas, a pesar de que más de un 50 % de las enfermas tratadas con bevacizumab/placebo ($n = 67/132$) recibieron tratamiento con un iPARP frente al 17 % de las enfermas tratadas con olaparib/bevacizumab ($n = 44/255$) como terapia subsecuente.

En este estudio no se observaron nuevos indicios de empeoramiento en la seguridad. En total, 9 (1,7 %) frente a 6 (2,2 %) casos de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemias mieloides (AML) agudas o anemias aplásicas (AA) fueron reportados en el brazo de olaparib/bevacizumab frente al de bevacizumab/placebo. Nuevos tumores primarios fueron reportados en 22 (4,1 %) y 8 enfermas (3,0 %) en los brazos de olaparib/bevacizumab frente a bevacizumab/placebo, respectivamente. La neumonitis fue reportada en 7 enfermas (1,3 %) frente a 2 pacientes (0,7 %), respectivamente.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios aprobó olaparib en combinación con bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario avanzado de alto grado tras respuesta a quimioterapia con platinos con deficiencia de la recombinación homóloga (HRD-positivo) o mutación en *BRCA 1/2* (79).

Olaparib en combinación con inmunoterapia en enfermas con diagnóstico reciente de cáncer epitelial de ovario

Tras los resultados del estudio SOLO-1, y junto con otros datos de potencial eficacia de inhibidores de PD-L1 en cáncer de ovario, se desarrolló el ensayo clínico de fase III

DUO-O, cuyos resultados de un subgrupo de pacientes se publicaron en 2023.

En el ensayo se incluyeron 1130 pacientes con cáncer de ovario de alto grado que se aleatorizaron a recibir en el ciclo 2 (1:1:1): brazo 1, quimioterapia basada en platinos que debía administrarse en combinación con bevacizumab y durvalumab / placebo durante seis ciclos y después bevacizumab de mantenimiento con durvalumab/placebo (24 meses), con olaparib/placebo (24 meses); brazo 2, quimioterapia con bevacizumab, durvalumab de 1120 mg cada 3 semanas seguido de mantenimiento con bevacizumab, mantenimiento con durvalumab de 1120 mg y mantenimiento con olaparib/placebo; brazo 3, quimioterapia, bevacizumab, durvalumab, seguida de bevacizumab, durvalumab de mantenimiento y olaparib de 300 mg cada 12 horas de mantenimiento. El objetivo primario fue la SLP. La comparación de SLP en el brazo 3 frente al brazo 1 fue evaluada primero en la población no mutada en *BRCA 1/2* ni con deficiencia en la HRD (definida HRD positiva como una inestabilidad genómica y GIS, igual o mayor a 42 de acuerdo con el test de Myriad MyChoice CDx). 378 enfermas fueron asignadas al brazo 1; 374, asignadas al brazo 2 y 378 fueron asignadas al brazo 3 del estudio. De acuerdo a un análisis preespecificado (fecha de corte de datos, *data cut-off* [DCO], de 5 diciembre de 2022), se detectó un incremento en la mediana de SLP en el brazo 3 comparado con el brazo 1 (HR = 0,49; IC 95 %, 0,34-0,69; $p < 0,0001$) (80). Este estudio DUO-O demostró un beneficio estadísticamente significativo y relevante clínicamente en SLP con durvalumab, carboplatino, paclitaxel y bevacizumab seguido de durvalumab, bevacizumab y olaparib de mantenimiento frente a carboplatino, paclitaxel y bevacizumab seguido de bevacizumab de mantenimiento (comparador estándar) en las enfermas sin mutaciones en los genes *BRCA 1/2* ni HRD positivas en el análisis de intención de tratar (ITT).

En un análisis posterior (corte de datos con fecha de 18 de septiembre de 2023), el beneficio en SLP en el brazo 3 frente al 1 se mantuvo en la población sin mutación en *BRCA 1/2* ni déficit de la recombinación homóloga (HRD) en el análisis ITT y fue consistente en los subgrupos preplaneados, incluyendo los factores de estratificación. El análisis interino de la SG para el brazo 3 frente a 1 no fue estadísticamente significativo. Sí se observó una tendencia favorable en SG para el brazo 3 frente al 1 en la población no mutada en *BRCA 1/2* pero HRD positiva (80,81).

La combinación de carboplatino y paclitaxel con durvalumab concomitante, bevacizumab concomitante, seguido de durvalumab, bevacizumab y olaparib de mantenimiento continúa mejorando la SLP respecto al control. En la población sin mutación en *BRCA 1/2* pero HRD positiva, la mediana de SLP fue de 45,1 meses, la más prolongada

observada en un estudio de fase III en primera línea, con una tendencia favorable en SG (81). Sin embargo, la ausencia de un brazo con carboplatino, paclitaxel, bevacizumab, seguido de bevacizumab y olaparib de mantenimiento en la población HRD positiva, dificulta la interpretación del valor añadido de la inmunoterapia en esta población de pacientes HRD positiva.

En el momento actual el tratamiento con durvalumab en el cáncer de ovario de diagnóstico reciente no está aprobado por la FDA ni la Agencia Europea del Medicamento EMA.

Otro estudio de gran tamaño que incorpora pembrolizumab administrado concomitantemente con quimioterapia y como mantenimiento junto con olaparib es el estudio MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-Ov43/GOG-3036) (NCT03740165). En este estudio unas 1370 enfermas se asignan a tres brazos de tratamiento: pembrolizumab y olaparib o pembrolizumab y placebo para olaparib o placebo de pembrolizumab y placebo de olaparib. En este estudio se permite como terapia de primera línea no solo carboplatino y paclitaxel trisemanal, sino también el esquema japonés de carboplatino cada 21 días y paclitaxel semanal de 80 mg/m² los días 1, 8 y 15 o un régimen semanal de AUC de 2 o 2,7 y paclitaxel de 60 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada tres semanas.

Niraparib en monoterapia en enfermas con diagnóstico reciente de cáncer epitelial de ovario

Con relación a niraparib, los datos del desarrollo clínico de niraparib en cáncer recurrente de ovario, y en especial el estudio en cáncer de ovario recurrente platinosensible NOVA/ENGOT-OV16, que demostró un aumento significativo de SLP frente a placebo como terapia de mantenimiento en pacientes con mutación patogénica germinal en *BRCA* 1/2 y en aquellas con estatus de *BRCA* 1/2 nativos o *wildtype* (31), condujo al estudio de fase III PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de ovario no tratadas previamente. A diferencia de los estudios de olaparib (SOLO-1) (68) y rucaparib (ATHENA-MONO) (66,82), en el ensayo clínico PRIMA solo se incluyeron pacientes consideradas de alto riesgo, aunque se sabe que el cáncer de ovario de alto grado avanzado es una enfermedad con alto riesgo de recaída en sí misma (63). Los criterios de alto riesgo en este estudio consistieron en estadio FIGO IV, estadio FIGO III con enfermedad residual tras cirugía de citorreducción primaria o inoperable o cualquier estadio que precisara tratamiento neoadyuvante. No se seleccionó por el estatus de deficiencia de recombinación homóloga (HRD), aunque sí se realizó estratificación según el estatus de *BRCA* y HRD (63). Se asignaron aleatoriamente 733 pacientes. Tras recibir entre seis y nueve ciclos de quimio-

terapia basada en platinos, se aleatorizaron (2:1) a recibir niraparib de 300 mg una vez al día frente a placebo durante 36 meses o hasta la progresión. Los resultados se publicaron en el año 2019 (83). La mediana de seguimiento fue de 13,8 meses. El estudio cumplió su objetivo primario (SLP en pacientes con tumores HRD positivos y en la población total). La mediana de SLP evaluada de manera independiente y ciega, centralmente, BICR, en pacientes con tumores HRD positivos fue superior en el grupo de mantenimiento con niraparib en comparación con placebo (21,9 frente a 10,4 meses, respectivamente, con HR = 0,43; IC 95 %, 0,31-0,59, $p < 0,001$) (83). La mediana de SLP en toda la población fue también mayor en el grupo tratado con niraparib (13,8 meses) frente al control con placebo (8,2 meses), con HR = 0,62; IC 95 %, 0,5-0,76, $p > 0,001$. En el análisis preespecificado por subgrupos, se observó beneficio en SLP con niraparib en pacientes con o sin mutación patogénica en *BRCA* y en pacientes con tumores HRD positivos y HRD negativos (83).

Recientemente, en el año 2023, y con una mediana de seguimiento de 3,5 años, se publicaron los datos de eficacia a largo plazo, en particular los datos de SLP (17 de noviembre de 2021) y de seguridad del estudio PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012. El análisis de SG fue aún inmaduro en el momento de este análisis a largo plazo (64). En las 733 enfermas aleatorizadas (487 para niraparib y 246 para placebo), se objetivó una mediana (evaluada por el investigador) de 24,5 meses frente a 11,2 meses (HR = 0,52; IC 95 %, 0,40-0,68) en la población deficiente para HRD y de 13,8 frente a 8,2 meses (HR = 0,66; IC 95 %, 0,56-0,79) en la población general. En la población sin deficiencia en la recombinación homóloga, la mediana de SLP fue de 8,4 meses frente a 5,5 meses (HR = 0,65; IC 95 %, 0,49-0,87), respectivamente. Estos datos fueron concordantes con el primer análisis de este estudio. Los pacientes tratados con niraparib tuvieron más posibilidades de estar libres de progresión o de muerte a 4 años comparados con los de placebo: HRD deficientes, 38 % frente al 17 %; en la población general, 24 % frente al 14 % (84).

En septiembre de 2024 se comunicaron los resultados finales de SG, con una mediana de seguimiento de 73,9 meses. En la población general, la HR fue de 1,01 (IC 95 %, 0,84-1,23; $p = 0,8834$) para niraparib (487 enfermas) frente a placebo (246 pacientes). En la población con deficiencia de la recombinación homóloga (HRD positivas, 373 enfermas) y en la población sin deficiencia en la recombinación homóloga (249 pacientes), los cocientes relativos de riesgo (HR) fueron 0,95 (IC 95 %, 0,70-1,29) y 0,93 (IC 95 %, 0,69-1,26), respectivamente. En esta actualización, el beneficio de niraparib se mantuvo en todas las poblaciones: la global (HR = 0,66; IC 95 %, 0,55-0,78), la población deficiente en recombinación ho-

móloga (HR = 0,51; IC 95 %, 0,40-0,66) y la población sin deficiencia en la recombinación homóloga (HR = 0,67; IC 95 %, 0,50-0,89). Numéricamente, la SLP a 5 años favoreció niraparib, con un porcentaje mayor de pacientes libres de progresión en comparación con el placebo (22 % frente al 12 % en la población general del estudio y 35 % frente al 16 % en la población HRD positiva, con deficiencia en la recombinación homóloga) (85). Al interpretar estos resultados de supervivencia, es importante resaltar que, en la población general, el 66,7 % de las enfermas en la rama de niraparib recibió terapia subsecuente frente al 73,2 % de la rama placebo, y que la terapia subsecuente con un iPARP fue recibida por 57 pacientes (11,7 %) en la rama de niraparib y por 93 pacientes (37,8 %) en la rama placebo. El uso de un iPARP subsecuente fue mayor en la población con deficiencia en la recombinación homóloga (39 enfermas, el 15,8 %, en la rama niraparib, y 61 pacientes, 48,4 %, en la rama placebo).

En términos de seguridad, los hallazgos fueron consistentes con el análisis primario, con 5 pacientes adicionales que experimentaron un grado 3 o mayor de trombopenia, 5 pacientes adicionales que experimentaron un grado 3 o mayor de anemia y 4 pacientes adicionales que experimentaron un grado 3 o mayor de neutropenia. Los síndromes mielodisplásicos (MDS) o leucemias mieloides agudas (AML) se confirmaron en 11 pacientes (2,3 %) en la rama de niraparib y en 4 pacientes (1,6 %) en la rama de placebo. En la rama de niraparib, la duración del tratamiento en estudio duró entre 3,7 meses y 60,1 meses, mientras que en la rama placebo el tratamiento varió de 4,9 a 22,1 meses. Los pacientes tratados en la rama de niraparib, tres pacientes habían recibido líneas subsecuentes de terapia basada en platino y uno de ellos, un iPARP como mantenimiento. En siete pacientes no hubo evidencia de terapia subsecuente a niraparib. En la rama placebo, tres pacientes recibieron terapia subsecuente basada en platinos y los cuatro pacientes habían recibido tratamiento subsecuente con un iPARP. Aparte de los pacientes que desarrollaron SMD/AML, 18 enfermas desarrollaron nuevos tumores (rama de niraparib, 2,5 %; placebo, 2,5 %). Doce pacientes desarrollaron efectos adversos que condujeron al fallecimiento (2,5 % en la rama de niraparib y 1,6 % en la rama placebo).

Actualmente, niraparib está aprobado y financiado en España como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario avanzado (estadios III-IV) en respuesta completa o parcial tras una primera línea de quimioterapia basada en platinos, independientemente del estatus HRD (86).

En 2022 se publicaron los datos del estudio PRIME, un ensayo clínico de fase III realizado en población asiática con cáncer de ovario avanzado de reciente diagnóstico, no tra-

tadas previamente, aunque a diferencia del estudio PRIMA, sí se permitió la inclusión de pacientes en estadio III sin enfermedad residual tras cirugía primaria. También se permitió la inclusión de pacientes independientemente del estatus molecular, aunque en este caso la evaluación del estatus HRD para el análisis de subgrupos no se realizó con Myriad MyChoice, sino con BGI assay (BGI Genomics). Todos los subgrupos (BRCA mutado y *wildtype*, HRD positivo/negativo) se beneficiaron del tratamiento de mantenimiento con niraparib (87). Cabe destacar que, para mejorar el perfil de toxicidad hematológica de niraparib, fundamentalmente la trombopenia, se realizó una adenda del protocolo inicial del ensayo y se permitió el inicio con dosis de 200 mg al día en pacientes con un peso < 77 kg o recuento < 150 000 plaquetas/mm³ en sangre, manteniendo la eficacia, pero con mejor perfil de seguridad (83,88).

Niraparib de mantenimiento en combinación con bevacizumab en enfermas de reciente diagnóstico

Basado en diferentes estudios preclínicos y en estudios clínicos, como en el estudio de fase II aleatorizado AVANOVA en enfermas recurrentes sensibles a platino, en el que se incluyeron 101 pacientes con cáncer de ovario de alto grado sensible a platinos, con histología serosa o endometrioides e independientemente del estatus de BRCA o HRD (33). Las enfermas se asignaron a niraparib combinado con bevacizumab ($n=48$) o a niraparib como agente único ($n=49$). La mediana de seguimiento fue de 16,9 meses. La combinación de niraparib y bevacizumab mejoró significativamente la SLP en comparación con niraparib como agente único: 11,9 meses frente a 5,5 meses (IC 95 %, 8,5-16,7 y 3,8-6,3, respectivamente; HR = 0,35; IC 95 %, 0,21-0,57, $p < 0,0001$), y merecería estudiarse de manera más amplia en este contexto (33).

El valor de la combinación de niraparib con bevacizumab en otro contexto, en este caso como terapia de mantenimiento, se ha estudiado en un estudio de fase II, el OVARIO, un ensayo con brazo único en el que se incluyeron 105 pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de ovario de alto grado de estadios IIIB-IV, con histología serosa o endometrioides e independientemente del estatus de BRCA o HRD. Otras histologías no mucinosas se incluyeron únicamente si eran pacientes con mutación germinal en BRCA. Se permitió la inclusión de pacientes tratadas con cirugía de citorreducción (primaria o de intervalo) con o sin enfermedad residual y quimioterapia de primera línea basada en platinos y con al menos tres administraciones de bevacizumab en los últimos tres ciclos (89). La tasa de SLP a los 18 meses (objetivo primario del estudio) fue del 62 % (IC 95 %, entre 52-71 %) en la ITT. En los tumores HRD positivos, la tasa de SLP fue del 76 %, mientras que la de los tumores HRD negativos o HRD desconocido fue del 47 % y del 56 %, respectivamente.

La mediana de SLP fue de 19,6 meses en la ITT. En el análisis por subgrupos, el mayor beneficio se observó en la población HRD positiva (28,3 meses), seguida de la población HRD negativa (14,2 meses) y HRD desconocida (12,1 meses).

Niraparib con o sin bevacizumab como terapia de mantenimiento está estudiándose en la actualidad en enfermas de reciente diagnóstico en los estudios de fase III de gran tamaño del grupo GINECO NIRVANA-1 (NCT05183984) y el estudio alemán AGO-OVAR 28/ENGOT-ov57 (NCT05183984).

Niraparib de mantenimiento en combinación con dostarlimab (con o sin bevacizumab)

Niraparib también está evaluándose en enfermas con cáncer de ovario no mucinoso de alto grado en estadios III y IV de reciente diagnóstico en el estudio de fase III FIRST (patrocinado por Tesaro) NCT03602859, en el que está comparándose la SLP en unas 1400 enfermas que reciben quimioterapia estándar con o sin bevacizumab seguido de niraparib y dostarlimab (TSR-042) de mantenimiento con o sin bevacizumab en comparación con las enfermas que reciben quimioterapia estándar seguida de niraparib de mantenimiento. Se espera disponer de los resultados de este importante estudio en 2026.

Rucaparib en monoterapia en enfermas de diagnóstico reciente de cáncer epitelial de ovario

Tras los análisis de los estudios que permitieron la aprobación de rucaparib como tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario recurrente (ARIEL3) (38), se desarrolló el ensayo clínico de fase III ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45, publicado en 2022, que evaluó la eficacia de rucaparib frente a placebo como terapia de mantenimiento en pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de ovario (82). En este estudio se incluyeron 538 pacientes con cáncer de ovario de alto grado de nuevo diagnóstico de estadios III-IV que hubieran recibido cirugía de citorreducción (primaria o de intervalo) con o sin enfermedad residual y entre cuatro y ocho ciclos de quimioterapia basada en platinos. Se permitió el uso de bevacizumab, aunque solo durante la quimioterapia, no como mantenimiento. Además, se incluyeron pacientes independientemente de su estatus molecular (82). A diferencia de los otros estudios de iPARP en primera línea, en ATHENA-MONO la aleatorización fue 4:1 (rucaparib de 600 mg dos veces al día frente a placebo) (82). La población BRCA 1/2 nativa fue del 78,6 % y el total de tumores HRD negativos fue de un 44,2 %.

La mediana de SLP en la población HRD positiva fue de 28,7 meses en el brazo de rucaparib frente a 11,3 meses

en el control con placebo, con HR = 0,47 (IC 95 %, 0,31-0,72, $p = 0,0004$). También se objetivó beneficio estadísticamente significativo en ITT (20,2 frente a 9,2 meses; HR = 0,52, IC 95 %, 0,4-0,68, $p < 0,0001$) y en la población HRD negativa (12,1 frente a 9,1 meses, HR = 0,65; IC 95 %, 0,45-0,05). En el estudio ATHENA-MONO, el tratamiento de mantenimiento con rucaparib mejoró significativamente la SLP frente a placebo, independientemente del estatus BRCA 1/2 o HRD. Se observó un beneficio sustancial en enfermas HRD negativas (BRCA 1/2 nativas, LOH bajo). El perfil de toxicidad fue consistente con lo observado con rucaparib en otros contextos de enfermedad y otros inhibidores de PARP en el mantenimiento de primera línea. Una limitación del análisis de este estudio ha sido el relativo número pequeño de enfermas asignadas al grupo placebo, lo que limita la interpretación de algunos análisis por subgrupos. No se disponen de datos de SG en este momento debido a su inmadurez.

Actualmente, en España se dispone de la aprobación del uso y del reembolso de rucaparib como tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario avanzado tras primera línea de tratamiento con quimioterapia. Es una opción en un contexto clínico en el que también están aprobados niraparib (en todas las poblaciones de pacientes), olaparib en población BRCA 1/2 u olaparib y bevacizumab en población HRD (90).

Veliparib en monoterapia en enfermas de diagnóstico reciente de cáncer epitelial de ovario

En el año 2019 se publicaron los resultados del ensayo clínico de fase III VELIA/GOG-3005, en el que se estudió la eficacia del iPARP veliparib en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado de estadio III-IV (44). En este estudio se incluyeron 1140 pacientes que se aleatorizaron en tres grupos (6 ciclos de quimioterapia seguida de placebo, 6 ciclos quimioterapia más veliparib seguida de placebo y quimioterapia más veliparib seguida de veliparib de mantenimiento durante 30 ciclos). En el ensayo se permitía tanto la cirugía de citorreducción primaria como de intervalo.

La mediana de SLP en las pacientes con mutación en BRCA fue de 34,7 meses en el grupo de mantenimiento con veliparib frente a 22 meses en el grupo control con quimioterapia exclusiva con HR = 0,28 (IC 95 %, 0,28-0,68; $p > 0,001$). En la cohorte HRD positiva, de 31,9 meses frente a 25 meses, con HR = 0,57 (IC 95 %, 0,43-0,76; $p < 0,001$), y, finalmente, en la ITT fue de 23,5 meses frente a 17,3 meses con HR = 0,68 (IC 95 %, 0,56-0,83, $p > 0,001$).

A pesar de dichos datos, el veliparib no está aprobado ni por la FDA ni por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento del cáncer de ovario en este momento.

En la tabla III se ofrece un listado de los estudios de gran tamaño de fase III realizados con iPARP como agente único como terapia de mantenimiento o combinado con bevacizumab en enfermas de reciente diagnóstico y en recaída.

CONCLUSIONES

Los inhibidores de la PARP son fármacos seguros con toxicidades manejables, de fácil administración y que han supuesto un avance considerable en el tratamiento de las enfermas con cáncer de ovario, sobre todo en la enfermedad de reciente diagnóstico, pero también en enfermas recurrentes. Constituyen un área de intensa investigación clínica en una enfermedad, como el cáncer de ovario, que continúa manteniendo unas tasas elevadas de recaída de la enfermedad y de mortalidad.

La evidencia generada en el uso de iPARP es sólida y muy completa. Con los datos actuales podría argumentarse que posiblemente su mayor beneficio radica en el contexto de la enfermedad de reciente diagnóstico más que en la enfermedad recurrente, en la que han demostrado también importante beneficio, pero posi-

blemente podrían tener una mayor incidencia de síndromes mielodisplásicos al estar las pacientes más pretratadas con quimioterapia. El mayor beneficio clínico se ha establecido en la población con mutaciones en *BRCA 1/2* o que presentan deficiencia en la recombinación homóloga (HRD), lo que confirma el interés del estudio de biomarcadores a fin de encontrar las enfermas que más pueden beneficiarse de este tratamiento, sobre todo de la terapia de mantenimiento. Las mejoras observadas en la supervivencia global en algunos estudios apoyan el estudio de biomarcadores para predecir una remisión prolongada y una potencial eventual cura de la enfermedad.

En los tratamientos hay que considerar algunas diferencias en cuanto a la monitorización de las enfermas y al manejo y flexibilidad de los distintos iPARP en cuanto a efectos adversos. Afortunadamente, en las últimas actualizaciones con mayor seguimiento de los estudios clínicos no se han observado incrementos significativos en la incidencia de efectos adversos graves, como los síndromes mielodisplásicos, incluyendo leucemia aguda mieloide y anemia aplásica. La comunidad científica debe continuar monitorizando este grave problema para definir su verdadera magnitud a largo plazo, e iniciativas en este sentido están en marcha.

Tabla III. Principales estudios clínicos de fase III en primera línea o en enfermedad recurrente de iPARP como agentes únicos o combinados con bevacizumab de mantenimiento

Estudio	Tratamiento	Población en estudio	Reclutamiento	Ensayo n.º
SOLO-1	Olaparib 300 mg / 12 h (tabletas) frente a placebo	BRCAm estadios III / IV primera línea mantenimiento	Cerrado / publicado	NCT01844986
SOLO-2	Olaparib 300 mg cada 12 horas frente a placebo	Recaída platino-sensible BRCAm HGS o HGE ov (mantenimiento)	Cerrado / publicado	NCT01874353
SOLO-3	Olaparib 300 mg / 12 horas frente a quimioterapia estándar	Recaída platino-sensible BRCAm HGS o HGE OC	Cerrado / publicado	NCT02282020
PAOLA-1	Olaparib 300 mg cada 12 horas frente a placebo	IIIB-IV HGS / HGE ov o BRCAm ov tras respuesta a 1ª línea de quimioterapia (carb + taxol + bevacizumab)	Cerrado / publicado	NCT02477644
PRIMA	Niraparib 300 mg / día frente a placebo	Estadios III / IV HRD + OC tras respuesta a 1ª línea QT	Cerrado / publicado	NCT02655016
NOVA	Niraparib 300 mg / d frente a placebo	Recaída platinosensible BRCAm OC o HGS OC tras respuesta QT con platino	Cerrado / publicado	NCT01847274
GOG- 3005 (VELIA)	CP frente a CPV* frente a CPV + veliparib de mantenimiento	Pacientes en 1.ª línea, estadios III/IV HGS OC	Cerrado / publicado	NCT02470585
ARIEL-3	Rucaparib 600 mg / 12 h frente a placebo	Recaída platino-sensible HGS / HGEEnd OC tras respuesta a QT	Cerrado / publicado	NCT01968213
ARIEL-4	Rucaparib 600 mg / 12 h frente a QT a elección del médico	Recaída BRCA-mutadas, HGS / HGEEnd OC	Cerrado / publicado	NCT02855944
ATHENA-MONO	Rucaparib 600 mg / 12 h frente a placebo	Primera línea, III-IV HGS / E ov, mantenimiento tras quimioterapia	Cerrado / publicado	NCT03522246

La resistencia a los inhibidores de la PARP es un importante problema que presenta desafíos en el desarrollo de nuevas terapias para sortear este problema. Están en marcha estudios que están evaluando nuevas combinaciones y nuevos agentes potencialmente más efectivos y combinables con inhibidores de otras vías oncogénicas y de resistencia. Algunos datos ya publicados son de gran interés en posibles combinaciones terapéuticas más personalizadas en un próximo futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Malley DM, Krivak TC, Kabil N, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: A review. *Targeted Oncology* 2023;18:471-503. DOI: 10.1007/s11523-023-00970-w
- Lau CH, Seow KM, Chen KH. The Molecular Mechanisms of Actions, Effects, and Clinical Implications of PARP Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancers: A Systematic Review. *IJMS* 2022;23(15):8125. DOI: 10.3390/ijms23158125
- Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, et al. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discovery* 2015;5(11):1137-54. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714
- Kaye SB. Progress in the treatment of ovarian cancer-lessons from homologous recombination deficiency-the first 10 years. *Ann Oncol*. 2016;27:i1-3. DOI: 10.1093/annonc/mdw082
- Wright WD, Shah SS, Heyer WD. Homologous recombination and the repair of DNA double-strand breaks. *J Biol Chemistry* 2018;293(27):10524-35. DOI: 10.1074/jbc.TM118.000372
- Doig KD, Fellowes AP, Fox SB. Homologous Recombination Repair Deficiency: An Overview for Pathologists. *Modern Pathology* 2023;36(3):100049. DOI: 10.1016/j.modpat.2022.100049
- Herzog TJ, Vergote I, Gomella LG, et al. Testing for homologous recombination repair or homologous recombination deficiency for poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: A current perspective. *Eur J Cancer* 2023;179:136-46. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.10.021
- Kondrashova O, Nguyen M, Shield-Artin K, et al. Secondary somatic mutations restoring RAD51C and RAD51D associated with acquired resistance to the PARP inhibitor rucaparib in high-grade ovarian carcinoma. *Cancer Discov* 2017;7:984-98. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0419
- Nikkila J, Parplys AC, Pylkäs K, et al. Heterozygous mutations in PALB2 cause DNA replication and damage response defects. *Nat Commun* 2013;4:2578.
- Kotsopoulos J, Sopik V, Rosen B, et al. Frequency of germline PALB2 mutations among women with epithelial ovarian cancer. *Fam Cancer* 2017;16:29-34. DOI: 10.1007/s10689-016-9919-z
- Miller RE, Leary A, Scott CL, 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
- González-Martin A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(10):833-48. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.07.011
- Dias MP, Moser SC, Ganesan S, et al. Understanding and overcoming resistance to PARP inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(12):773-91. DOI: 10.1038/s41571-021-00532-x
- Kim YN, Shim Y, Seo J, et al. Investigation of PARP Inhibitor Resistance Based on Serially Collected Circulating Tumor DNA in Patients with BRCA -Mutated Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research* 2023;29(14):2725-34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3715
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154-64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310
- LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *The Lancet Oncol* 2019;20(1):e15-28. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30786-1
- Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a BRCA1/2 Mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A Final Analysis of a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Obstet Gynecological Survey* 2021;76(9):535-6. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000962
- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6
- Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1784-92. DOI: 10.1093/annonc/mdy181
- Zhao D, Long X, Wang J. Dose adjustment of Poly (ADP-Ribose) Polymerase inhibitors in patients with hepatic or renal impairment. *Drug Des Devel Ther* 2022;14:16:3947-55. DOI: 10.2147/DDDT.S387920
- Korach J, Turner S, Milenkova T, et al. Incidence of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) in patients (pts) with a germline (g) BRCA mutation (m) and platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) receiving maintenance olaparib in SOLO2: Impact of prior lines of platinum therapy. *JCO* 2018;36(Suppl.15):5548-5548. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5548
- Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib Monotherapy in Patients with Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol* 2015;16;33(3):244-50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2728
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1
- Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1579-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2
- Penson RT, Valencia RV, Cibula D, et al. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(11):1164-74. DOI: 10.1200/JCO.19.02745
- Pujade-Lauraine, Selle F, Scambia G, et al. Maintenance olaparib rechallenge in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer previously treated with a PARP inhibitor (OEO/ENGOT-ov38): a phase IIIb trial. *Ann Oncol* 2023;34(12):1152-64. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.3110
- Pérez-Fidalgo JA, Cortés A, Guerra E, et al. Olaparib in combination with pegylated liposomal doxorubicin for platinum-resistant ovarian cancer regardless of BRCA status: a GEICO phase II trial (ROLANDO study). *ESMO Open* 2021;6(4):100212. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100212
- Pignata S, Oza A, Hall G, et al. Maintenance olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Outcomes by

- somatic and germline BRCA and other homologous recombination repair gene mutation status in the ORZORA trial. *Gynecol Oncol* 2023;172:121-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.03.019
31. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310
 32. Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5):636-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30029-4
 33. Mansor RM, Lundqvist EA, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1409-19. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30515-7
 34. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germ-line BRCA 1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4095-106. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2796
 35. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017(1):75-87. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9
 36. Konecny GE, Oza AM, Tinker AV, et al. Rucaparib in patients with relapsed, primary platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma with germ-line or somatic BRCA mutations: integrated summary of efficacy and safety from the phase 2 study ARIEL 2 (NCT01891344). *Gynecol Oncol* 2017;145(Suppl.1):2. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.028
 37. Swisher EM, Kwan TT, Oza AM, et al. Molecular and clinical determinants of response and resistance to rucaparib for recurrent ovarian cancer treatment in ARIEL 2 (Parts 1 and 2). *Nat Commun* 2021;12:2487. DOI: 10.1038/s41467-021-22582-6
 38. Coleman R, Oza AM, Lorusso D, et al. Ruaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL 3): a randomized, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6
 39. Kristeleit R, Lisyanskaya A, Fedenco A, et al. Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA-1 or BRCA-2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:465-78. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00122-X
 40. Boussios S, Karithala P, Mochetta M, et al. Veliparib in ovarian cancer: a new synthetically lethal therapeutic approach. *Investigational New Drugs* 2020;38:181-93. DOI: 10.1007/s10637-019-00867-4
 41. Donawho CK, Luo Y, Luo Y, et al. ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models. *Clin Cancer Res* 2007;13:2728-37. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3039
 42. Coleman RL, Sill MW, Bell-McGuinn K, et al. A phase II evaluating of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA 1 or BRCA 2 mutation-an NRG oncology/gynecology oncology group study. *Gynecol Oncol* 2015;137:386-91. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.03.042
 43. Kummar S, Oza AM, Fleming GF, et al. Randomized trial of oral cyclophosphamide and veliparib in high-grade serous ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers, or BRCA-mutant ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(7):1574-82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2565
 44. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *New Engl J Med* 2019;381(25):2403-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1909707
 45. Secord AA, O'Malley DM, Westin SN. Rationale for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol* 2021;162(2):482-95. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.05.018
 46. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and Olaparib versus Olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019;30(4):551-7. DOI: 10.1093/annonc/mdz018
 47. Nicum S, McGregor N, Austin R, et al. Results of a randomised phase II trial of olaparib, chemotherapy, or olaparib and cediranib in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Br J Cancer* 2024;130(6):941-50. DOI: 10.1038/s41416-023-02567-6
 48. Lee J-M, Moore RG, Ghamande S, et al. Cediranib in Combination with Olaparib in Patients without a Germline BRCA1/2 Mutation and with Recurrent Platinum-Resistant High-Grade Epithelial Ovarian Cancer: Phase IIb CONCERTO Trial. *Clin Cancer Res* 2022;28(19):4186-93. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1733
 49. Colombo N, Tomao F, Benedetti Panici P, et al. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel vs. cediranib-olaparib (continuous or intermittent schedule) in platinum-resistant high-grade epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2022 164(3):505-13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.01.015
 50. Liu JF, Brady MF, Matulonis UA, et al. Olaparib With or Without Cediranib Versus Platinum-Based Chemotherapy in Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian Cancer (NRG-GY004): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2022;40:2138-47. DOI: 10.1200/JCO.21.02011
 51. Elyashiv O, Lederman J, Parmar G, et al. ICON 9-an international randomized phase III study to evaluate the efficacy of maintenance therapy with olaparib and cediranib or olaparib alone in patients with relapse platinum-sensitive ovarian cancer following a response to platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):134-8. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002073
 52. Lee JM, Brady MF, Miller A, et al. Cediranib and olaparib combination compared with cediranib or olaparib alone, or chemotherapy in platinum-resistant or primary platinum – refractory ovarian cancer: NRG-GY005. *J Clin Oncol* 2024;42(36):4305-16. DOI: 10.1200/JCO.24.00683
 53. Maiorano BA, Lorusso D, Maiorano MFP, et al. The interplay between PARP inhibitors and immunotherapy in ovarian cancer: The rationale behind a new combination therapy. *Int J Mol Sci* 2022;23:3871. DOI: 10.3390/ijms23073871
 54. Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib and pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2019;5(8):1141-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1048
 55. Freyer G, Floquet A, Tredan O, et al. Bevacizumab, olaparib, and durvalumab in patients with relapsed ovarian cancer: a phase II clinical trial from the GINECO group. *Nat Commun* 2024;15(1):1985. DOI: 10.1038/s41467-024-45974-w
 56. García-Martínez E, Redondo A, Piulats JM, et al. Are antiangiogenics a Good “partner” for immunotherapy in ovarian cancer? *Angiogenesis* 2020;23(4):543-57. DOI: 10.1007/s10456-020-09734-w
 57. Drew Y, Kim JW, Penson RT, et al. Olaparib plus durvalumab, with or without bevacizumab, as treatment in PARP inhibitor -naïve platinum sensitive relapsed ovarian cancer: A phase II multi-cohort study. *Clin Cancer Res* 2024;30(1):50-62. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-2249
 58. González-Martín A, Rubio MJ, Heitz F, et al. Atezolizumab combined with platinum and maintenance niraparib for recurrent ovarian cancer with a platinum-free interval > 6 months: ENGOT -OV41/GEICO 69-O/ANITA phase III trial. *J Clin Oncol* 2024;42:4294-4304. DOI: 10.1200/JCO.24.00668
 59. Fumet JD, Limagne E, Thibaudin M, et al. Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by durvalumab and tremelimumab combined with olaparib in patients with solid cancers and carriers of homologous recombination repair genes mutation in response or stable after olaparib treatment. *BMC Cancer* 2020; 20(1):748. DOI: 10.1186/s12885-020-07253-x
 60. Westin SN, Kurnit KC, Fellman B, et al. SOLAR: Phase Ib dose expansion of selumetinib (MEK Inhibitor) and OLaparib (PARP Inhibitor) combination in solid tumors with RAS pathway alterations and in

- PARP inhibitor-resistant ovarian cancer (abstract). *Gynecol Oncol* 2023;176(Suppl.1):S33. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.06.511
61. Mutch D, Voulgari A, Chen X, et al. Primary results and characterization of patients with exceptional outcomes in a phase 1b study combining PARP and MEK inhibition, with or without anti-PD-L1, for BRCA wild-type, platinum sensitive, recurrent ovarian cancer. *Cancer* 2024;130(11):1940-51. DOI: 10.1002/cncr.35222
 62. Wethington SL, Shah PD, Martin L, et al. Combination ATR (cerasertib) and PARP (olaparib) Inhibitor (CAPRI) Trial in Acquired PARP Inhibitor-Resistant Homologous Recombination-Deficient Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(15):2800-7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2444
 63. Illuzzi G, Staniszewska AD, Gill SJ, et al. Preclinical characterization of AZD5305, a next-generation, highly selective PARP1 inhibitor and trapper. *Clin Cancer Res* 2022;28(21):4724-36. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0301
 64. Yap TA, Schram AM, Balmaña J, et al. PETRA: first-in-human phase 1/2a trial of the first-in-class next-generation poly(ADP-ribose) polymerase-1 selective inhibitor (PARP1i) saraparib (AZD5305) in patients (pts) with advanced solid tumors with BRCA1/2, PALB2 or RAD51C/D mutations. Presented at: 2024 AACR Annual Meeting; April 5-10, 2024; San Diego, CA. Abstract CT014.
 65. Allarity Therapeutics' stenoparib shows clear clinical benefit and achieves significant milestone with early conclusion of phase 2 trial in advanced ovarian cancer. News release. Allarity Therapeutics, Inc. May 2, 2024. Accessed May 3, 2024.
 66. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244-50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2728
 67. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
 68. Colombo N, Bradley W, Moore K, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: subgroup analysis by risk in the phase III SOLO1 study. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(Suppl.4):A76. DOI: 10.26226/morressier.5fa3ee5d55b1fd4cc4dd93f5
 69. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00531-3
 70. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall survival with maintenance olaparib at 7 years of follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(3):609-17. DOI: 10.1200/JCO.22.01549
 71. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83. DOI: 10.1056/NEJMoa1104390
 72. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799
 73. AstraZeneca: LYNPARZA (Olaparib) Tablets, for Oral Use: Prescribing Information.
 74. Mirza MR, Avall-Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Combination of niraparib and bevacizumab versus niraparib alone as treatment of recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized controlled chemotherapy-free study-NSGOAVANOVA2/ENGOT-OV24. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl:5505):abstract. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5505
 75. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1207-14. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70391-2
 76. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019;30:551-7. DOI: 10.1093/annonc/mdz018
 77. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, 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
 78. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023;34(8):681-92. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.05.005
 79. Ministerio de Sanidad. Profesionales de la Salud. Buscador situación financiación medicamentos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=721827>
 80. Harter P, Trillsch F, Okamoto A, et al. Durvalumab with Paclitaxel /carboplatin (PC) and bevacizumab (bev), followed by maintenance durvalumab, bev, and Olaparib in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) without a tumor BRCA1/2 mutation (non-tBRCAm): Results from the randomized, placebo (pbo)-controlled phase III DUO-O trial. *J Clin Oncol* 2023;41:17;LBA5506. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA5506
 81. Trillsch F, Okamoto A, Kim J, et al. Durvalumab (D)+carboplatin/paclitaxel (CP)+bevacizumab (B) followed by D, B+Olaparib (O) maintenance (mtx) for newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) without a tumour BRCA1/BRCA 2 mutation (non-tBRCAm): Updated results from DUO-O. *Ann Oncol* 2024;9(Suppl.5). DOI: 10.1016/esmoop/esmoop10350
 82. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, 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;40(34):3952-64. DOI: 10.1200/JCO.22.01003
 83. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962
 84. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomized phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2023;189:112908. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.04.024
 85. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT -OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol* 2024;35(11):981-92. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2241
 86. Ministerio de Sanidad. Profesionales de la Salud. Buscador situación financiación medicamentos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=720556>
 87. Li N, Zhu J, Yin R, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME study): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2022;166(Suppl.1):5. DOI: 10.1016/S0090-8258(22)01298-7
 88. Graybill W, Mirza M, González-Martín A, et al. Efficacy on individualized starting dose (ISD) and fixed starting dose (FSD) of niraparib per investigator-assessment (IA) in newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(Suppl.3):10. DOI: 10.1136/ijgc-2020-IGCS13
 89. Hardesty MM, Krivak TC, Wright GS, et al. OVARIO phase II trial of combination niraparib plus bevacizumab maintenance therapy in advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab. *Gynecol Oncol* 2022;166(2):219-29. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.05.020
 90. Ministerio de Sanidad. Profesionales de la Salud. Buscador situación financiación medicamentos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=725340>