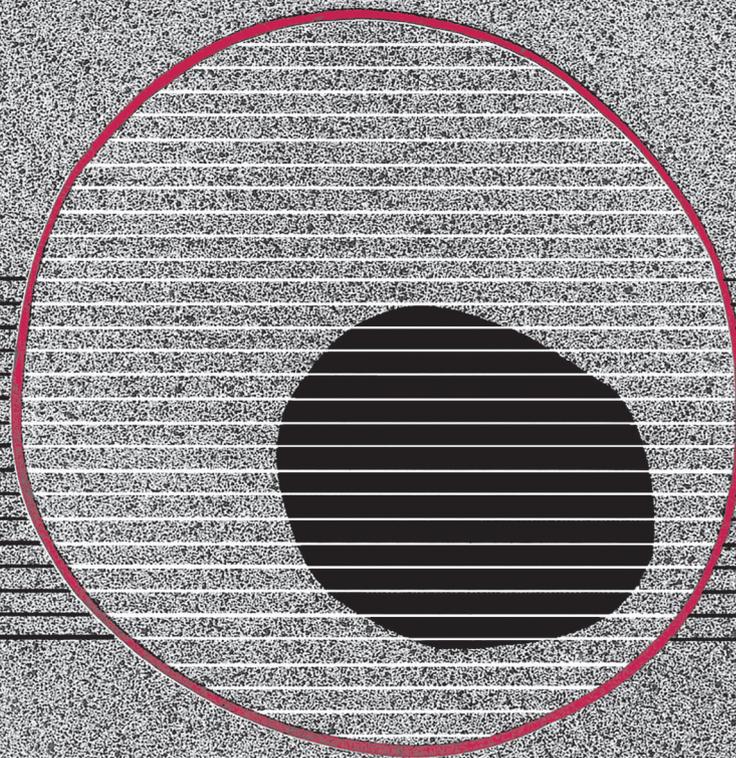


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE OVARIO (II)

VOL. 30, NÚM. 6, 2016



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 30

NÚM. 6

Cirugía del cáncer epitelial de ovario P. Coronado Martín, M. Fasero Laiz	267
Cáncer epitelial de ovario: recaída platino-sensible I. Teruel, M. Romeo	280
Cáncer de ovario. Enfermedad platino resistente M. Oré Arce, I. Romero, A. Poveda	289
Papel de los inhibidores de la PARP en cáncer de ovario A. Casado, N. Vidal, A. Manzano	298
Quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario A. Santaballa Bertrán, C. Salvador Coloma	311
Nuevas dianas terapéuticas en cáncer epitelial de ovario P. Espinosa, C. Pernaut, L. Manso	318

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 30

No. 6

Surgical management of the epithelial ovarian cancer P. Coronado Martín, M. Fasero Laiz	267
Epithelial ovarian cancer: the platinum sensitive relapse I. Teruel, M. Romeo	280
Ovarian cancer. Platinum-resistant disease M. Oré Arce, I. Romero, A. Poveda	289
Role of PARP inhibitors in ovarian cancer A. Casado, N. Vidal, A. Manzano	298
Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer A. Santaballa Bertrán, C. Salvador Coloma	311
New targeted therapies for epithelial ovarian cancer P. Espinosa, C. Pernaut, L. Manso	318

Cirugía del cáncer epitelial de ovario

P. CORONADO MARTÍN¹, M. FASERO LAIZ²

¹Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Salud de la Mujer del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

²Universidad Francisco Vitoria de Madrid. Hospital Sanitas la Zarzuela. Madrid

RESUMEN

La cirugía es, junto a la quimioterapia, el pilar básico del tratamiento del cáncer de ovario. Su misión es reseca la máxima masa tumoral posible y estadificar al mismo tiempo la extensión de la enfermedad. Existen varios tipos de cirugías según el momento y la misión por la que se realiza: cirugía de citorreducción primaria (cirugía como primer tratamiento y finalidad de resección completa de la enfermedad), secundaria (por persistencia o recidiva de la enfermedad tras un tratamiento primario con cirugía y quimioterapia), de intervalo (tras quimioterapia neoadyuvante como primer tratamiento y completando los ciclos restantes tras ella) y conservadora (de la fertilidad, para mujeres con deseos genésicos y enfermedad inicial). En todos los casos, se ha considerado que una cirugía es adecuada si consigue reseca toda la masa tumoral visible (completa) o que solo deja una enfermedad residual menor a 1 cm (óptima). La supervivencia de la paciente se reduce significativamente en los casos en que lo anterior no se cumple (cirugía subóptima). La cirugía se ha considerado como el tratamiento primario e indiscutible del cáncer de ovario. Sin embargo, la entrada de la quimioterapia como tratamiento primario (neoadyuvante) seguida de cirugía e intervalo en los casos de enfermedad avanzada (estadios IIIc-IV) ha levantado muchas expectativas y estudios recientes la avalan como tratamiento primario de elección si no se puede conseguir una citorreducción óptima, ya que presenta una menor morbilidad con similares resultados en cuanto a la supervivencia.

La aparición de nuevas tecnologías y la tendencia a cirugías mínimamente invasivas que dan paso a la asistencia robótica abren una expectativa de tratamiento prometedor en esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. Manejo quirúrgico. Quimioterapia neoadyuvante. Cirugía robótica. Estadificación. Citorreducción.

INTRODUCCIÓN

La cirugía junto a la quimioterapia se han situado como el tratamiento de elección del cáncer epitelial de

ABSTRACT

Surgery and chemotherapy are the mainstay of treatment of ovarian cancer. Its mission is to remove the tumor mass as much as possible, and stage the extent of disease at time. There are several types of surgery depending the time and the mission for which it is performed: primary debulking surgery (surgery as first treatment and purpose of complete resection of the disease), secondary (for persistence or recurrence of the disease, after a primary treatment with surgery and chemotherapy), interval (after neoadjuvant chemotherapy as first treatment, and followed by the remaining chemotherapy cycles), and fertility sparing (for women with full reproductive desires and initial disease). In all cases, it has been considered adequate if surgery achieves remove all visible tumor mass (complete surgery) or when only leaves less than 1 cm of residual disease (optimal surgery). The survival of the patients is significantly reduced in cases where the above is not met (suboptimal surgery). Surgery is considered the primary and indisputable treatment of ovarian cancer. However, the entry of chemotherapy as primary treatment (neoadjuvant chemotherapy), followed by interval surgery, in cases of advanced disease (stages IIIc-IV) has raised many expectations. Indeed, recent studies endorse it as the primary treatment of choice in case of impossibility achieve an optimal citoreduction, because it has a lower morbidity with similar results in terms of survival.

The emergence of new technologies and the trend towards minimally invasive surgeries that lead to robotic assistance, open an expectation of promising treatment for this disease.

KEY WORDS: Ovarian cancer. Surgical management. Neoadjuvant chemotherapy. Robotic surgery. Staging. Citoreduction.

ovario (CEO). Hoy en día, el CEO no está considerado como una sola enfermedad, de hecho puede considerarse que hay al menos cinco subtipos histológicos diferentes que tienen diferentes factores de riesgo identificables,

órigenes celulares, alteraciones moleculares, características clínicas y tratamientos (1,2). En todos los casos, la cirugía ocupa un lugar indiscutible como primera intención terapéutica, sobre todo en las etapas iniciales. Sin embargo, en los tumores en estadios avanzados con diseminación peritoneal, aunque la cirugía sigue siendo de primera intención, la corriente actual está situando a la quimioterapia un lugar preferente como terapia neoadyuvante, con el fin de obtener un mayor beneficio de la cirugía y una menor morbilidad a la paciente.

No todos los cirujanos son subsidiarios de realizar una correcta cirugía en el CEO. La superespecialización en ginecología oncológica es trascendental para lograr un conocimiento adecuado de la biología del tumor y de este tipo de terapia, y así mejorar el pronóstico de las pacientes. Pero además de esto, el cirujano gineco-oncólogo debe estar junto al oncólogo médico para lograr un tratamiento óptimo y efectivo para el CEO.

Ante el diagnóstico de sospecha de una masa anexial tras la presencia de síntomas (por lo general, vagos) o por el hallazgo casual de la misma en una exploración (por lo general, ecográfica), la actitud clínica debe enfocarse siempre desde la vertiente oncológica, aunque el resultado final de esta masa sea benigno.

La cirugía del CEO tiene un papel más allá de la citoreducción tumoral, ya que es necesaria para hacer una correcta estadificación de la enfermedad y su adecuada ejecución tiene, además, proyección pronóstica (2). Aunque, es incuestionable que la estadificación correcta de la paciente con CEO es postquirúrgica, se debe realizar una serie protocolizada de exploraciones previas a la intervención para valorar lo más certeramente posible el grado de extensión de la enfermedad. De ello se derivará la mejor actitud a tomar para conseguir el máximo beneficio de la terapia.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Antes de comenzar a valorar los tipos de cirugía posibles en el CEO, es recomendable realizar una serie de preparativos y estudios previos destinados a lograr una intervención eficaz y con los mínimos riesgos a la paciente, e incluso valorar si es subsidiaria de una cirugía de inicio con buena citoreducción, o bien, si esta no va a ser posible.

En primer lugar, como todo acto médico debe realizarse una correcta anamnesis en busca de factores de riesgo y comorbilidades que puedan alterar la elección del tratamiento.

En cuanto al diagnóstico diferencial de las masas anexiales, la *ecografía transvaginal con doppler* es la técnica de imagen recomendada. Actualmente se recomienda la utilización de los criterios de riesgo que ha desarrollado el grupo "International Ovarian Tumor Analysis" (IOTA), en el que se exponen las reglas simples y los

modelos matemáticos basados en la regresión logística (RL 1 y 2), que son muy fáciles de usar en la práctica clínica para estimar el riesgo de malignidad de las masas ováricas (3). Estos modelos usan criterios objetivos y reproducibles basados en la morfología ecográfica de las lesiones anexiales y han sido validados de forma prospectiva, demostrando ser bastante fiables y cercanas a la evaluación subjetiva de un ecografista experto. La ventaja de estos modelos es que son fiables incluso en las manos de usuarios con diferentes niveles de experiencia en ultrasonidos. Recientemente, se ha incluido el modelo ADNEX que integra la descripción de los hallazgos morfológicos ecográficos junto con la determinación de CA125 para el cálculo del riesgo de malignidad de las masas ováricas. Este es el primer modelo predictivo multiclase, capaz de diferenciar entre cuatro subgrupos de tumores malignos *-borderline*, CEO en estadios iniciales (estadio I), en estadios avanzados (II-IV) y metastásicos- (4). El uso de ADNEX tiene el potencial de mejorar las decisiones relacionadas con el manejo terapéutico y triaje de las masas ováricas, y con el fin de reducir la morbilidad y la mortalidad asociada con la patología anexial.

El uso de *marcadores tumorales* es recomendable ante la sospecha de malignidad. Se recomienda solicitar el CA125 y, en mujeres menores de 30 años, añadir alfa-fetoproteína y beta-HCG para descartar tumores germinales, ya que en estas mujeres predominan los tumores de estirpe germinal. Aunque hay que recordar que la mayoría de los tumores en este grupo de edad son benignos. El antígeno CA125 se encuentra elevado en la mayoría de los CEO no mucinosos (5). Los niveles séricos patológicos se consideran superiores a 35 UI/ml en postmenopáusicas y superiores a 65 UI/ml en la premenopausia (6,7). Su concentración en suero se incrementa progresivamente con el aumento y diseminación del tumor, siendo casi una constante en casos de diseminación tumoral y por tanto un predictor para estimar el volumen tumoral.

Se pueden detectar niveles séricos elevados de CA125 en el 50% de las pacientes con CEO en estadio I y en el 80-90% de los estadios III-IV. En estadios iniciales la sensibilidad es baja, puesto que puede resultar elevado en procesos benignos (como endometriosis) y otros cánceres, como endometrio, cérvix o incluso pulmón. Un estudio colaborativo americano que analiza el cribado de los cánceres de próstata, pulmón, colon y ovario (estudio PLCO) y otro inglés sobre el cribado de CEO (estudio UKCTOCS) han denostado que el cribado multimodal del CEO con ecografía transvaginal y determinación de CA125 no tiene un claro impacto en la mejora de la mortalidad global (8,9).

Otro marcador que puede ser útil en el diagnóstico del CEO es la glicoproteína 4 del epidídimo humano, denominada HE4, así como el algoritmo ROMA (algoritmo del riesgo de malignidad ovárica que combina los valores

de CA125 y HE4 asociado al estatus menopáusico). El HE4 es más sensible y específico que el CA125 en la detección de CEO (10). Un reciente metaanálisis que analiza diversos estudios con los marcadores aislados y en conjunto refleja que el algoritmo ROMA tiene una sensibilidad más alta y el HE4 una mayor especificidad cuando se comparan las tres pruebas, pero CA125 y ROMA son más adecuados para el diagnóstico de CEO en la población posmenopáusica (11). No obstante, ninguna de estas determinaciones de forma aislada se ha demostrado que mejore el rendimiento diagnóstico de un ecografista experimentado.

La elevación del antígeno carcino-embriionario (CEA) y/o del CA 19,9 puede orientar hacia un tumor epitelial de estirpe mucinosa, y con ello implica que debe hacerse diagnóstico diferencial entre tumor ovárico primario y metástasis de adenocarcinomas gastrointestinales.

ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA

La estadificación prequirúrgica consiste en determinar la extensión de la afectación del tumor mediante una serie de técnicas no quirúrgicas. Se trata de identificar si existe o no afectación de la cavidad abdominal, así como extraabdominal y a distancia, explorando sobre todo los órganos en donde se hace más frecuente la metastatización del tumor: hígado y pulmón (12). Con el avance de la tecnología y los conocimientos científicos estas técnicas son cada vez más precisas y fiables, siendo el grado de correlación entre ellas y el verdadero estadio tumoral tras la cirugía bastante buenos.

La estadificación preoperatoria se realizará inicialmente mediante la elaboración de una correcta historia clínica en la que se recojan los síntomas y signos aportados por la paciente. En el CEO con frecuencia escasean o son anodinos, siendo común su aparición en etapas avanzadas de la enfermedad. Se ha referido que las metrorragias, el dolor abdominal, las náuseas o la astenia son síntomas mucho más comunes entre las mujeres que padecen CEO (13). Se deberá hacer un examen completo pélvico y abdominal con valoración de masas y ascitis, un examen torácico en busca de derrame pleural y nódulos pulmonares.

Los marcadores séricos de utilidad clínica reconocida en el diagnóstico de extensión del CEO son el CA125, el HE4 y el algoritmo ROMA. Existe una buena correlación de los valores en suero de CA125, HE4 y ROMA con el estadio de la FIGO y un pronóstico más adverso de la enfermedad (10,14,15), siendo ROMA el que mejor predice la diseminación peritoneal (16). Además, se ha visto que valores del ROMA por encima del tercer tercil pueden tener una significación de mal pronóstico (17).

Los métodos de diagnóstico por imagen como la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM) irán dirigidos sobre todo a valorar la extensión

del tumor a la cavidad peritoneal, ganglios linfáticos o a distancia. Aunque la ecografía puede determinar la extensión tumoral, sus bondades en este campo son más limitadas frente las otras técnicas. El PET-TAC tiene una eficacia limitada en comparación con la RM y el TC (18). Estas técnicas de imagen resultan especialmente útiles en caso de que se presente la enfermedad en un estadio supuestamente avanzado, puesto que permiten valorar la extensión de la enfermedad e incluso pueden resultar de gran ayuda en la evaluación inicial de la resecabilidad quirúrgica del tumor (19). Una de las técnicas que actualmente se está promulgando para evaluar la resecabilidad de un tumor de ovario en fase avanzada es la laparoscopia. Esta técnica se comentará más abajo.

PREPARACIÓN PREOPERATORIA

Una vez diagnosticado y realizado el estudio preoperatorio de extensión, se debe preparar a la paciente para la cirugía. En términos generales las pautas recomendadas son el uso de antibioterapia profiláctica con antibióticos de amplio espectro como las penicilinas o cefalosporinas y una profilaxis antitrombótica que se realizará con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y compresión de los miembros inferiores (a ser posible con medios neumáticos). El inicio del tratamiento con HBPM se realizará 12 h antes de la intervención y se mantendrá al menos 7 días. Estudios recientes recomiendan el uso de este tratamiento durante un total de 28 días para hacerlo más eficaz (20), aunque esto no se ha comprobado en un estudio aleatorizado realizado en nuestro centro (21). La preparación intestinal anterógrada con soluciones evacuantes no se recomienda en la actualidad. Sí es recomendable vaciar la ampolla rectal mediante enemas de limpieza para favorecer una posible resección del recto-sigma. En casos en los que el estudio de extensión refleje una posibilidad de afectación del trayecto ureteral o que sugieran un acto quirúrgico dificultoso estaría aconsejado el uso de cistoscopia seguido de cateterización ureteral previo a la cirugía. Con esta medida se puede reconocer correctamente el trayecto del uréter y así prevenir sus posibles lesiones.

ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

La aproximación quirúrgica tiene un papel diagnóstico primario mediante la evaluación de las características morfológicas macroscópicas de la tumoración, identificando los signos de alta sospecha de malignidad y la extensión de la enfermedad.

La laparoscopia como estimación de la resecabilidad tumoral es útil para descartar posibles falsos positivos en

la evaluación prequirúrgica, evitando así abordajes laparotómicos más agresivos. Además, permite realizar una biopsia diagnóstica y una evaluación de la resecabilidad quirúrgica del tumor. El objetivo de esta técnica es saber si la enfermedad es resecable con garantías quirúrgicas y oncológicas, con el objetivo de obtener una citorreducción completa (enfermedad residual igual a 0 o R0). Existen unos criterios de resecabilidad laparoscópicos definidos por Fagotti y cols. (22). Estos criterios están recogidos en la tabla I. Una puntuación superior o igual a 8 representa una práctica imposibilidad de conseguir una citorreducción óptima. Esta escora se ha validado externamente y se ha demostrado eficaz en centros con ginecólogos oncólogos en formación (23).

Recientemente se ha evaluado la laparoscopia junto a otros parámetros para predecir complicaciones perioperatorias en los casos de cirugía citorreductora primaria de CEO avanzado. Se ha determinado que el mal estado del paciente, la presencia de ascitis > 500 ml, un valor del CA125 > 1000 UI/L y una escora de Fagotti ≥ 8 indican una tasa elevada de complicaciones si se opta por cirugía primaria de máximo esfuerzo (24) (Fig. 1).

TABLA I
ESCORE LAPAROSCÓPICO DE FAGOTTI EN LA
EVALUACIÓN DE LA CITORREDUCCIÓN EN LA CIRUGÍA
DEL CÁNCER DE OVARIO

Localización del tumor	Escore
Masa ovárica uni o bilateral	0
Gotieras parietocólicas	2
Carcinomatosis peritoneal	2
Carcinomatosis diafragmática	2
Retracción del mesenterio	2
Infiltración del intestino	2
Infiltración del estómago	2
Metástasis hepáticas	2

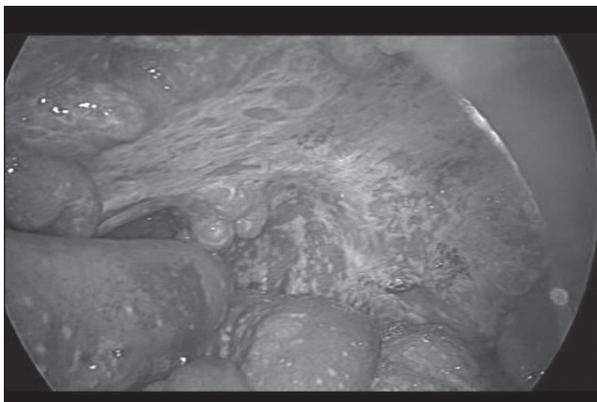


Fig. 1. Exploración laparoscópica en un carcinoma de ovario avanzado con una escora de Fagotti > 8.

PASOS EN LA ESTADIFICACIÓN

Actualmente la exploración quirúrgica es el método que se considera más apropiado para la estadificación, y por ello es de elección. El diagnóstico de los estadios iniciales solo es posible tras la exclusión de metástasis abdominales y/o retroperitoneales mediante una exploración quirúrgica extensa y rigurosa. La metodología de esta inspección quirúrgica se basa en las vías naturales de diseminación y extensión del cáncer epitelial de ovario, ha sido recomendada por la “European Guidelines for Staging of Ovarian Cancer” del grupo ginecológico de la EORTC (25), la FIGO (26) y la SEGO (27), y debe incluir los pasos y procedimientos descritos en la tabla II.

En pacientes con deseo reproductivo, estadio FIGO IA/IB y bajo grado histológico (en particular carcinomas endometrioides GI y mucinosos *borderline* o carcinomas GI-II) es aceptable practicar una estadificación completa preservando útero y/o ovario contralateral con finalidad reproductiva posterior.

En el caso de tumores de bajo potencial de malignidad o *borderline*, la estadificación puede obviar la linfadenectomía, ya que la diseminación ganglionar es baja y la supervivencia es muy buena a pesar de que exista afectación de los mismos. Además, no existe ningún tratamiento adyuvante adecuado para estos tumores (28,29).

En los casos de enfermedad avanzada con diseminación peritoneal evidente (estadios FIGO (IIIc-IV) no es imprescindible la linfadenectomía para estadificar, ya que una afectación peritoneal > 2 cm es un estadio IIIc, independientemente del resultado del estado de los ganglios linfáticos (26). Además, se ha demostrado que únicamente sería recomendable extirpar aquellos ganglios que están macroscópicamente afectados, ya que hacerlo de forma sistemática no mejora la supervivencia de las mujeres con este tumor y aumenta la morbilidad (30). De esta forma, los ganglios afectados macroscópicamente solo se extirparían como parte de la demasificación que implica una cirugía de citorreducción de máximo esfuerzo.

TIPOS DE CIRUGÍA EN EL CÁNCER DE OVARIO

Los tipos de cirugías considerados en la actualidad para el cáncer de ovario se exponen en la tabla III.

CIRUGÍA DE CITORREDUCCIÓN PRIMARIA

Se denomina cirugía citorreductora o cirugía de *debulking* a la que tiene por objetivo reseca la mayor cantidad de tumor posible y con intención curativa. Está considerada como uno de los gestos más relevantes en el tratamiento inicial del CEO, ya que, junto a la quimiosensibilidad del tumor, es el factor pronóstico inde-

TABLA II
PASOS OBLIGATORIOS EN LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO

– Abordaje quirúrgico amplio: laparotomía (opción preferente)/laparoscopia (opción aceptable)
– Cuidadosa inspección intraabdominal y palpación de todas las superficies peritoneales y mesentéricas: hígado, estómago, vesícula, bazo y riñones
– Lavado peritoneal para evaluación citológica, preferiblemente por compartimentos anatómicos
– Omentectomía
– Apendicectomía (ante sospecha o confirmación de tumor mucinoso)
– Histerectomía total*
– Anexectomía bilateral*
– Biopsias peritoneales de zonas sospechosas o aleatorias en su defecto (peritoneo vesical, fondo de saco, ambos parietocólicos, fosa ovárica del lado afecto y cúpula diafragmática)
– Liberación y biopsias de adherencias adyacentes al tumor primario
– Biopsia de cualquier lesión sospechosa
– Linfadenectomía pélvica y paraaórtica, a lo largo de vasos iliacos, aorta y cava entre arteria mesentérica inferior y vena renal izquierda

*Valorar conservación si hay deseos genésicos de la paciente.

TABLA III
TIPOS DE CIRUGÍA PARA EL CÁNCER DE OVARIO

<i>Citorreducción primaria</i>	Tiene como objetivo reseca la mayor masa tumoral posible antes del inicio de cualquier otro tratamiento
<i>Cirugía secundaria</i>	Cuando se realiza un tiempo después de haber completado el tratamiento primario (cirugía inicial y/o quimioterapia). 1. <i>Second-look</i> : en pacientes clínicamente libres de enfermedad tras haber completado su tratamiento primario inicial (no indicada salvo en ensayos clínicos) 2. <i>Citorreducción secundaria</i> : rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada o persistente
<i>Cirugía de intervalo</i>	Pacientes a los que de manera electiva se decide inicialmente tratar con quimioterapia neoadyuvante y citorreducción de intervalo como tratamiento primario en protocolo preestablecido
<i>Cirugía conservadora de la fertilidad</i>	Realizada en los casos en que la paciente tenga deseos genésicos. Solo indicada en estadios Ia/Ib G1-2

pendiente más importante asociado a la supervivencia (31). La respuesta a la quimioterapia y la supervivencia están directamente relacionadas con la enfermedad residual tras cirugía. De ahí la necesidad de insistir en que se efectúe el máximo esfuerzo quirúrgico para obtener una citorreducción primaria óptima, o aún mejor, completa. Según la cantidad de enfermedad residual tras esta primera citorreducción, la cirugía se clasificará en cirugía completa, óptima o subóptima (Tabla IV). Como se puede observar en la figura 2 y a partir de los datos de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Clínico San Carlos, el tipo de cirugía influye de forma significativa en la supervivencia global de las pacientes, siendo claramente menor en los casos de cirugía subóptima.

La extensión de la enfermedad y las características de cada paciente pueden influir y limitar el resultado citoreductor deseado. Uno de los inconvenientes de esta

cirugía es su alta morbilidad, debido a que requiere la extirpación, si es necesario, de aquellos órganos que estén afectados por el tumor. Así, en casos avanzados, es frecuente realizar resecciones intestinales, esplenectomías, cistectomías, hepatectomías, etc. En ocasiones, la citorreducción óptima es imposible, no consiguiéndose por ello un beneficio pronóstico para la paciente a pesar de que se le ha infligido un daño importante. En la actualidad, la tasa de citorreducciones óptimas en estadios IIIc-IV gira en torno al 50%, aunque esto varía de unas instituciones a otras y de unos pacientes a otros, habiéndose descrito como recomendable alcanzar citorreducciones $\geq 75\%$ (32), aunque pocos centros lo consiguen. A pesar de la recomendación de realizar un esfuerzo quirúrgico máximo, la mayoría de los países y centros presentan unos altos índices de cirugías citoreductoras subóptimas, lo cual orienta hacia una necesaria especialización en el tra-

TABLA IV
TIPOS DE CITORREDUCCIÓN EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE OVARIO

<i>Completa</i>	Sin evidencia macroscópica de tumor residual tras cirugía
<i>Óptima</i>	Lesión de mayor tamaño al finalizar la cirugía < 1 cm
<i>Subóptima</i>	Lesión de mayor tamaño al finalizar la cirugía ≥ 1 cm

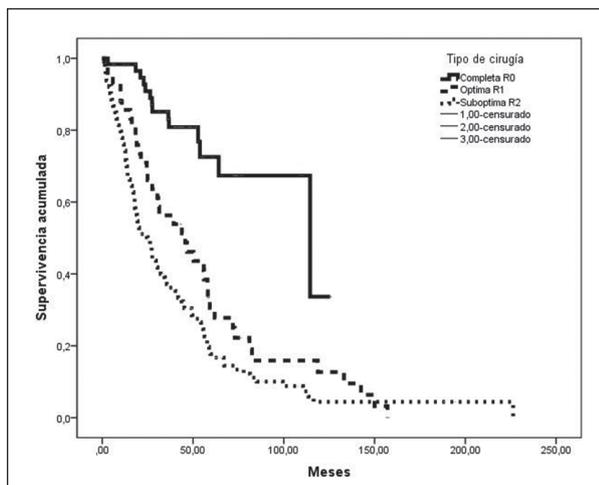


Fig. 2. Supervivencia global según el tipo de cirugía realizado. Datos de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.



Fig. 3. CEO etapa IIIc-IV tras quimioterapia neoadyuvante. Afectación masiva de la cavidad sin poderse identificar claramente las estructuras abdominales. De arriba abajo se encuentran el estómago, el colon transverso y el delgado.

tamiento del CEO. Son numerosas las opiniones que definen el CEO como un tumor de tratamiento con resultados “equipo-dependientes”. De esta forma, y para mejorar la tasa de cirugías óptimas, se ha planteado la posibilidad de un tratamiento quimioterápico neoadyuvante previo cuando se sospecha que la citorreducción será subóptima (33,34). No obstante, a veces esta citorreducción óptima no puede conseguirse durante la cirugía de intervalo a pesar de la quimioterapia previa (Fig. 3).

Muchas veces se inicia una cirugía de estadificación primaria y el tumor no puede ser operado; por tanto, ya se ha infligido una importante morbilidad a la paciente. Por ello, se necesitan identificar factores preoperatorios predictivos de esta irresecabilidad y así evitar una cirugía innecesaria. En este sentido, y como se ha comentado anteriormente, la laparoscopia juega un importante papel a la hora de estudiar los casos de CEO avanzado con sospecha de irresecabilidad. Hasta el momento, los factores predictores preoperatorios asociados a una posible cirugía subóptima y que obligarían a plantear otra estrategia en vez de intentar una cirugía primaria, como referir a la paciente a quimioterapia neoadyuvante están expuestos en la tabla V (22,35-42). La inclusión de la RM con difusión permitiría evidenciar mejor los tumores y así hacer una mayor aproximación preoperatoria a los casos potencialmente resecables (43).

En ausencia de estos criterios de enfermedad irresecable, las posibilidades de realizar una cirugía primaria citorreductora óptima pueden llegar hasta el 80%.

Para valorar la morbilidad operatoria se ha creado el índice de complejidad quirúrgica, el cual está basado en la complejidad y el número de procedimientos realizados a la paciente (44) (Tabla VI). Este índice se ha asociado con la morbilidad postoperatoria, pero no con la mortalidad en el CEO avanzado (III-IV). Además, este índice de complejidad quirúrgica se ha visto útil en la valoración de la calidad quirúrgica (45).

Una vez realizada la cirugía de citorreducción, si existe enfermedad residual tras la cirugía debería registrarse la localización y volumen de la misma para poder hacer un seguimiento y evolución de la misma. Para ello es recomendable el “Peritoneal Cancer Index”, que permite localizar correctamente la enfermedad residual y medir el volumen de enfermedad no resecada (Fig. 4).

CIRUGÍA DE CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA

Por definición, es la cirugía realizada tras un primer esfuerzo terapéutico que no ha sido eficaz. En este apartado se integran dos tipos de cirugías de citorreducción de forma conceptual: por recidiva y por persistencia de la enfermedad.

TABLA V

CRITERIOS PREOPERATORIOS QUE PREDICEN LA IRRESECABILIDAD Y CONSEGUIR UNA CITORREDUCCIÓN COMPLETA

- Ascitis importante (volumen estimado > 1000 cc)
- CA125 > 400 U/ml
- Infiltración conjunta de la curvatura mayor del estómago, colon transverso y bazo evidenciado en TAC o RMN
- Enfermedad diafragmática extensa con implantes > a 2 cm
- Metástasis múltiples del parénquima hepático
- Carcinomatosis con afectación del mesenterio
- Compromiso a nivel del pedículo hepático
- Adenopatías por encima de las venas renales
- Si se prevé realizar 2 o más resecciones de intestino o resección intestinal más esplenopancreatectomía
- Índice laparoscópico de Fagotti ≥ 8

TABLA VI

ÍNDICE DE COMPLEJIDAD QUIRÚRGICA EN EL CÁNCER DE OVARIO

<i>Procedimiento</i>	<i>Puntos</i>
HT+DA	1
Omentectomía	1
Linfadenectomía pélvica	1
Linfadenectomía paraaórtica	1
Peritonectomía pélvica	1
Peritonectomía abdominal	1
Rectosigmoidectomía T-T anastomosis	3
Resección amplia de colon	2
Resección diafragmática/ <i>stripping</i>	2
Esplenectomía	2
Resección hepática	2
Resección de delgado	1

Modificado de Aletti y cols. Índice ≤ 3 baja complejidad; 4-7 complejidad intermedia y ≥ 8 alta complejidad.

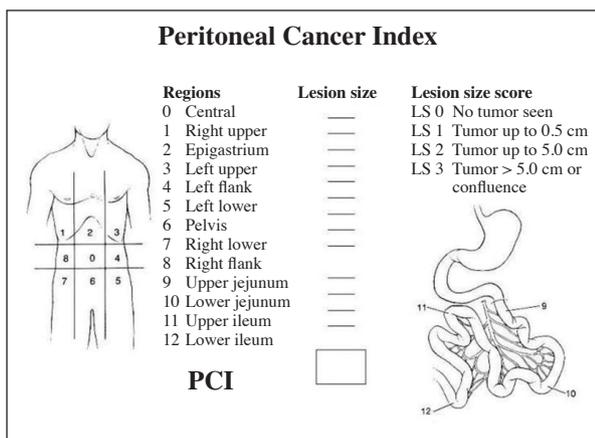


Fig. 4. Peritoneal Cancer Index. Índice de diseminación peritoneal de los tumores de ovario. El índice final es la suma del tamaño de todas las lesiones residuales.

En la actualidad, el lugar de la citorreducción secundaria no está bien establecido, y probablemente, alguno de los beneficios que le son atribuidos se deba a la selección de pacientes de buen pronóstico y a la biología tumoral que permitió realizar una cirugía óptima. Como es de suponer, la citorreducción secundaria solo produce beneficios en la supervivencia cuando se consigue cirugía óptima.

- *Citorreducción tras recidiva.* Es la realizada en una paciente cuya enfermedad ha recidivado después de un periodo libre de enfermedad desde el tratamiento primario. El periodo libre de enfermedad mínimo para recomendar la realización de una citorreducción secundaria es de 6 meses desde la finalización de la quimioterapia, si bien el beneficio es mayor cuanto más largo es este periodo, especialmente si es superior a los 30 meses (46). Se ha demostrado una mejor supervivencia al realizar este tipo de cirugías, con una morbilidad relativamente baja para las pacientes (47). No obstante, existe poca experiencia y los estudios son de bajo tamaño muestral como para recomendar esta práctica de forma rutinaria y en todos los casos de recidiva tumoral. Dos estudios multicéntricos (el GOG 213 americano y el AGO-OVAR DESKTOP III alemán), que aún están en marcha y no concluidos, definirán los resultados e indicaciones del rescate en este grupo de pacientes.
- *Citorreducción tras persistencia o cirugía de rescate.* Es aquella que se realiza tras citorreducción primaria subóptima y después de 3-6 ciclos de quimioterapia de inducción. El concepto de cirugía de rescate surgió en un intento de aprovechar las cirugías de segunda mirada que con frecuencia resultaban positivas, que es lo que en su momento se describió como *second look* terapéutico. Los trabajos publicados se reparten entre los que lo consideran útil y los que no lo consideran como tal. En la actualidad, todos los estudios carecen de significado por el escaso número de pacientes analizadas y por su diseño retrospectivo y heterogéneo.

En principio, la citorreducción de rescate no parece que tenga ventajas significativas sobre la supervivencia, salvo en recidivas tardías y en las que se considera que puede presentar ventajas sobre un tratamiento quimioterápico, único o complementario (47). Sí estaría indicada esta cirugía si tiene fines paliativos, para solucionar una obstrucción intestinal u otra situación que interfiera con la ya escasa calidad de vida de estas pacientes.

CIRUGÍA DE INTERVALO

Se define así a la citorreducción realizada de primera intención tras la administración de quimioterapia neoadyuvante. Es una alternativa a la realización de una cirugía primaria de máximo esfuerzo especialmente en estadios avanzados (IIIc-IV), gran masa tumoral metastásica o pacientes con malas condiciones para soportar una cirugía agresiva de entrada. Esta modalidad quirúrgica no es considerada por muchos grupos, sobre todo americanos y alemanes. Para algunos autores, este tipo de cirugía debería limitarse solo a las pacientes en las que la diseminación del tumor solo permita una biopsia. Sin embargo, hoy en día, la quimioterapia neoadyuvante basada en la combinación de platino-paclitaxel es una alternativa en las pacientes con CEO avanzado (III-IV) no subsidiarias de cirugía óptima. Su validez como alternativa a la citorreducción primaria ha sido soportada con tres ensayos clínicos en fase III de diseño similar, el del grupo EORTC/NCIC europeo (33), el británico/neozelandés CHORUS (48) y el japonés del grupo JCOG (49), que solo ha presentado datos preliminares y se esperan los resultados relacionados con la supervivencia más adelante. Existe un tercer estudio randomizado italiano (SCORPION) de muestra menor (55 pacientes por brazo) realizado en pacientes con alta carga tumoral (índice Fagotti entre 8-12), pero sin resultados de supervivencia (50). En todos estos estudios se compara la cirugía de citorreducción primaria *versus* la cirugía de intervalo tras 3 ciclos de platino-paclitaxel trisemanal y completando los 3 ciclos de quimioterapia restantes tras la misma. En estos estudios la quimioterapia neoadyuvante mejoró significativamente la tasa de citorreducción óptima y la morbilidad perioperatoria, pero no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia. Aunque estos hallazgos sitúan a esta práctica como recomendable, pero no como sustitutiva de la cirugía de citorreducción primaria para muchos grupos oncológicos. En nuestra experiencia, la quimioterapia neoadyuvante ha permitido mayor resecabilidad en los casos de CEO y trompa en estadio IIIC-IV. Además, se ha visto que tras la quimioterapia neoadyuvante, un 30% de las pacientes no presentaba enfermedad residual mayor de 1 cm al realizar la cirugía de intervalo, consiguiéndose de esta forma una cirugía óptima incluso antes de la propia citorreducción. Lo que es más, el 10-15% de las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante

tuvieron una enfermedad residual microscópica e incluso no se encontró ninguna enfermedad, ni macroscópica ni microscópica, en la paciente.

Los grupos en contra de esta práctica en el CEO justifican su rechazo para considerarla como primera opción terapéutica y en el mismo nivel que la citorreducción primaria en base a que las tasas de cirugías óptimas en el grupo de citorreducción primaria eran inferiores al 60% y porque existía alta variabilidad de la calidad quirúrgica en los diferentes grupos integrantes. Una reciente revisión de la Cochrane expone que no hay pruebas concluyentes para determinar si la cirugía de intervalo entre los ciclos de quimioterapia podría mejorar o disminuir las tasas de supervivencia de las mujeres con CEO avanzado, en comparación con el tratamiento convencional de cirugía primaria seguida de quimioterapia adyuvante. La cirugía de intervalo parece beneficiar solo a las mujeres cuya cirugía primaria no fue realizada por oncólogos ginecológicos o fue menos extensa. Los datos sobre la calidad de vida y los eventos adversos no fueron concluyentes (51).

En la actualidad, y en base a la evidencia disponible sobre la quimioterapia neoadyuvante, la Society of Gynecologic Oncology y la American Society of Clinical Oncology (52) recomiendan que todas las mujeres con sospecha o CEO invasivo en estadio IIIC-IV sean evaluadas por un oncólogo ginecológico. Las mujeres con un perfil de riesgo perioperatorio alto o una baja probabilidad de lograr la citorreducción óptima (lo ideal es lograr ninguna enfermedad visible) deben recibir quimioterapia neoadyuvante. Las mujeres aptas para cirugía citorreductora primaria, y con la enfermedad potencialmente resecable, pueden recibir quimioterapia neoadyuvante o cirugía citorreductora primaria. Sin embargo, se prefiere la cirugía citorreductora primaria si hay una alta probabilidad de lograr la citorreducción óptima o mejor completa con una morbilidad aceptable. Antes de iniciar la quimioterapia neoadyuvante, todas las pacientes deben tener la confirmación histológica de CEO, trompas de Falopio o cáncer peritoneal.

CIRUGÍA CONSERVADORA DE LA FERTILIDAD EN EL CÁNCER DE OVARIO

La cirugía conservadora es aquella que respeta las estructuras de los genitales internos femeninos necesarias para cumplir su función reproductiva. Debido a la amplia gama de tratamientos de reproducción asistida, se puede considerar como cirugía conservadora a aquella que preserve el útero aunque se hayan extirpado ambos anejos. En este último caso, la fecundación *in vitro* con óvulo de donante (OVODON) permitiría mantener los deseos genésicos de la mujer. Es obvio decir que este tipo de intervención solo estará indicada en mujeres jóvenes que desean mantener sus deseos genésicos.

Existe acuerdo en recomendar este tipo de cirugía en los casos de carcinoma de ovario de bajo potencial maligno o *borderline* y en carcinomas invasores en estadios Ia/Ib G1-2. En este último caso, esta actitud no debe mermar en la práctica del resto de la estadificación quirúrgica reglada realizando un correcta cirugía de estadificación como se ha expuesto anteriormente (53,54). No estaría indicada la cirugía conservadora en el caso de que el estadio fuera II o superior. Realizar cirugía conservadora en los tipos histológicos células claras, en tumores con citología positiva para malignidad (Ic) y con grado histológico indiferenciado (G3) es motivo actual de controversia (55). En general, se recomienda no realizar cirugía conservadora en los tipos histológicos células claras y carcinosarcomas de ovario, en los que presenten un grado histológico indiferenciado (G3) y en los estadios superiores a Ib. El problema se plantea en los aparente Ia/Ib en los que la citología del lavado peritoneal ha resultado positiva *a posteriori*. En estos casos y a pesar de la controversia podría aceptarse la cirugía conservadora previamente realizada con el consentimiento de la paciente tras la nueva información sobre su enfermedad y plantear la adición de quimioterapia adyuvante asociada a una práctica de preservación de ovocitos o tejido ovárico (como la vitrificación de ovocitos) para realizar posteriormente técnicas de reproducción asistida (56).

PROCEDIMIENTOS DE CIRUGÍA CITORREDUCTORA EN CÁNCER DE OVARIO POR LAPAROSCOPIA/ROBÓTICA

La cirugía laparoscópica o robótica tiene un papel limitado en el CEO. Como se vio anteriormente, la cirugía laparoscópica permite la correcta estadificación del tumor con una mínima morbilidad. Sin embargo, como técnica de citorreducción no existen estudios aleatorizados, solo estudios observacionales, por lo que su práctica clínica aún no puede ser recomendada de forma rutinaria. La introducción de la cirugía laparoscópica se situaría dentro de dos situaciones posibles dependiendo de la estadificación aparente del tumor:

- *Estadios iniciales.* Se ha comprobado que en los estadios I se puede realizar una cirugía de estadificación completa mediante laparoscopia con resultados similares a la cirugía abierta en cuanto a supervivencia (57). La manipulación del tumor deberá hacerse dentro de una bolsa y evitando su ruptura. La extracción se realizará a través del orificio del trocar de 10 mm, pudiéndose fragmentar dentro de la misma para poder extraerlo. No obstante, una reciente revisión de la Cochrane no ha encontrado ninguna evidencia de buena calidad para poder cuantificar los riesgos y beneficios de la laparoscopia en el tratamiento del CEO en estadio temprano como práctica clínica habitual (58).

- *Estadios avanzados.* Como se ha comentado anteriormente, en estos casos la laparoscopia se usa cuando exista la sospecha clínica o de imagen de CEO avanzado irresecable para remitir a la paciente a quimioterapia neoadyuvante. Es recomendable también este procedimiento si solo se precisa una confirmación histológica del tumor (59). Estudios recientes de muestra pequeña han demostrado la seguridad del abordaje laparoscópico en los casos de CEO avanzados con una cirugía óptima en el 82% de los casos (60). No obstante, aunque los datos son favorecedores a la laparoscopia, aún se necesitan más estudios que confirmen la seguridad en cuanto a supervivencia de este procedimiento. Por otro lado, una consideración a tener en cuenta es la posibilidad de metástasis de carcinoma de ovario en el sitio del trocar que pueden alcanzar hasta un 17% de los casos (61), aunque suelen desaparecer tras el tratamiento quimioterápico sin necesidad de resección quirúrgica la mayoría de las veces.

CIRUGÍA ROBÓTICA EN EL CÁNCER DE OVARIO

La evidencia con respecto a la cirugía robótica en mujeres con CEO es aún escasa, pero su uso está creciendo progresivamente. La cirugía robótica es la evolución tecnológica de la cirugía mínimamente invasiva laparoscópica y consiste en la asistencia quirúrgica de un sistema robotizado. El único sistema robotizado disponible en estos momentos es el sistema quirúrgico da Vinci, creado por la empresa norteamericana Intuitive®. La introducción de la cirugía robótica, o asistida de sistema robotizado, ha revolucionado el concepto de cirugía laparoscópica, ya que ha permitido una intervención del cirujano de forma más intuitiva. El sistema quirúrgico da Vinci supera las limitaciones de la cirugía laparoscópica y de la cirugía convencional, aumentando las habilidades del cirujano (62). Las ventajas de la cirugía robótica residen en que permite una visión tridimensional “real”, ya que el endoscopio está dotado de una con doble óptica con doble procesamiento de imagen y doble monitor en la consola. Esto permite una simulación casi perfecta de la visión que tienen los dos ojos humanos. Además, ofrece un aumento 10x, lo que produce la sensación de inmersión en el campo quirúrgico, pudiendo obtener una visión de estructuras poco accesibles mejor que la que se tendría con cirugía abierta. Por otro lado, realiza movimientos intuitivos, ya que existe un alineamiento entre el eje visual y las manos, así como una correspondencia de movimientos entre los controles y los instrumentos, a diferencia de lo que ocurre con la laparoscopia. Otra ventaja más del sistema robótico es que sus instrumentos están articulados como la muñeca humana y con los mismos grados de movimientos y sin temblor. Todo esto

se traduce en más precisión, versatilidad y seguridad. Todas estas cualidades han hecho que en el año 2000 la Food and Drug Administration americana aprobara el sistema quirúrgico da Vinci para su uso en quirófanos; lo que lo hace el primer sistema robotizado para cirugía en humanos.

Los procesos quirúrgicos en patologías ginecológicas benignas que se han realizado con cirugía robótica incluyen anexectomías, reanatomosis tubáricas, histerectomías, colposacropexias y resecciones de endometriosis profundas. Probablemente la cirugía robótica tiene en la patología maligna su indicación más acertada, debido a que estas patologías suelen precisar intervenciones de mayor precisión, duración y complejidad. En este sentido, la cirugía robótica oferta al cirujano grandes ventajas gracias a la aportación de la visión tridimensional, la falta de temblor y la movilidad de su pincería. Un metaanálisis publicado sobre cirugía robótica ginecológica refleja claramente que la cirugía robótica reduce el sangrado, la tasa de transfusiones y la de conversiones a laparotomía (63). Estos hallazgos indican que la cirugía robótica para el tratamiento del cáncer ginecológico es segura y tiene menor morbilidad e igual eficacia oncológica que el resto de abordajes. Estudios previos en tumores y procedimientos onco-ginecológicos avalan estos datos (64-66).

El papel de la robótica en el CEO es mucho menos claro que en el cáncer de cérvix o de endometrio. En el CEO, el uso de cirugía robótica en pacientes seleccionados con enfermedad en etapas iniciales puede tener un papel importante en instituciones de referencia con ginecólogos oncológicos (Fig. 5). Sin embargo, la cirugía mínimamente invasiva en pacientes con CEO en etapa avanzada o recurrente requiere más investigación, incluso en casos seleccionados (67). En estos casos, las limitaciones a su uso incluyen la frecuente necesidad de resecciones intestinales, esplenectomías, resección de implantes en lugares de mal acceso y lesiones en el piso

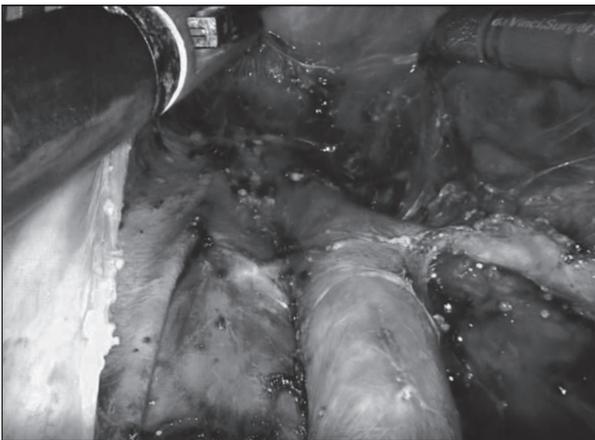


Fig. 5. Linfadenectomía paraaórtica transperitoneal en un caso de carcinoma de ovario estadificado por cirugía robótica.

abdominal superior. Todo esto hace que la resección sea más compleja de lograr. Por otro lado, el robot tiene una limitación para acceder a la pelvis y la parte superior abdomen en el mismo tiempo. No obstante, este impedimento se ha conseguido soslayar mediante técnicas que permiten el giro 180° de la mesa de operaciones (65). Con la reciente innovación del nuevo modelo de robot da Vinci Xi, se permite el giro de los brazos 180° sin necesidad de mover el paciente (68).

Desde el punto de vista científico, el principal inconveniente es que la cirugía robótica en el CEO se limita a unas pocas series de casos y estudios comparativos con laparoscopia o laparotomía, de manera que la evidencia científica es aún escasa. El primer estudio comparativo publicado sobre cirugía robótica en el CEO fue en la clínica Mayo por Magrina y cols. (69). Se compararon 25 casos robóticos, 29 laparoscópicos y 119 laparotómicos. La estancia media fue inferior en los casos robóticos y laparoscópicos comparados con la laparotomía. Los resultados fueron un mayor tiempo operatorio y una menor pérdida de sangre a favor del grupo robótico. La supervivencia global para la robótica, laparoscopia y laparotomía fue de 67,1%, 75,6% y 66,0%, respectivamente ($p = 0,08$). En este estudio, los pacientes se dividieron y se compararon de acuerdo con la extensión de la cirugía, y el tipo y número de procedimientos. Los casos que precisaron de uno o ningún procedimiento mayor (*debulking* tipo I y II) operados por robótica y laparoscopia obtuvieron mejores resultados perioperatorios en comparación con la laparotomía. Pero, para los pacientes sometidos a una citorreducción con dos o más procedimientos mayores (*debulking* tipo III), los resultados no mejoraron, pero solo hubo 2 casos en el grupo de la robótica. Una serie más amplia analizando 89 pacientes con CEO con diseminación abdominal de los 63 que se sometieron a cirugía robótica tuvieron un mayor tiempo operatorio, una menor pérdida de sangre, una menor tasa de complicaciones y una estancia hospitalaria más corta que el grupo de laparotomía (70). En este estudio, la enfermedad residual fue similar en ambos grupos (73% en robótica vs. 50% en abierta, $p = 0,880$). Sin embargo, este estudio presentaba un sesgo a favor de la robótica y fue que sus pacientes tenían más tasa de quimioterapia neoadyuvante (52% vs. 15%; $p = 0,0013$). No se encontraron diferencias en el riesgo de recurrencia o la supervivencia a 1 año entre ambos grupos.

Respecto a la cirugía de citorreducción secundaria robótica, se conoce que la extirpación quirúrgica de recidivas localizadas sensibles al platino pueden mejorar la supervivencia (71). El primer estudio que analiza retrospectivamente 52 pacientes con CEO recurrente sometidas a cirugía de reducción secundaria (9 por laparoscopia, 33 por laparotomía y 10 por robótica) demostró que la laparoscopia y robótica se asociaron con menor pérdida de sangre y estancia hospitalaria, pero con similares tiempos operatorios, complicaciones, tasas de cito-

reducción completa y supervivencia que la laparotomía (72). Similares resultados obtienen otros estudios retrospectivos (73), concluyendo que las pacientes con CEO recurrente con enfermedad localizada y sin carcinomatosis son candidatas para la citorreducción secundaria con asistencia robótica.

CORRESPONDENCIA:

Pluvio Coronado Martín
Instituto de Salud de la Mujer
Hospital Clínico San Carlos
Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: pcoronadom@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Schouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16061.
- Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Abridged Republication of Guidelines From the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Obstet Gynecol* 2015;126(1):171-4.
- International Ovarian Tumor Analysis (IOTA). IOTA models software. Available in URL: <http://www.iotagroup.org/index.php/software>. Access October 16, 2016.
- International Ovarian Tumor Analysis (IOTA). ADNEX risk model to diagnose ovarian cancer. Available in URL: <http://www.iotagroup.org/adnexmodel/>. Access October 16, 2016.
- Einhorn N, Bast RC Jr, Knapp RC, Tjernberg B, Zurawski VR Jr. Preoperative evaluation of serum CA125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986;67(3):414-6.
- Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC Jr, Lokshin A. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2010;117(3):440-5.
- Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl 3:274-81.
- Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305(22):2295-303.
- Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalisi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10022):945-56.
- Angioli R, Plotti F, Capriglione S, Aloisi A, Montera R, Luvero D, et al. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2013;128(3):579-83.
- Wang J, Gao J, Yao H, Wu Z, Wang M, Qi J. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35(6):6127-38.
- Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2006;7(11):925-34.
- Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98:212-17.
- Whitehouse C, Solomon E. Current Status of the Molecular Characterization of the Ovarian Cancer Antigen CA125 and Implications for Its Use in Clinical Screening. *Gynecologic Oncology* 2003;88, S152-S157.
- Lennox GK, Eiriksson LR, Reade CJ, Leung F, Mojtahedi G, Atenafu EG, et al. Effectiveness of the risk of malignancy index and the risk of ovarian malignancy algorithm in a cohort of women with ovarian cancer: does histotype and stage matter?. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(5):809-14.
- Ikeda Y, Hasegawa K, Kurosaki A, Miyara A, Hanaoka T, Shintani D, et al. The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as a Predictive Marker of Peritoneal Dissemination in Epithelial Ovarian Cancer Patients. *Oncol Res Treat* 2015;38(6):276-81.
- Steffensen KD, Waldstrøm M, Brandslund I, Petzold M, Jakobsen A. The prognostic and predictive value of combined HE4 and CA-125 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(9):1474-82.
- Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, Fung-Kee-Fung M. Gynecology Cancer Disease Site Group. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;126:157.
- Kang S, Park SY. To predict or not to predict? The dilemma of predicting the risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 8:viii23-viii28.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975-80.
- Tamara García Grandal. Enoxaparina en la prevención de trombosis tras cirugía oncológica ginecológica (estudio ENCOG). Tesis Doctoral presentada el 14 de abril de 2008. Universidad Complutense de Madrid.
- Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006;13(8):1156-61. Epub 2006 Jun 21.
- Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):462.e1-462.e11
- Vizzielli G, Costantini B, Tortorella L, Pitruzzella I, Gallotta V, Fanfani F, et al. A laparoscopic risk-adjusted model to predict major complications after primary debulking surgery in ovarian cancer: A single-institution assessment. *Gynecol Oncol* 2016;142(1):19-24.
- Verleye L, Ottevanger PB, van der Graaf W, Reed NS, Vergote I; Gynaecological Cancer Group (GCG) of European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery. *Eur J Cancer* 2009;45(4):517-26
- Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Abridged Republication of Guidelines From the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Obstet Gynecol* 2015;126(1):171-4.
- Oncoguía SEGO: Cancer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014
- Coronado PJ, Fasero M, Vidart JA. Supervivencia y tratamiento de los tumores de bajo potencial maligno del ovario. *Toko-Gin Pract* 2004;63(2):127-40.
- Cusidó M, Balagueró L, Hernandez G, Falcón O, Rodríguez-Escudero FJ, Vargas JA, Vidart JA, Zamora L, Monera M, Alonso A; Section of Gynecologic Oncology and Breast Pathology of Spanish Federation of Gynecologic Oncology (SEGO). Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):617-22.

30. Hacker NF, Valmadre S, Robertson G. Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18 Suppl 1:7-10.
31. Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, Hoskins WJ, Pingle PR, Leitao MM Jr, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Chi DS. The effect of primary cytoreduction on outcomes of patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer stratified by the initial tumor burden in the upper abdomen cephalad to the greater omentum. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):351-7.
32. Chi DS, Schwartz PE. Cytoreduction vs. neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111(3):391-9.
33. Vergote I. Randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking in stage IIIC-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Presented in IGCS Meeting, Bangkok. October 25th 2008.
34. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: A systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007;104:480-90.
35. Kuhn W, Rutke S, Späthe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;92:2585-91.
36. Loizzi V, Cormio G, Resta L, Rossi CA, DiGilio AR, Cuccovillo A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:217-23.
37. Chan YM, Ng TY, Ngan HYS, Wong LC. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2002;88:9-16.
38. Fanfani F, Ferrandina G, Corrado G, Fagotti A, Zakut HV, Mancuso S, et al. Impact of interval debulking surgery on clinical outcome in primary unresectable FIGO Stage IIIC ovarian cancer patients. *Oncology* 2003;65:316-22.
39. Morice P, Dubernard G, Rey A, Atallah D, Pautier P, Pomel C, et al. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2003;197:955-63.
40. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Taylor A, Ngeh N, Thomas H. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:25-8.
41. Eltabbakh GH, Mount SL, Beatty B, Simmons-Arnold L, Cooper K, Morgan A. Factors associated with cytoreducibility among women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;95:377-83.
42. Brockbank EC, Ind TEJ, Barton DPJ, Sheperd JH, Gore ME, A'herm R, et al. Preoperative predictors of suboptimal primary surgical cytoreduction in women with clinical evidence of advanced primary epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:42-50.
43. Dhanda S, Thakur M, Kerkar R, Jagmohan P. Diffusion-weighted imaging of gynecologic tumors: diagnostic pearls and potential pitfalls. *Radiographics*. 2014 Sep-Oct;34(5):1393-416. doi: 10.1148/rg.345130131.
44. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(6):676.e1-7.
45. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope RC, Wilson TO, Podratz KC, Cliby WA. Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg* 2009;208(4):614-20.
46. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95(2):273-80.
47. Schorge JO, Wingo SN, Bhone R, Heffernan TP, Lea JS. Secondary cytoreductive surgery for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108(2):123-7.
48. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9990):249-57.
49. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al; Japan Clinical Oncology Group. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer* 2016;64:22-31.
50. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V. Phase III randomized clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 2016;59:22-33.
51. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jan 9;(1):CD006014.
52. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol* 2016;143(1):3-15.
53. Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J, Duvillard P, Lhomme C, Castaigne D, Classe JM, Bonnier P; GCCLCC and SFOG. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique). *Hum Reprod* 2005;20:1379-85.
54. Morice P, Wicart-Poquet F, Rey A, El-Hassan J, Pautier P, Lhomme C, de Crevosier R, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D. Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;92:2412-8.
55. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, Modesitt SC, Lu KH, Geisler JP, Higgins RV, Magtibay PM, Cohn DE, Powell MA, Chu C, Stehman FB, van Nagell J. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1-7.
56. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility Preservation in Adolescents and Young Adults With Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 10;28(32):4831-41.
57. Ghezzi F, Cromi A, Siesto G, Serati M, Zaffaroni E, Bolis P. Laparoscopy staging of early ovarian cancer: our experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19 Suppl 2:S7-S13.
58. Falchetta FS, Lawrie TA, Medeiros LR, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD005344. [Epub ahead of print].
59. Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M, Panici PB. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;100:455-61.
60. Fanning J, Hojat R, Johnson J, Fenton B. Laparoscopic cytoreduction for primary advanced ovarian cancer. *JSLs*. 2010;14(1):80-2.
61. Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(5):776-9.
62. Coronado Martín PJ. Robotic surgery in gynecology: is it the future?. *An R Acad Nac Med (Madr)* 2011;128(4):679-92; discussion 692-4. Spanish.

63. Reza M, Maeso S, Blasco JA, Andradás E. Meta-analysis of observational studies on the safety and effectiveness of robotic gynaecological surgery. *Br J Surg* 2010;97(12):1772-83.
64. Cantrell LA, Mendivil A, Gehrig PA, Boggess JF. Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience. *Gynecol Oncol* 2010;117(2):260-5. Epub 2010 Feb 13.
65. Coronado PJ, Fasero M, Magrina JF, Herraiz MA, Vidart JA. Comparison of perioperative outcomes and cost between robotic-assisted and conventional laparoscopy for transperitoneal infrarenal para-aortic lymphadenectomy (TIPAL). *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(4):674-81.
66. Coronado PJ, Herraiz MA, Magrina JF, Fasero M, Vidart JA. Comparison of perioperative outcomes and cost of robotic-assisted laparoscopy, laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(2): 289-94.
67. Minig L, Padilla Iserte P, Zorrero C, Zanagnolo V. Robotic Surgery in Women With Ovarian Cancer: Surgical Technique and Evidence of Clinical Outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23(3):309-16. doi: 10.1016/j.jmig.2015.10.014. Epub 2015 Nov 10.
68. Da Vinci Surgical System Xi. Disponible en la URL: <http://www.intuitivesurgical.com/products/da-vinci-xi/>. Acceso el 23 de octubre de 2016.
69. Magrina JF, Zanagnolo V, Noble BN, Kho RM, Magtibay P. Robotic approach for ovarian cancer: perioperative and survival results and comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2011;121:100-5.
70. Feuer GA, Lakhi N, Barker J, Salmieri S, Burrell M. Perioperative and clinical outcomes in the management of epithelial ovarian cancer using a robotic or abdominal approach. *Gynecol Oncol* 2013;131:520-4.
71. Petrillo M, Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Costantini B, Vizzilli G, et al. Ovarian cancer patients with localized relapse: clinical outcome and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2013;131:36-41.
72. Magrina JF, Cetta RL, Chang YH, Guevara G, Magtibay PM. Analysis of secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer by robotics, laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2013;129:336-40.
73. Escobar PF, Levinson KL, Magrina J, Martino MA, Barakat RR, Fader AN, et al. Feasibility and perioperative outcomes of robotic-assisted surgery in the management of recurrent ovarian cancer: A multi-institutional study. *Gynecol Oncol* 2014;134:253-6.

Cáncer epitelial de ovario: recaída platino-sensible

I. TERUEL, M. ROMEO

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Badalona, Barcelona

RESUMEN

La mayoría de pacientes con cáncer epitelial de ovario presentarán una recidiva de su enfermedad, siendo la supervivencia a 5 años en torno al 50%. Las recidivas, transcurridos los 6 meses tras la última dosis de platino (“intervalo libre de platino” > 6 meses), se conocen como platino-sensibles. Este y otros factores como la histología y mutaciones de BRCA deben tenerse en cuenta a la hora de decidir sobre el retratamiento con platino. Los esquemas de tratamiento sistémico considerados estándar son dobles de carboplatino (o bien con paclitaxel o adriamicina liposomal pegilada o gemcitabina). La combinación de carboplatino + gemcitabina + bevacizumab seguida de bevacizumab de mantenimiento fue aprobada por la EMA para primeras recaídas bevacizumab-naïve. Además, olaparib consiguió la aprobación de la EMA para pacientes con mutación germinal o somática en BRCA1 o BRCA2, como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a una quimioterapia basada en platino para la recidiva (≥ 2 líneas previas). También el esquema de trabectedina + adriamicina liposomal pegilada tiene la indicación para tratamiento de recidivas platino-sensibles y es de especial interés en pacientes con alergias al carboplatino que contraindiquen un retratamiento; sus datos son especialmente relevantes en el subgrupo de recaídas parcialmente sensibles al platino (ILP 6-12 meses).

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. Intervalo libre de progresión. Recidiva platino-sensible. Cirugía de rescate. Mantenimiento.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es, después del de mama, el cáncer ginecológico con mayor mortalidad en los países desarrollados. Su incidencia estimada en 2012 a nivel mundial fue de 238.700, con 151.900 muertes (1).

Presenta una elevada tasa de respuestas completas (RC) al completar el tratamiento estándar, que consiste

ABSTRACT

Most patients with epithelial ovarian cancer who have undergone a cytoreductive surgery and first line chemotherapy will eventually relapse, harbouring a 5-year overall survival around 50%. Relapses after 6 months from the last dose of platinum (“platinum free interval” > 6 months) are known as platinum-sensitive. This and other factors such as histology and the presence of BRCA mutations should be taken into account when deciding on platinum rechallenge. In this situation, carboplatin doublets are considered the standard systemic treatment (either with paclitaxel or gemcitabine or pegylated liposomal adriamycin). The combination of gemcitabine + carboplatin + bevacizumab followed by bevacizumab as maintenance was approved by the EMA for bevacizumab-naïve first relapse. In addition, olaparib obtained the EMA approval for patients with germline or somatic mutation in BRCA1 or BRCA2, as maintenance therapy after response to platinum-based chemotherapy in the relapse setting (≥ 2 prior lines). The trabectedin + pegylated liposomal doxorubicin scheme can be also considered as treatment for platinum-sensitive relapses, particularly in patients with contraindication to rechallenge; data are especially relevant in the subgroup of partially platinum-sensitive relapse (PFI 6-12 months).

KEY WORDS: Ovarian cancer. Progression free interval. Platinum-sensitive relapse. Second surgery. Maintenance.

en una cirugía citorréductora combinada con quimioterapia basada en platino y taxanos (2). A pesar de ello, la mayoría de pacientes presentarán una recidiva de su enfermedad, siendo la supervivencia a 5 años en torno al 50%, variable en función de diferentes factores pronósticos (3). Los objetivos en el manejo de las pacientes que presentan un cáncer de ovario recurrente o recidivante (COR) dependerán de las características de cada una

de ellas, pudiendo ir desde la búsqueda del control de síntomas hasta prolongar su supervivencia global (SG) o la supervivencia libre de progresión (SLP), pero por definición se trata de una situación incurable. Existen criterios de recidiva bioquímica por el CA125 (criterios del Gynecological Cancer Intergroup, GCIG) (4) y criterios radiológicos (RECIST 1.1); la recaída bioquímica suele preceder en tiempo a la radiológica, si bien suelen ser los criterios radiológicos los que guían por norma general las decisiones terapéuticas.

En esta revisión se repasa el tratamiento de las pacientes en recaída platino-sensible, tanto quirúrgico como sistémico. Se discuten los esquemas de tratamiento sistémico considerados estándar y aquellos disponibles en esta indicación clínica según la aprobación de la EMA y/o FDA, así como se comentan algunos estudios fase III relevantes recientemente publicados.

CONCEPTO DE “PLATINO-SENSIBILIDAD”

El intervalo libre de progresión (ILP) tras finalizar un primer tratamiento con platino es un factor pronóstico clave en las recaídas. Tres estudios observacionales y retrospectivos en la década de los 90 reportaron un incremento en las tasas de respuesta a la quimioterapia a medida que aumentaba el ILP. También se ha descrito la relación positiva entre el ILP y la SLP y SG. Esto permitió clasificar a las pacientes en platino-sensibles y platino-resistentes en función del ILP mayor o menor a 6 meses, respectivamente (5-7). A su vez, las recaídas platino-sensibles con ILP 6-12 meses se denominan parcialmente sensibles a platino (8). Puesto que el carboplatino es el agente en monoterapia que mayor tasa de respuesta ofrece, la opción estándar es el retratamiento en las pacientes con recaída platino-sensible. La probabilidad de obtener respuestas objetivas con el retratamiento con carboplatino en monoterapia es en torno el 30% y 60% en pacientes con ILP entre 6-12 meses y 12-18 meses respectivamente (7,9).

A pesar de que el ILP continúa siendo el factor más claro y usado en la práctica clínica para decidir si es adecuado retratar una paciente con platino, existen otros factores a tener en cuenta:

- La presentación de reacciones alérgicas al platino en líneas previas y su tolerancia hematológica.
- La variabilidad en la sensibilidad al platino entre diferentes histologías tumorales: sabemos que los carcinomas serosos de alto grado son los más quimiosensibles, mientras que las respuestas son más modestas en los de células claras, serosos de bajo grado, endometrioides (habitualmente de bajo grado) y mucinosos.
- La alta tasa de respuestas al platino de las pacientes con mutación germinal en el *BRCA1* o *BRCA2*,

incluso después de varios retratamientos, y la probabilidad que puedan recibir olaparib tras la respuesta a platinos.

- La cantidad de enfermedad residual en la intervención: mayor cantidad se asocia a menor ILP.
- La influencia que el intervalo de seguimiento puede tener en la determinación del ILP.

Por todo ello, parece racional el planteamiento moderno más abierto en cuanto a si el platino puede ser o no una buena opción para tratar la recidiva que presente una paciente en concreto, individualizando esta decisión en función de varios factores y no exclusivamente del ILP. Sin embargo, el ILP continúa siendo el factor más claro y en el que se basan todos los estudios publicados y mencionados en esta revisión.

PAPEL DE LA CIRUGÍA DE RESCATE

La primera pregunta que debemos hacernos ante una paciente con una recidiva platino-sensible de la enfermedad es si la cirugía puede aumentar su esperanza de vida. Existen datos que indican que el rescate quirúrgico, consiguiendo una resección completa, puede aumentar la supervivencia de pacientes seleccionadas (10). La mayoría de estos datos provienen de series limitadas y retrospectivas de casos. Entre ellos, cabe destacar la serie alemana multicéntrica AGO-DESKTOP I, que mostró una supervivencia de 45,2 vs. 19,7 meses en los pacientes operados o no, respectivamente (11). Este estudio también mostró que solo se benefician de cirugía las pacientes en las que se consiga una citorreducción completa, e identificó como factores independientes predictivos de cirugía completa: PS de 0, ausencia de enfermedad residual tras la primera cirugía (o, en caso desconocido, estadios FIGO de I/II) y ausencia de ascitis (< 500 ml por estimación radiológica). La presencia de estos tres factores determina una “puntuación AGO” positiva. Dicha puntuación se validó prospectivamente en el estudio AGO-DESKTOP II, donde se observó un 76% de consecución de resecciones completas entre las 129 pacientes con puntuación AGO positiva, de entre las 412 seleccionadas con una primera recidiva. Este estudio también mostró que la morbimortalidad postoperatoria de una citorreducción secundaria es aceptable y comparable a la de las cirugías iniciales (12).

Recientemente se ha publicado otro análisis retrospectivo del Mount Sinai analizando 2.038 casos de pacientes que presentaron una primera recurrencia de cáncer de ovario tras haberse sometido a una primera cirugía citoreductora y a quimioterapia. De estas, 1.635 recibieron tratamiento: 72% quimioterapia, 16% quimioterapia y cirugía y 12% cuidados paliativos. La media de supervivencia en las pacientes tratadas con quimioterapia fue de 4,1 años, el grupo con el tratamiento combinado consi-

guió 5,4 años y el grupo en soporte 2,2 años, siendo las diferencias entre ellos significativas (13).

Sin embargo, dirimir la cuestión sobre si las pacientes seleccionadas para citorreducción secundaria tienen un mejor pronóstico debido a factores intrínsecos de su enfermedad o bien por el impacto de la cirugía requerirá de los resultados pendientes de los tres ensayos prospectivos realizados: el europeo DESKTOP III, el americano GOG 213, que incorpora bevacizumab al tratamiento quimioterápico, y el Dutch SOCceR trial (14).

TRATAMIENTO SISTÉMICO

GENERALIDADES

El tratamiento estándar de las recidivas platino-sensibles se basa en dobles con carboplatino, que han demostrado ser superiores a la monoterapia de carboplatino en términos de supervivencia global en un metaanálisis con datos individuales procedentes de cuatro estudios randomizados. Estos estudios se comentarán en el apartado *Opciones basadas en platino* y son el ICON4-OVAR 2.2, el GEICO 0199, el AGO OVAR 2.5 y el del SWOG SO200. Este metaanálisis no encontró diferencias significativas entre diferentes subgrupos analizados (test de interacción): tratamiento previo con paclitaxel sí vs. no, ILP 6-12 vs. > 12 meses, 1 vs. > 1 línea de quimioterapia previas, si bien este último subgrupo era muy reducido ($n = 79$) (15). De hecho, en la 5ª Conferencia Consenso del Cáncer de Ovario (Tokyo 2015, pendiente de publicación) se recomienda realizar estudios clínicos específicos para la población con tres líneas o más de tratamiento sistémico, o bien usar este dato como factor estratificador.

Además, otros dos fármacos, el bevacizumab y el olaparib, han sido aprobados por la EMA principalmente en el contexto de mantenimiento tras esquemas basados en carboplatino. El mantenimiento es un escenario interesante para el desarrollo de nuevos fármacos en un intento de prolongar las respuestas a platino. Sin embargo, el papel de los fármacos antidiaria también como tratamientos a la progresión está aún por determinar, a la vista, por ejemplo, de los resultados prometedores del estudio fase II combinando olaparib + cediranib (16). Cabe destacar que la FDA aprobó el olaparib como tratamiento a la progresión.

Por otro lado, el esquema de trabectedina + adriamicina liposomal pegilada es un esquema aprobado por la EMA para esta indicación y constituye una alternativa al platino, como se explicará en el apartado correspondiente.

OPCIONES BASADAS EN PLATINO

Existen tres combinaciones de quimioterapia basada en platino consideradas estándar: carboplatino +

paclitaxel, carboplatino + gemcitabina y carboplatino + adriamicina liposomal pegilada. Las tres han demostrado superioridad al carboplatino en monoterapia en cuanto a SLP, aunque solo la primera cuenta con datos de superioridad en términos de SG. El beneficio en SG sobre la monoterapia también se observó en el metaanálisis con datos individuales de cuatro estudios, publicado por Raja y cols., como ya se ha comentado anteriormente (17).

La combinación de platino + paclitaxel se comparó a la monoterapia de platino en el análisis conjunto del ICON-4 y del OVAR2.2, publicado en el 2003, en el que participaron 802 pacientes con recidiva platino-sensible, el 90% de las cuales habían recibido únicamente una primera línea de tratamiento y solo el 40% había recibido un taxano previamente. El objetivo principal fue medir la supervivencia global. Tras 42 meses de seguimiento, la supervivencia fue de 29 meses frente a 24, en las ramas experimental y control, respectivamente (HR 0,82, IC 95% 0,69-0,97, $p = 0,02$), correspondiente a una diferencia absoluta a los 2 años del 7% (57 vs. 50%). Respecto a la SLP, la HR fue de 0,76 (IC 0,66-0,89, $p = 0,0004$), lo que se tradujo en un aumento de 9 a 12 meses en la rama combinada. La tasa de respuestas fue del 54% en la rama control, frente a un 66% en la experimental. El perfil de toxicidad fue peor en el grupo que recibió el tratamiento experimental, con un 80% de alopecia y un 20% de neuropatía grado 3-4, aunque al valorar la calidad de vida de ambos grupos no se detectaron diferencias significativas (18). Los resultados del ensayo del grupo español GEICO-0199, un fase II randomizado con 81 pacientes en recaída platino-sensible, fueron similares a los ya comentados para el ICON4-OVAR2.2: mayor tasa de respuestas (50% vs. 75,6%, objetivo primario) y mayor supervivencia global (HR = 0,39, 95% CI 0,18-0,84; $p = 0,0021$, objetivo secundario) para la combinación. Nuevamente el perfil de toxicidad fue peor en la rama combinada, con mayor tasa de mucositis, alopecia, artromialgias y neuropatía periférica, sin encontrar diferencias en la calidad de vida de las pacientes (19).

El esquema carboplatino + gemcitabina fue comparado al carboplatino en el fase III AGO OVAR 2.5, publicado en el 2006, cuyo objetivo principal era la SLP. Se incluyeron 356 pacientes en primera recidiva. La rama experimental obtuvo una media de 8,6 vs. 5,8 meses (HR 0,72; 95% CI 0,58-0,90; $p = 0,0031$) sin hallar diferencias en la supervivencia global, si bien el estudio no tenía el poder estadístico suficiente para ello y el 100% de pacientes habían recibido paclitaxel en la primera línea. La combinación también obtuvo mayor tasa de respuestas (47,2% vs. 30,9%; $p = 0,0016$), así como mielosupresión de las tres series, sin bien no se detectaron diferencias en los tests de calidad de vida (20).

En el estudio del SWOG SO200 se observó superioridad de la combinación de adriamicina liposomal pegilada + carboplatino frente a la monoterapia con carboplatino en términos de respuestas, SLP y SG. Sin embargo, se

trata de un estudio en el que solo se incluyeron 61 mujeres, pues se cerró prematuramente por bajo reclutamiento (21). Posteriormente, se condujo el estudio CALYPSO, publicado en el 2010, comparando carboplatino + adriamicina liposomal pegilada frente a carboplatino + paclitaxel. Se trata de un ensayo inicialmente diseñado de no inferioridad, cuyo objetivo principal era SLP, pero posteriormente se permitió un nuevo cálculo para comparar ambos tratamientos. Contó con la participación de 976 pacientes, en primera o segunda recaída platino-sensible que ya hubiesen recibido taxanos. La media de SLP fue de 11,3 frente a 9,4 meses en la rama con adriamicina frente a paclitaxel (HR, 0,823; 95% CI, 0,72 a 0,94; $p = 0,005$). Respecto al perfil de toxicidad, el brazo con paclitaxel presentó mayor neuropatía grado 2 o superior, alopecia, neutropenias grado 3-4, diarrea y artromialgias. El grupo con adriamicina tuvo mayor porcentaje de eritrodisestesia palmo-plantar (la mayoría grado 2), trombocitopenia grado 3-4 y mucositis. Además, el tratamiento con paclitaxel presentó una mayor tasa de reacciones de hipersensibilidad/alergia secundarias a la administración de carboplatino (22). Esta es la primera vez que el clásico carboplatino + paclitaxel en recaídas ha sido superado en SLP, aunque no se encontraron diferencias en SG (23). Además, el estudio de la *Health-related quality of life* mostró una toxicidad global menor con la combinación de adriamicina (24).

El panel de expertos de la NCCN consideran categoría 1 de evidencia las combinaciones de carboplatino + adriamicina liposomal pegilada y carboplatino + paclitaxel (25). En las guías de la ESMO y, en global, para escoger entre estas tres combinaciones, se recomienda la consideración de los tratamientos ya recibidos, las toxicidades acumuladas, el perfil tóxico de cada uno de los esquemas, las comorbilidades de la paciente y la comodidad de administración (17) (Tabla I).

PAPEL DE LOS ANTIANGIOGÉNICOS

La angiogénesis es un proceso fundamental para la invasión y diseminación del cáncer de ovario, en gran parte mediada por el VEGF. La sobreexpresión de VEGF ha resultado ser un factor pronóstico desfavorable independiente de los factores pronósticos clásicos, y está asociada a la formación de ascitis, la progresión tumoral y a la recidiva temprana del cáncer de ovario (26). Esto ha dado pie a ensayar la adición de fármacos antiangiogénicos a los dobles basados en platino. A día de hoy, solo el bevacizumab cuenta con aprobación, por parte de la EMA, en esta indicación.

El estudio de registro del bevacizumab en esta indicación fue el llamado OCEANS, que comparó el tratamiento con carboplatino + gemcitabina por 6 ciclos más placebo o bevacizumab concomitante y de mantenimiento hasta la progresión (15 mg/kg cada 21 días), en 484 pacientes con recaídas platino-sensibles tras progresión a una primera línea. El objetivo primario era SLP. El resultado fue una mejora en la SLP con una HR de 0,484 (IC 95% 0,34-0,6) y una media en el grupo con bevacizumab de 12,4 meses frente a 8,4 en el grupo de placebo. Este resultado fue consistente en todos los subgrupos analizados: edad (< 65, > 65 años), ECOG PS (0,1), ILP (6-12 meses, 12-24 meses, > 24 meses), cirugía citorrreductora a la recurrencia (sí, no). El brazo experimental también presentó una mayor tasa de respuestas objetivas, 78,5% vs. 57,4%. No se obtuvieron diferencias en supervivencia global. Cabe destacar que más de la mitad de las pacientes del estudio recibieron más de cinco líneas de tratamiento a lo largo de su evolución posterior al ensayo, y que el 38% de las pacientes en la rama control recibieron bevacizumab a la progresión. La toxicidad del grupo experimental no arrojó nuevos datos respecto la seguridad del bevacizumab, presentando un mayor porcentaje de hipertensión grado 3,

TABLA I

Estudio	Esquemas	SLP (meses)	SLP HR (p)	SG (meses)	SG HR (p)	Toxicidad destacable
ICON 4-OVAR 2.2 (n = 802)	Carboplatino AUC 5-6, cada 21 días	9	0,76	24	0,82	Alopecia, neuropatía, artalgias
	Carboplatino AUC 5-6/ paclitaxel 175, cada 21 días	12	($p < 0,001$)	29	($p = 0,02$)	
AGO OVAR 2.5 (n = 356)	Carboplatino AUC 5, cada 21 días	5,8	0,72	17,3	0,96	Toxicidad hematológica
	Carboplatino AUC 4 / gemcitabina 1.000 día 1 y 8, cada 21 días	8,6	($p = 0,003$)	18	($p = 0,73$)	
CALYPSO (n = 976)	Carboplatino AUC 5 / paclitaxel 175, cada 21 días	9,4	0,82	33	0,99	EPP, trombocitopenia, mucositis
	Carboplatino AUC 5 / PLD 30, cada 28 días	11,3	($p = 0,005$)	30,7	($p = 0,87$)	

proteinuria y eventos tromboembólicos (17,4%, 8,5% y 6,8%, respectivamente) (27,28).

Con estos datos, el bevacizumab tiene la indicación de la EMA en combinación con carboplatino + gemcitabina para el tratamiento de pacientes con recaída platino-sensible tras primera línea, que no hayan recibido bevacizumab u otros fármacos dirigidos contra VEGF o VEGFR previamente. En relación con este esquema, existen algunas cuestiones de interés, como es el brazo control, el posicionamiento del bevacizumab en otras líneas de tratamiento y temas de coste-eficacia. En este sentido, el bevacizumab también se ha ensayado en la recaída en combinación con carboplatino + paclitaxel en el ensayo GOG 213, cuyos resultados en relación al tratamiento sistémico fueron reportados en ASCO 2015, pendientes de publicación; estos resultados favorecieron la rama experimental. Por otro lado, durante años se ha planteado cuál es la mejor línea para el posicionamiento del bevacizumab en el cáncer de ovario. ¿En primera línea? ¿En la recidiva platino-sensible? ¿En la recidiva platino-resistente? y también cuál es el valor del retratamiento. Los pacientes incluidos en el OCEANS eran bevacizumab-naïve. Una situación similar ocurre en el estudio AURELIA para recidivas platino-resistentes, en el que solo 26 pacientes habían recibido tratamiento antiangiogénico previo. Tanto la publicación de los datos sobre retratamiento con bevacizumab del GOG213 presentados en ASCO 2016 (69 pacientes), como los futuros datos del estudio MITO16b/Mango 2 (aún pendiente de iniciar su reclutamiento) aportarán información de valor sobre el retratamiento en recaída platino-sensible.

También han sido reportados recientemente en el *Lancet Oncology* los resultados del cediranib, un antiangiogénico oral inhibidor del receptor de VEGF 1-3, combinado con esquemas basados en platino. El estudio constaba de dos ramas experimentales. Ambas contenían cediranib combinado con quimioterapia, pero una rama era la de mantenimiento con placebo (rama B) y la otra, con cediranib (rama C); y la rama control de quimioterapia más placebo concomitante y de mantenimiento (rama A). El objetivo principal del estudio era la SLP para las ramas C y A, cuya medianas fueron 11 y 8,3 meses respectivamente. El Hazard Ratio (HR) de la rama C respecto a A fue 0,56 (95% CI 0,44-0,72, $p = 0,0001$). Durante el mantenimiento con cediranib, se observó diarrea, hipotiroidismo y cambios de voz durante el mantenimiento y la toxicidad fue la primera causa de discontinuación del fármaco. Los datos de supervivencia global son inmaduros (29).

INHIBIDORES DEL PARP

Bajo la hipótesis de la letalidad sintética producida al inhibir el PARP en células deficientes en recombinación homóloga, se han desarrollado y ensayado los inhibidores

del PARP en pacientes con carcinomas de ovario serosos o endometrioides de alto grado. La vía de la recombinación homóloga es deficiente (HRD) en aproximadamente el 50% de las pacientes con cáncer de ovario de alto grado (30). El mecanismo mejor conocido causante de HRD son mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*, somáticas o germinales (31). Estas alteraciones representan en torno el 50% de los casos de HRD y están presentes en < 25% de los cánceres serosos papilares de alto grado. Sin embargo, existen otros mecanismos no del todo dilucidados (32).

Olaparib ha sido el primer inhibidor del PARP en conseguir una aprobación de las agencias reguladoras de medicamentos. Tras publicarse los resultados del ensayo clínico fase II Study 19, olaparib consiguió la aprobación de la EMA (European Medicine Agency) en el subgrupo de pacientes con mutación germinal o somática en *BRCA1* o *BRCA2*, como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a una quimioterapia basada en platino para la recidiva (≥ 2 líneas previas). Este estudio randomizó 265 pacientes con recidiva platino-sensible a recibir olaparib 400 mg dos veces al día (oral) o placebo, tras presentar respuesta al tratamiento basada en platino. La mediana de líneas previas de las pacientes fue de 3. El objetivo principal era SLP. Los resultados mostraron una SLP para olaparib de 8,4 vs. 4,8 meses para el grupo control (HR 0,35, 95% CI 0,25-0,49, $p < 0,001$). La toxicidad del olaparib fue fácilmente manejable (la mayoría toxicidades grado 1-2), con aparición inicial de náuseas y emesis. Los efectos grado 3 más frecuentes fueron fatiga (7%) y anemia (5%). En el brazo del olaparib se produjeron dos síndromes mielodisplásicos (1,5%), aunque hay que destacar que la rama control se produjo 1 (0,7%), y todas estas pacientes presentaban factores de riesgo potenciales para el desarrollo de estos síndromes, como es el haber recibido regímenes previos de quimioterapia (33). Según el análisis retrospectivo preplanificado por subgrupos según el status de *BRCA1* y *BRCA2*, el beneficio era mucho mayor en las pacientes con mutación germinal o somática de estos genes, siendo la SLP de 11,2 vs. 4,3 en la rama experimental ($n = 74$) y control ($n = 62$) (HR 0,18; 95% CI 0,10-0,31, $p = 0,0001$), respectivamente; por contra, en las no mutadas, los resultados fueron 7,4 vs. 5,5 (HR 0,54; 95% CI 0,34-0,85; $p = 0,0075$), respectivamente (34). La aprobación de la EMA (2014) también se apoya en las diferencias significativas a favor del brazo experimental entre las dos ramas del estudio en cuanto al tiempo hasta la siguiente línea de tratamiento o muerte (*time to first subsequent therapy*, TFST) y tiempo hasta la segunda línea de tratamiento posterior o muerte (*time to second subsequent therapy*, TSST), en el subgrupo de pacientes con mutación. Recientemente, se han publicado los resultados de supervivencia global de este estudio con un 77% de madurez de los datos: se observa una tendencia a mejor supervivencia global, pero sin significación estadística ni en global ni en ninguno de los subgrupos;

específicamente, en el subgrupo de pacientes con mutación, las medianas en meses para el brazo experimental y el control fueron de 34,9 y 30,2 respectivamente, con un HR = 0,62 (95% CI 0,41-0,94, $p = 0,025$). Desde el punto de vista estadístico, el artículo publicado en el *Lancet* explica que al no tener el estudio suficiente poder para detectar diferencias significativas en SG, se calcularon p nominales, cuyo lindar de significación se calculó en $p = 0,0095$. Además, debemos recordar que en este estudio se produjo *crossover* en un 13% de las pacientes en la rama control tras progresión (17 pacientes, 14 de las cuales con mutación). Es destacable también la existencia de un 15% de pacientes con una respuesta mantenida más allá de 5 años (35). Actualmente, se encuentran pendiente de resultados SOLO 2, un fase III que compara el mismo esquema de mantenimiento con olaparib vs. placebo tras respuesta a platinos en pacientes afectas de cáncer de ovario seroso o endometroide de alto grado y mutación de *BRCA1* o *BRCA2* (36).

En cambio, la FDA aprobó olaparib para el tratamiento en monoterapia de pacientes con mutación germinal de *BRCA1* o *BRCA2* y cáncer de ovario avanzado en progresión a ≥ 3 líneas previas. Esta aprobación se basó en la tasa de respuestas objetivas del 34% (95% CI: 26-42) obtenidas en un estudio fase 2 con 137 pacientes de estas características con recaída platino-resistente (o no tributaria de recibir retratamiento con platino) y enfermedad medible, cuya SLP fue de 7,9 meses y supervivencia global de 16,6 meses. Los autores del estudio especifican que la diferenciación entre platino-resistente o no tributaria de retratamiento con platino no se recogió de forma prospectiva.

Otros inhibidores del PARP están en fases avanzadas de su desarrollo, como el rucaparib y el niraparib, tanto en el escenario de tratamiento a la progresión como en el de mantenimiento. Sendas moléculas se están desarrollando asociadas a test específicos del ADN en tejido tumoral para determinar el estatus de la recombinación homóloga (deficiente o competente) en pacientes sin mutación germinal de *BRCA1* o *BRCA2* (37). Los resultados del niraparib en el estudio NOVA han sido recientemente reportados en ESMO 2016 y publicados en octubre 2016. Se trata de un estudio fase III que randomizó 553 pacientes a recibir niraparib 300 mg diarios vs. placebo de mantenimiento tras respuesta a platino para la recidiva. Las pacientes seleccionadas se categorizaron en dos cohortes según la presencia de mutación de *BRCA* en línea germinal (gBRCAm, $n = 203$ vs. no-gBRCAm, $n = 350$). El objetivo principal era SLP. Se hizo cálculo del tamaño muestral para la cohorte gBRCAm y para la cohorte sin esta alteración pero con resultado positivo para el test de la recombinación homóloga. En la primera cohorte, la SLP fue de 21 meses vs. 5,5 (HR 0,27, 95% CI 0,17-0,41) en el grupo experimental y control, respectivamente. En la cohorte de pacientes sin dicha mutación pero resultado positivo en el test de

la recombinación homóloga, la SLP fue de 12,9 vs. 3,8 (HR 0,38, 95% CI 0,24-0,59), respectivamente. En el global de pacientes no-gBRCA, la SLP fue de 9,3 vs. 3,9 meses (HR 0,45, 95% CI 0,34-0,61). Además, en el análisis exploratorio en los pacientes no-gBRCAm y con resultado negativo en el test de la recombinación homóloga, la SLP fue de 6,9 meses vs. 3,8 (HR = 0,58, 95% CI 0,36-0,92, $p = 0,0226$). Los datos de SG son aún inmaduros. La toxicidad grado 3-4 más frecuente del fármaco experimental fue anemia (25,3%), neutropenia (19,6%) y trombocitopenia (33,8%), las cuales se manejaron con ajustes de dosis especialmente durante los primeros 3 meses. Los test de calidad de vida no apreciaron diferencias entre los brazos del estudio y el cumplimiento de la medicación fue similar tanto en el grupo placebo como en el experimental; la mayoría de pacientes continuó en tratamiento hasta la progresión. Se trata de un estudio pendiente de ser valorado por las agencias reguladoras (38).

En global, las mutaciones germinales de *BRCA1* o *BRCA2* han resultado ser los marcadores biológicos mejor predictivos de respuesta a estos fármacos. Resultados positivos de los test desarrollados con el rucaparib y niraparib indican HRD y también seleccionan población con respuesta a los inhibidores del PARP. Sin embargo, en el estudio de niraparib se continúa observando beneficio en la población con resultados negativos en este test. Estos resultados cuestionan, como mínimo, los test de HRD como herramientas de selección de pacientes para recibir inhibidores del PARP, abriendo nuevas vías de investigación.

OPCIONES SIN PLATINO

Ya se ha comentado la importancia de valorar los efectos tóxicos presentados con anterioridad y la toxicidad acumulada a la hora de escoger el tratamiento más adecuado para una recaída de cáncer de ovario platino-sensible. Si bien el carboplatino es un fármaco fundamental en el cáncer de ovario, con una relación positiva entre las respuestas al mismo y el ILP previo, en algunas ocasiones las reacciones alérgicas al mismo pueden llegar a contraindicar su nueva utilización. Como siempre, se deberán valorar detenidamente sus potenciales beneficios y perjuicios, teniendo presente la opción de las pautas de desensibilización manejadas por alergólogos especializados. Si esto no es posible o no se considera adecuado, se puede valorar el esquema de trabectedina 1,1 mg/m² + adriamicina liposomal pegilada 30 mg/m² cada 21 días, aprobado por la EMA en recaída platino-sensible, y que demostró su eficacia en el estudio OVA301 (39).

La eficacia de trabectedina en monoterapia en cáncer de ovario se observó en varios ensayos clínicos fase II (40-42). A raíz de estos resultados se diseñó el ensayo fase III OVA-301, que compara adriamicina liposomal

pegilada en monoterapia (50 mg/m²/28 días) con su combinación con trabectedina en 672 pacientes en primera recaída, tanto platino-sensible como resistente, pero no platino-refractarias. El periodo de reclutamiento fue entre 2005 y 2007 y el objetivo principal era SLP, que fue de 7,3 vs. 5,8 meses (HR 0,79; 95% CI, 0,65-0,96) a favor de la combinación. En las pacientes platino-sensibles la HR disminuía hasta 0,73 (95% CI, 0,56-0,95) y en las platino-resistentes aumentaba hasta 0,95 (95% CI, 0,70-1,30), perdiendo así su significación estadística. En el brazo experimental fue más frecuente la neutropenia grado 3-4 y la elevación de transaminasas grado 3-4, si bien esta fue transitoria. No se hallaron diferencias en SG global ni en calidad de vida (43). Sin embargo, el estudio *post-hoc* exploratorio del subgrupo parcialmente sensibles a platino (n = 214) demostró que los beneficios de la combinación eran mayores en esta población, tanto en SLP (7,4 vs. 5,5 meses, HR = 0,65, 95% CI 0,45-0,92, p = 0,0152) como en SG (23,0 vs. 17,1 meses, HR = 0,59, 95% CI 0,43-0,82, p = 0,0015). Además, en el estudio de la SG tras una subsiguiente quimioterapia basada en platino, se observaron diferencias significativas a favor de la rama experimental en las pacientes parcialmente sensibles a platino (13,3 meses vs. 9,8, HR = 0,63, p = 0,0357). Estos hallazgos dieron pie a la hipótesis de que una extensión artificial del ILP podía ser beneficiosa para las pacientes en recaída parcialmente sensible al platino (44). Basándose en estos resultados y para testar esta hipótesis, se diseñó el ensayo IN-OVA-T-YON, que compara los esquemas de doxorubicina liposomal pegilada + trabectedina y carboplatino + doxorubicina liposomal pegilada en pacientes parcialmente sensibles a platino, actualmente en curso de reclutamiento (NTC00657878).

En conclusión, existen diferentes opciones para tratar la recidiva platino sensible y existen varios factores a tener en cuenta para escoger la opción más adecuada en las sucesivas recidivas platino sensibles que la paciente pueda tener.

CORRESPONDENCIA:

Margarita Romeo
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia
Carretera del Canyet, s/n
08916 Badalona, Barcelona
e-mail: mromeo@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. CA a cancer J Clin [Internet]. 2015;65(2):87-108. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21262/abstract>
- Barakat RR, Markman M, Randall M. Principles and Practice of Gynecologic Oncology [Internet]. Vol. 16, International Journal of Gynecological Pathology. 2009. 1072 p. Available from: <http://books.google.com/books?id=hsMne5mAXSIC&pgis=1>
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin [Internet]. 2016;66(1):7-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998%5Cnhttp://onlinelibrary.wiley.com/store/10.3322/caac.21332/asset/caac21332.pdf?v=1&t=io59driw&s=f5d356a70462e7927a65b0ec-8811c011b92d7469>
- Rustin GJS, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). Int J Gynecol Cancer 2011;21(2):419-23.
- Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. Br J Cancer [Internet]. 1989;59(4):650-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2713253%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2247161>
- Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. Gynecol Oncol 1990;36(2):207-11.
- Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol [Internet]. 1991;9(3):389-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999708>
- Monk BJ, Coleman RL. Changing the paradigm in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: from platinum doublets to nonplatinum doublets and adding antiangiogenesis compounds. Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2009;19 Suppl 2(December):S63-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955917>
- Cannistra SA. Is there a "best" choice of second-line agent in the treatment of recurrent, potentially platinum-sensitive ovarian cancer? J Clin Oncol 2002;20(5):1158-60.
- Zang RY, Harter P, Chi DS, Sehouli J, Jiang R, Tropé CG, et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. Br J Cancer [Internet]. 2011;105(7):890-6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3185944&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol 2006;13(12):1702-10.
- Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer 2011;21(2):289-95.
- Bickell NA, Egorova N, Prasad-Hayes M, Franco R, Howell EA, Wisnivesky J, et al. Secondary Surgery Versus Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer. Am J Clin Oncol [Internet]. 2016; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27391357>
- Van de Laar R, Massuger LF, van Gorp T, Int'Hout J, Zusterzeel PL, Kruitwagen RF. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2015;137(2):210-5.
- Raja FA, Counsell N, Colombo N, Pfisterer J, du Bois A, Parmar MK, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy

- in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013;24(12):3028-34.
16. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(11):1207-14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70391-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70391-2)
 17. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(SUPPL.6).
 18. Ledermann J, Colombo N, du Bois a, Torri V, Fioriani I, Qian W, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial (vol 361, pg 2099, 2003). 2003;361:2099-106. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/54267/>
 19. González-Martín AJ, Calvo E, Bover I, Rubio MJ, Arcusa A, Casado A, et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario) study. *Ann Oncol* [Internet] 2005;16(5):749-55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817604>
 20. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, Du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4699-707.
 21. Alberts DS, Liu PY, Wilczynski SP, Clouser MC, Lopez AM, Michelin DP, et al. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (*Southwest Onc. Gynecol Oncol.* 2008;108(1):90-4.
 22. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3323-9.
 23. Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* [Internet]. 2012;107(4):588-91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3419956&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 24. Brundage M, Gropp M, Mefiti F, Mann K, Lund B, GebSKI V, et al. Health-related quality of life in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer-results from the calypso trial. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2020-7.
 25. Cho KR, Shih Ie M. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2009;4:287-313. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18842102>
 26. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5165-71.
 27. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2039-45.
 28. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015;139(1):10-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.08.004>
 29. Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, Perren TJ, Jayson GC, Rustin GJS, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10023):1066-74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01167-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01167-8)
 30. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* [Internet]. 2005;434(7035):917-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829967>
 31. Press JZ, De Luca A, Boyd N, Young S, Troussard A, Ridge Y, et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer* [Internet]. 2008;8:17. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-39549091276&partnerID=tZOtx3y1>
 32. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous recombination deficiency: Exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. Vol. 5, *Cancer Discovery*. 2015. p. 1137-54.
 33. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(15):1382-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452356>
 34. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet] 2014;15(8):852-61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)
 35. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin GJS, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: An interim analysis. *ASCO Annu Meet* [Internet]. 2016; Abstract number 5501. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X)
 36. Moore KN, DiSilvestro P, Lowe ES, Garnett S, Pujade-Lauraine E. SOLO1 and SOLO2: Randomized phase III trials of olaparib in patients (pts) with ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (BRCAm). *ASCO Meet Abstr* [Internet]. 2014;32(15_suppl):-TPS5616. Available from: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/TPS5616
 37. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(1):75-87. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9
 38. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer *N Engl J Med* [Internet]. 2016;NEJMoa1611310. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611310>
 39. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muglia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3107-14.
 40. Krasner CN, McMeekin DS, Chan S, Braly PS, Renshaw FG, Kaye S, et al. A Phase II study of trabectedin single agent in patients with recurrent ovarian cancer previously treated with platinum-based regimens. *Br J Cancer* [Internet] 2007;97(12):1618-24. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2360276&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 41. Sessa C, De Braud F, Perotti A, Bauer J, Curigliano G, Nobelsasco C, et al. Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1867-74.
 42. Del Campo JM, Roszak A, Bidzinski M, Ciuleanu TE, Hogberg T, Wojtukiewicz MZ, et al. Phase II randomized study of

- trabectedin given as two different every 3 weeks dose schedules (1.5 mg/m² 24 h or 1.3 mg/m² 3 h) to patients with relapsed, platinum-sensitive, advanced ovarian cancer. *Ann Oncol* 2009;20(11):1794-802.
43. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: Overall survival analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012;48(15):2361-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.04.001>
 44. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: Outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 2011;22(1):39-48.

Cáncer de ovario. Enfermedad platino resistente

M. ORÉ ARCE, I. ROMERO, A. POVEDA

Área de Oncología Ginecológica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

RESUMEN

Las pacientes cuya enfermedad recae dentro de los 6 meses tras finalizar quimioterapia basada en platino se clasifican como enfermedad platino resistente (PR). Aunque el cáncer de ovario (CO) es a menudo inicialmente una neoplasia quimiosensible, los pacientes que adquieren resistencia a la quimioterapia basada en platino representan un reto terapéutico. En el escenario de PR, los agentes citotóxicos en monoterapia más activos son doxorubicina liposomal pegilada, paclitaxel, topotecán y gemcitabina. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) ha surgido como un objetivo terapéutico importante en varios tumores sólidos incluyendo CO. Bevacizumab se une a VEGF evitando así la activación del receptor de VEGF (VEGFR) que conduce a la inhibición de la angiogénesis tumoral. AURELIA es el primer ensayo que demuestra un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión de un régimen de combinación y de un agente biológico en el cáncer de ovario platino resistente. Bevacizumab en combinación con quimioterapia debe considerarse una opción estándar en el escenario de PR. La vía de la angiopoyetina es una vía paralela independiente del VEGF con efectos directos sobre el microambiente tumoral y el remodelado vascular. El factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento derivado de plaquetas también han surgido como dianas en la cascada angiogénica.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. Platino resistente. Angiogénesis. Bevacizumab.

INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario (CEO) es la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer (1). Cerca del 75% de las mujeres con CEO se diagnostican en estadio avanzado (FIGO III-IV) siendo el tratamiento estándar inicial la cirugía de citorreducción primaria (CP) seguido de la administración de quimioterapia (QT). La CP tiene

ABSTRACT

Patients whose disease relapses within 6 months after platinum-containing therapy are categorized as having platinum-resistant disease (PR). Although ovarian cancer (OC) is often initially a chemosensitive malignancy, patients who become resistant to platinum-based chemotherapy represent a therapeutic challenge. In the PR setting, the most active cytotoxic single agents are pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel, topotecan and gemcitabine. Vascular endothelial growth factor (VEGF) has emerged as an important therapeutic target in several solid tumors including OC. Bevacizumab, binds VEGF, thus preventing activation of the VEGF receptor (VEGFR) leading to inhibition of tumor angiogenesis. AURELIA is the first trial to demonstrate a significant progression free survival benefit of either a combination regimen or a biologic agent in platinum-resistant ovarian cancer. Bevacizumab combined with chemotherapy should be considered a standard option in the PR setting. The angiopoietin pathway is a parallel VEGF-independent pathway with direct effects on the tumor microenvironment and vascular remodeling. Fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor have also emerged as targets in the angiogenic cascade.

KEY WORDS: Ovarian cancer. Platinum-resistant. Angiogenesis. Bevacizumab.

como objetivo principal la citorreducción óptima (resección de todas las lesiones macroscópicamente visibles) ya que se ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) (2).

A pesar de las altas tasas de respuesta al tratamiento inicial (70-80%), solo aproximadamente el 15% de las mujeres logran la curación (3-6). El resto de pacientes

presentan una enfermedad resistente al tratamiento o enfermedad recurrente incurable con una tasa de supervivencia global a 5 años alrededor del 50% (6,7).

SENSIBILIDAD A PLATINO: DEFINICIÓN

Los pacientes con cáncer de ovario (CO) recurrente son un grupo heterogéneo, con un pronóstico variable y una respuesta imprevisible a los tratamientos subsiguientes. La identificación de subgrupos de pacientes que difieren con respecto a la probabilidad de respuesta a la QT, así como en la SLP y la SG, afecta tanto el diseño como la interpretación de los ensayos clínicos.

El intervalo libre de platino (ILP) es el surrogado clínico más utilizado para predecir respuesta a QT basada en platino en una línea posterior de tratamiento. Tiene valor pronóstico y además es útil como variable de estratificación en ensayos clínicos. En el 4th Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecological Cancer Intergroup celebrado en Vancouver, se estableció la definición de intervalo libre de platino (ILP) como el intervalo desde la última dosis de platino administrada hasta la progresión documentada de la enfermedad (8).

Por lo tanto, se acordó que el ILP debe utilizarse para subcategorizar a los pacientes en los siguientes subgrupos (9) (Tabla I):

- *Pacientes refractarios a platino*: con progresión de la enfermedad durante el tratamiento de QT basada en platino o dentro de las cuatro semanas desde la última dosis de platino.
- *Pacientes resistentes a platino*: progresión de la enfermedad dentro de los 6 primeros meses de finalizada la QT basada en platino.
- *Pacientes parcialmente sensibles a platino*: progresión de la enfermedad entre los 6 y 12 meses de finalizada la QT basada en platino.
- *Paciente sensibles a platino*: pacientes con progresión de la enfermedad después de los 12 meses de finalizada la QT basada en platino.

En la primera recaída aproximadamente el 25% de las pacientes presentan recaída resistente a platino y posteriormente casi todas las pacientes con enfermedad

recurrente desarrollarán, dentro de la evolución de la enfermedad, resistencia a platino.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PLATINO RESISTENTE (PR)

La enfermedad PR debe considerarse una enfermedad incurable hasta ahora con una mediana de supervivencia alrededor de 12 meses en aquellas pacientes tratadas con QT (10), por lo que el objetivo principal del tratamiento debe ser retrasar la progresión de la enfermedad y aliviar los síntomas relacionados con el cáncer mejorando la calidad de vida y en última instancia prolongar la supervivencia.

El ILP es un importante factor pronóstico, pero a pesar de ello no se debe considerar como el único factor a tener en cuenta a la hora de decidir el tratamiento, pues habrá otros factores que pueden influir en el beneficio del mismo.

Es importante conocer la presencia o ausencia de síntomas, ya que puede condicionar el momento de inicio del tratamiento así como la elección del fármaco. Un aceptable estado funcional (ECOG) permitirá ofrecer a la paciente un mayor número de opciones terapéuticas, como por ejemplo la inclusión dentro de ensayos clínicos o la cirugía paliativa (en casos seleccionados). Otro dato importante a tener en cuenta son las terapias previamente recibidas, la toxicidad relevante durante el tratamiento y la toxicidad residual de los mismos.

CIRUGÍA

Aunque la cirugía citorrreductora es la piedra angular del tratamiento del CEO, no existen datos analizados prospectivamente para apoyar este tipo de cirugía (citoreducción secundaria) en el contexto de la enfermedad recurrente.

Actualmente hay dos ensayos clínicos aleatorizados que investigan el beneficio de la cirugía citorrreductora secundaria (GOG 0213 y DESKTOP III). Sin embargo, ambos ensayos clínicos se limitan a pacientes con enfermedad platino sensible (ILP > 6 meses) debido a la ausencia de beneficio en población PR descrita en estu-

TABLA I
SUBGRUPOS SEGÚN LA SENSIBILIDAD A PLATINO

<i>Progresión durante el tratamiento o dentro de las 4 semanas desde la última dosis de platino</i>	Refractaria a platino
<i>ILP < 6 meses</i>	Resistente a platino
<i>ILP ≥ 6 meses</i>	Parcialmente sensible
<i>ILP > 12 meses</i>	Sensible
	Sensible

dios retrospectivos. En el estudio DESKTOP I, estudio retrospectivo que analizó el beneficio de la citorreducción secundaria (CS) en CO recurrente, solo el 13,5% de los pacientes presentaban enfermedad PR. En el grupo PR se describe un peor pronóstico comparado con la población con recaída platino sensible. En una evaluación retrospectiva de la CS, el beneficio de la cirugía solo se observó en pacientes con resección completa de toda la enfermedad visible y recaída platino sensible. En las pacientes con resección incompleta, no parece tener una ventaja en supervivencia incluso si la enfermedad residual fue < 1 cm (11,12).

Por lo tanto no es posible justificar el uso de la cirugía citorreductora en mujeres con enfermedad platino resistente, debido a la morbilidad significativa de la cirugía y el hecho de que la resistencia al platino se asocia con un mal pronóstico independientemente de la intervención quirúrgica.

QUIMIOTERAPIA

En el tratamiento inicial del CEO la QT basada en platino produce una tasa de respuesta de aproximadamente un 70%. Las tasas de respuesta en segunda línea varían dependiendo del tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta el momento de la recurrencia. En la enfermedad PR ensayos clínicos fase II-III han reportado tasas de respuesta objetiva (TRO) entorno al 10-15%, SLP de 3-4 meses y una SG de aproximadamente 12 meses (13-19). Con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos,

los ensayos clínicos han aumentado sustancialmente en los últimos años debido a la disponibilidad de nuevos agentes.

La serie 126, un estudio del GOG (Gynecologic Oncology Group), examinó exclusivamente pacientes con progresión o recaída de la enfermedad dentro de los 6 meses desde la última dosis de QT basada en platino y paclitaxel. Los fármacos citotóxicos que alcanzan una tasa de respuesta mayor a 20% son docetaxel, paclitaxel semanal, nab-paclitaxel y pemetrexed (20).

Ya que la QT en la enfermedad platino resistente se considera paliativa, la monoterapia es el tratamiento de elección. En este escenario los agentes en monoterapia más activos que han sido aprobados son paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada, topotecán y gemcitabina (Tabla II). Varios ensayos clínicos han demostrado que la combinación de agentes incrementa la toxicidad sin aumentar la eficacia (21-23).

Paclitaxel es uno de los primeros fármacos activos en el tratamiento del CEO recurrente. En un ensayo clínico fase II, paclitaxel en monoterapia (dosis entre 110-220 mg/m² en infusión de 24 horas) mostró una TRO del 30% en 47 pacientes con progresión a QT basada en platino y sin tratamiento previo con paclitaxel. En el grupo de pacientes platino resistentes, la TRO fue de 25% (24). Otro ensayo clínico fase II confirmó la actividad de paclitaxel a dosis de 170 mg/m² cada 3 semanas en pacientes platino resistentes (27 pacientes), con una TRO de 33% y una mediana de SLP de 4 meses (25).

El esquema de paclitaxel trisemanal se asocia a mayor toxicidad tanto hematológica como neuropatía sensorial

TABLA II
DATOS DE EFICACIA Y SUPERVIVENCIA DE QT EN CEO PLATINO RESISTENTE

<i>Estudio</i>	<i>Fármacos</i>	<i>Nº PR</i>	<i>Respuesta PR %</i>	<i>TTP semanas</i>	<i>SG semanas</i>	<i>Comentario</i>
Ten Bokkel Huinink et al. (1997)	Paclitaxel vs. topotecán	59 60	13 7	15 23	61 43	No diferencia en respuesta y SG. Diferencias en TTP
Rosenberg et al. (2002)	Paclitaxel c/21 d. vs. semanal	57 51	26 19			No diferencia en respuesta, TTP y SG en resistentes
Gordon et al. (2004)	Topotecán vs. PLD	124 130	17 20	17 16	57 60	No diferencia TTP y SG en resistentes
Mutch et al. (2007)	PLD vs. gemcitabina	99 96	6 8	16 13	59 55	No diferencia TTP y SG
Ferrandina et al. (2008)	PLD vs. gemcitabina	76 77	16 29	16 20	55 50	No diferencia TTP y SG en progresión < 12 meses
Monk et al. (2010)	PLD vs. PLD + trabectedina	115 117	23 16	16 17	56 50	No diferencia en respuesta, TTP y SG

PR: platino resistente; TTP: tiempo a la progresión; SG: supervivencia global; PLD: doxorubicina liposomal pegilada.

por lo que también se exploró el esquema semanal. En un ensayo clínico fase II se exploró la actividad de paclitaxel (80 mg/m²) semanal en 48 pacientes que habían recibido previamente paclitaxel trisemanal y consideradas platino resistentes. Se objetivó una TRO de 21% con un aceptable perfil de toxicidad (26). Otro estudio en la misma línea demostró que el esquema de paclitaxel semanal presenta una menor tasa de toxicidad grado 3-4 comparado con el esquema trisemanal, sin afectar la efectividad del fármaco (27).

Topotecán es otro de los fármacos activos en enfermedad platino resistente. En un ensayo clínico aleatorizado fase III con 112 pacientes publicado por Ten Bokkel Huinink (28) se comparó paclitaxel a 175 mg/m² cada 3 semanas vs. topotecán 1,5 mg/m² por 5 días cada 3 semanas, en pacientes que habían progresado durante o después de un régimen de QT basada en platino. La TRO en la población general fue de 20,5% en las pacientes tratadas con topotecán vs. 13,2% en las pacientes tratadas con paclitaxel ($p = 0,138$). Estabilización de la enfermedad por al menos 8 semanas fue objetivado en 30% de las pacientes tratadas con topotecán y 33% en las tratadas con paclitaxel. La mediana de duración de la respuesta a topotecán y paclitaxel fue de 32 y 20 semanas respectivamente ($p = 0,002$) con una mediana de tiempo a la progresión de 23 y 14 semanas respectivamente ($p = 0,002$). La mediana de supervivencia fue de 61 semanas para las pacientes tratadas con topotecán y 43 semanas para las tratadas con paclitaxel ($p = 0,515$). La tasa de respuesta para topotecán y paclitaxel en pacientes platino resistentes fue de 13,3% vs. 6,7% ($p = 0,213$) respectivamente. Con respecto a la toxicidad, la más relevante fue la hematológica, donde la neutropenia fue significativamente más frecuente con topotecán 79% vs. 23% con paclitaxel ($p < 0,01$). En el brazo de topotecán se objetivó un 25% de trombopenia grado 2 y 41% de anemia grado 2. En una actualización de este estudio publicada en 2004 (29), 4 años post aleatorización, la mediana de supervivencia en el grupo tratado con topotecán es de 63 semanas y 53 semanas en el grupo tratado con paclitaxel ($p = 0,44$). Topotecán tiene una efectividad y beneficio en supervivencia comparable con paclitaxel sin presentar resistencias cruzadas (30).

La dosis aprobada de topotecán en CEO platino resistente es de 1,5 mg/m² administrado los días 1 a 5 cada 3 semanas. Sin embargo, dosis reducidas (1,25 mg/m²) se asocian con una disminución de la toxicidad con similares resultados por lo que es ampliamente utilizado en la práctica clínica (31). Otra estrategia para reducir la toxicidad de topotecán es la administración semanal manteniendo efectividad, pero con una significativa menor toxicidad hematológica (32-34).

En el TOWER trial, un ensayo clínico fase II (194 pacientes) publicado por Sehouli y cols. (35), se analiza la efectividad y seguridad de topotecán a dosis de 4 mg/m² día 1-8-15 vs. topotecán a dosis de 1,25 mg/m² día 1-5. Se observó beneficio clínico (objetivo princi-

pal del estudio) en 47% de las pacientes tratadas con el esquema semanal y 58% con el esquema convencional (RR, 1,21; 95% CI, 0,90-1,64; $p = 0,205$). Las pacientes tratadas con el esquema semanal presentaron una SLP ligeramente menor, pero con similar SG comparado con el esquema convencional. El esquema semanal se asoció a menor riesgo de anemia, neutropenia y trombocitopenia. Este estudio no fue potenciado para realizar una comparación directa entre ambos esquemas o para revelar diferencias en tasa de respuesta.

Con respecto a la efectividad en términos de respuesta y SLP, el esquema convencional sigue siendo el estándar en pacientes con CEO platino resistente. Sin embargo, dado que las tasas de SG con ambos esquemas son comparables y que el perfil de toxicidad de la administración semanal es favorable, hacen de este esquema la opción preferida.

Doxorubicina liposomal pegilada (PLD) recibió aprobación condicional después de que en ensayos clínicos fase II se demostrara actividad frente al CEO con una TRO de aproximadamente 13% (36,37). La actividad se confirmó en un estudio aleatorizado fase III donde se comparó topotecán con PLD en 474 pacientes con CEO recurrente donde más de la mitad eran platino resistentes (254 pacientes). En la población platino sensible, el tratamiento con PLD se asocia con un beneficio en supervivencia con diferencias estadísticamente significativas (HR = 1,432; 95% CI 1,066-1,923; $p = 0,017$). Sin embargo, en la población platino resistente aunque hay una tendencia a una mayor tasa de supervivencia a 3 años a favor de PLD (13,8% vs. 9,5), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (HR = 1,069; 95% CI 0,823-1,387; $p = 0,618$) (38).

Se ha comparado PLD con gemcitabina, otro fármaco también utilizado en enfermedad recurrente. En un ensayo clínico aleatorizado fase III se analiza la actividad de PLD (50 mg/m² cada 28 días) y gemcitabina (1.000 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días) en 195 pacientes con enfermedad platino resistente. La SLP, objetivo principal del estudio, fue de 3,1 vs. 3,6 meses, TRO 8,3% vs. 6,1% y la SG de 13,5 vs. 12,7 meses, respectivamente. Ninguno de los *end points* de eficacia mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Con respecto a la toxicidad grado 2-3, el grupo tratado con PLD presentó mayor síndrome mano-pie y mucositis, y en el grupo de gemcitabina más neutropenia fatiga y estreñimiento. Aunque este estudio no fue diseñado como estudio de equivalencia, PLD y gemcitabina parecen tener un comparable índice terapéutico (39).

Ferrandina y cols. publicaron otro ensayo clínico fase III donde 153 pacientes con CEO recurrente, de los cuales 86 eran platino resistentes, fueron aleatorizados a recibir PLD 40 mg/m² cada 28 días o gemcitabina 1.000 mg/m² día 1 y 8 cada 28 días. No se cumplió el objetivo principal del estudio que fue el tiempo hasta la progresión ($p = 0,411$). La TRO fue mayor en el brazo con

gemcitabina (29% vs. 16% $p = 0,056$). Sin embargo, una tendencia favorable en SG fue documentada en el brazo tratado con PLD ($p = 0,048$). En un análisis predefinido de calidad de vida se apreció un *score* significativamente mayor a favor del grupo tratado con PLD (40).

La interrogante de cuál es el fármaco de elección y cuál es la mejor secuencia aún no encuentra una respuesta suficientemente satisfactoria ya que no existe una franca superioridad de un fármaco sobre todo en supervivencia o tasa de respuesta. El perfil de toxicidad y las preferencias del paciente pueden ayudar a definir la estrategia.

ANTIANGIOGÉNICOS

La angiogénesis juega un papel importante en la invasión y la proliferación neoplásica de varios tipos tumorales, siendo importante en la patogénesis y el comportamiento clínico del CEO. Actualmente la vía de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) es la vía de la angiogénesis más estudiada. Otras vías de señalización relacionadas con la angiogénesis que emergen como dianas terapéuticas son la vía de Tie-2, PDGF, FGF, PI3K-Akt-mTOR y Ras-MEK-Erk (Fig. 1).

Bevacizumab

VEGF-A es un mediador importante de la angiogénesis y se expresa en la mayoría de los especímenes

tumorales de pacientes con CEO. Además de estimular la angiogénesis, el VEGF-A induce la permeabilidad vascular y juega un papel importante en el desarrollo de la ascitis, tanto en modelos animales como en pacientes con CEO (41,42).

Bevacizumab (anticuerpo monoclonal dirigido a VEGF-A) ha demostrado actividad clínica en pacientes con cáncer de ovario. En un estudio fase II, 62 pacientes con CEO en recaída y tratados con no más de 2 líneas previas, recibieron bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas. En este estudio se objetivó una TRO de 17,7% y una mediana de duración de la respuesta de 10,3 meses (43). En otro ensayo clínico fase II, bevacizumab en combinación con dosis bajas de ciclofosfamida oral, demostró una TRO de 28% en pacientes con CEO recidivante (44). Ambos estudios combinan pacientes sensibles como resistentes a platino.

Cannistra y cols. publicaron un ensayo clínico fase II donde se evalúa la eficacia y seguridad de bevacizumab en 44 pacientes con CEO quienes habían experimentado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o dentro de los 3 meses tras la finalización de topotecán o PLD. El 83,7% había presentado progresión dentro de los 6 meses desde la administración del tratamiento de 1ª línea basada en platino (resistencia primaria) y el 52,3% habían recibido 2 líneas previas de tratamiento. Datos de eficacia como respuesta parcial y enfermedad estable fue descrita en 15,9% y 61,4% de los pacientes respectivamente, siendo la mediana de SLP de 4,4 meses con una SG de 10,7 meses. Eventos adversos serios ocurrieron en 18 pacientes (40,9%), siendo la perforación

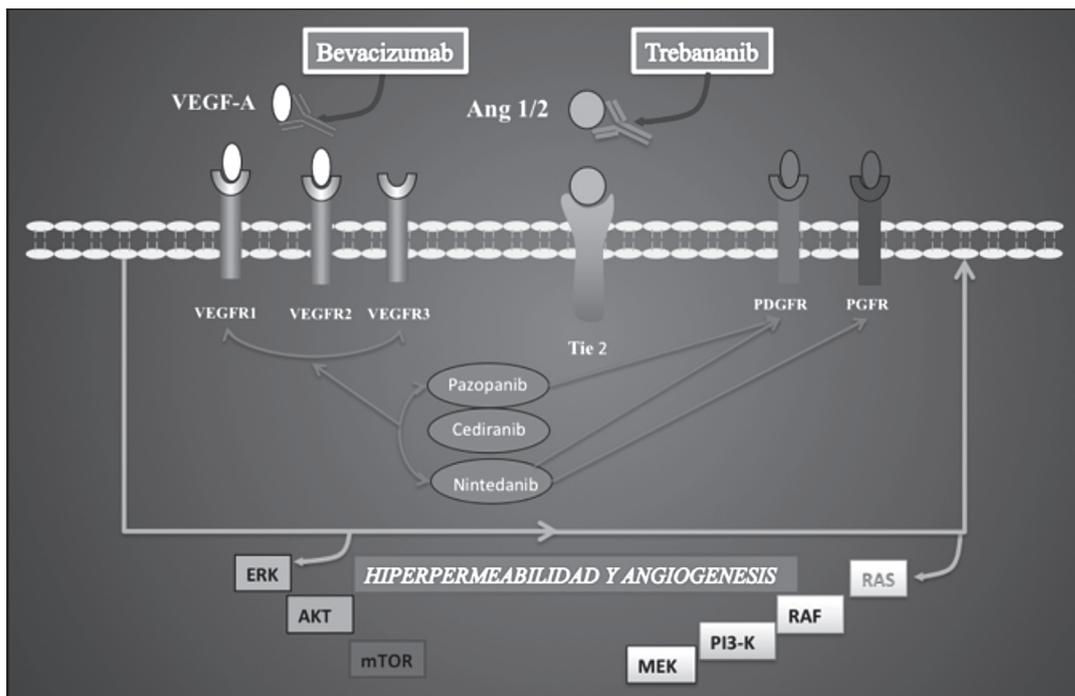


Fig. 1. Angiogénesis y estrategias antiangiogénicas en el cáncer de ovario.

intestinal, obstrucción intestinal y eventos tromboembólicos arteriales los más comúnmente reportados (45).

Dado que los resultados de los ensayos clínicos fase II eran prometedores, y con el afán de valorar el impacto de la asociación de QT y bevacizumab en la enfermedad platino resistente, se diseñó el ensayo clínico fase III AURELIA.

En este estudio 361 pacientes se aleatorizaron a recibir solo QT a elección del investigador (paclitaxel semanal, topotecán semanal/trisemanal o PLD) o QT más bevacizumab a dosis de 10 mg/kg cada 14 días o 15 mg/kg cada 21 días si topotecán fue administrado cada 3 semanas. Las pacientes debían tener un intervalo libre de enfermedad ≤ 6 meses, ≤ 2 líneas previas de tratamiento, no presentar historia de obstrucción intestinal, fístula abdominal y no evidencia clínica o radiológica de afectación rectosigmoidea. La combinación de QT y bevacizumab alcanzó una SLP (objetivo principal del estudio) de 6,7 vs. 3,4 meses para solo QT (HR 0,48, 95% IC 0,38-0,6, $p < 0,001$), siendo este beneficio consistente en todos los subgrupos analizados. La tasa de respuesta evaluada por RECIST (287 pacientes) fue de 11,8% para el brazo de QT vs. 27,3% para el brazo con bevacizumab ($p = 0,001$). La tasa de respuesta de CA 125 según criterios GCIG (297 pacientes) fue de 11,6% con QT vs. 31,8% en el brazo tratado con bevacizumab ($p < 0,001$). La mediana de SG en el brazo de QT fue de 13,3 meses vs. 16,6 meses para el brazo tratado con bevacizumab (HR 0,85, 95% IC 0,66-1,08, $p < 0,174$), pero este estudio no fue diseñado para comparar este dato entre ambos grupos de tratamiento. Con respecto al perfil de seguridad, hubo un incremento de incidencia de hipertensión arterial y proteinuria grado ≥ 2 con bevacizumab. Perforación gastrointestinal grado ≥ 2 fue observada en 4 pacientes (2,2%) que recibieron bevacizumab y ningún caso en el brazo de recibió solo QT (46).

En el estudio AURELIA se incluyó una evaluación de la calidad de vida con los *patient-reported outcomes* (PROs), objetivo secundario del estudio. Una mayor proporción de pacientes tratadas con bevacizumab más QT reportaron $\geq 15\%$ de mejoría de los síntomas abdominales-gastrointestinales a las semana 8/9 de tratamiento (22% vs. 9%, $p = 0,002$). En aquellas pacientes que presentaban ascitis (25% de la población con intención de tratar), se objetivó una mayor efecto de tratamiento en el grupo tratado con bevacizumab vs. QT sola (44% vs. 4,1% respectivamente; $p < 0,001$) (47).

En un análisis exploratorio del cohorte de QT, se evidencian una mayor SLP y tasa de respuesta a favor del brazo tratado con paclitaxel y bevacizumab con diferencias estadísticamente significativas. Con respecto a la SG hay un beneficio en el brazo de paclitaxel más bevacizumab con una mediana de 22,4 vs. 13,2 meses (HR 0,65, 95% IC 0,42-1,02). Estos datos sugieren que la combinación de estos 2 agentes puede potenciar el efecto antiangiogénico (48).

En otro subestudio del AURELIA, la resistencia a platino fue clasificada de acuerdo a la respuesta previa a QT. Se definió como resistencia primaria a platino (RPP) cuando la progresión ocurre dentro de los 6 meses tras finalizar la 1ª línea de QT basada en platino. Resistencia secundaria (RSP) fue definida cuando la progresión ocurre después de 6 meses tras finalizar una 1ª línea de QT basada en platino, pero en menos de 6 meses tras finalizar una 2ª línea basada en platino. Una mayor mediana de SLP (10,2 vs. 5,6 meses, $p < 0,001$) y SG (22 vs. 13,7 meses, $p < 0,001$) fue objetivada en el grupo tratado con QT más bevacizumab catalogado como RSP, sin diferencias en las PROs (49).

Trebananib

La vía de la angiopoetina (Ang) es una vía paralela independiente a la vía de VEGF que tiene efectos directos sobre el microambiente tumoral y el remodelamiento vascular. Ang-1, Ang-2 y Ang-4 son ligandos de Tie-2, un receptor de membrana expresado en las células endoteliales, y cuya activación desencadena una cascada de señalización que promueve la angiogénesis. Trebananib (AMG 386) inhibe la unión de Tie-2 con sus ligandos Ang-1 y Ang-2, demostrando actividad antiangiogénica en modelos pre-clínicos de cáncer de ovario y en un ensayo clínico fase I (50,51). Dados los resultados de un ensayo clínico aleatorizado fase II (52), donde se observó un beneficio en SLP con un perfil de seguridad diferente, se diseñó el ensayo clínico fase III TRINOVA I.

En este estudio se aleatorizaron 919 pacientes con CEO recurrente (se excluyeron histología mucinosa, células claras, *borderline*, pacientes refractarias a platino y sensibilidad a platino > 12 meses) a recibir paclitaxel semanal (80 mg/m²) más trebananib semanal (15 mg/kg) o paclitaxel más placebo. El 52,2% era platino resistente. La mediana de SLP (objetivo principal del estudio) fue significativamente mayor en el grupo tratado con trebananib comparado con el grupo placebo, 7,2 meses vs. 5,4 meses respectivamente (HR 0,66, CI 95% 0,57-0,77; $p < 0,0001$). Este beneficio fue consistente en todos los subgrupos pre-especificados. La tasa de respuesta objetiva en el grupo tratado con trebananib fue de 38,4% vs. 29,8 en el grupo tratado con placebo ($p < 0,007$) sin diferencias estadísticamente significativas en SG.

Con respecto al perfil de seguridad, trebananib presentó mayor incidencia de edemas que con placebo (64% vs. 28%) incluyendo edema generalizado, localizado y linfedema. La frecuencia de derrame pleural, ascitis aumento de peso y visión borrosa fue incrementado en el grupo tratado con trebananib (53). Los resultados de este análisis intermedio son confirmados en el análisis final del estudio, donde además de los resultados previamente descritos, en un análisis por subgrupos se describe un beneficio en SG en las pacientes con ascitis tratadas

con trebananib (14,5 vs. 12,3 meses; HR 0,72, CI 95% 0,55-0,93; $p = 0,011$) (54).

Ya que los resultados de este estudio son clínicamente significativos, paclitaxel asociado a trebananib podría proporcionar una opción de tratamiento anti-angiogénico diferente al bloqueo de VEGF a mujeres con CEO recurrente aunque no dispone de aprobación por agencia reguladora alguna.

Pazopanib

Pazopanib es un inhibidor de tirosinquinasa (iTK) multidiaria de receptores VEGF, PDGFRA, PDGFRB y FGFR1-3. Este fármaco ha demostrado actividad en pacientes con cáncer de ovario que inicialmente ha respondido a QT basada en platino y que tienen alto riesgo de recurrencia.

La actividad de pazopanib fue analizado en el contexto de la enfermedad platino resistente en un ensayo clínico fase II donde 74 pacientes fueron aleatorizados a recibir paclitaxel semanal más pazopanib o paclitaxel más placebo. La mediana de SLP, objetivo principal del estudio, fue de 3,49 meses vs. 6,35 meses para paclitaxel/placebo vs. paclitaxel/pazopanib respectivamente (HR 0,42, IC 95% 0,25-0,69, $p < 0,0002$). Con respecto a los objetivos secundarios, la mediana de SG fue de 13,7 meses vs. 19,1 meses a favor del grupo tratado con paclitaxel/pazopanib (HR 0,60, IC 95% 0,32-1,13, $p = 0,056$) y la tasa de respuesta alcanzada en el grupo paclitaxel/pazopanib fue de 56% vs. 25% para paclitaxel/placebo ($p = 0,008$). Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes en el grupo tratado con pazopanib fueron neutropenia (30%), fatiga (11%), leucopenia (11%), hipertensión arterial (8%) y elevación de transaminasas (8%) (55).

La actividad de pazopanib (800 mg c/12 horas) en monoterapia ha sido evaluada en un ensayo clínico fase II no aleatorizado donde se incluyeron 25 pacientes consideradas resistentes y refractarias a platino, tratadas al menos con 2 líneas de QT. Se objetivo una pobre actividad del fármaco al no alcanzar el objetivo principal del estudio (tasa de beneficio clínico: respuesta completa, parcial o enfermedad estable ≥ 8 semanas por criterios RECIST) (56).

INHIBIDORES DE PARP

Olaparib

Los inhibidores de las enzimas poli ADP-ribosa polimerasa humanas (PARP) han surgido como una nueva opción terapéutica en pacientes con mutación de BRCA, no solo en cáncer de ovario sino también en otros tipos de tumores. Olaparib, uno de los inhibidores de PARP (iPARP) más estudiado, está aprobado por la agencia

europea del medicamento (EMA) en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con carcinoma seroso de alto grado de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario con mutación de BRCA (germinal y/o somática) sensibles a platino, en recaída, que están en respuesta (respuesta completa o parcial) a QT basada en platino.

La FDA tiene una aprobación diferente a la EMA. Olaparib esta indicado en monoterapia en pacientes con carcinoma de ovario avanzado, con mutación germinal de BRCA, que han sido tratadas con tres o más líneas de QT independientemente de la sensibilidad a platino. La aprobación se basa en un ensayo clínico fase II no aleatorizado donde 298 pacientes con neoplasias asociadas a mutación germinal de BRCA recibieron olaparib a dosis de 400 mg c/12 horas hasta progresión o toxicidad. De las 298 pacientes, 193 presentaban cáncer de ovario de las cuales 137 habían recibido tres o más líneas previas de QT y habían sido consideradas platino resistentes. Con respecto a la actividad del fármaco, se observó una tasa de respuesta de 31,1%, la mediana de SLP fue de 7 meses y la mediana de SG de 16,6 meses. Como toxicidad grado ≥ 3 se describió mayor incidencia de anemia, dolor abdominal y fatiga (57).

CORRESPONDENCIA:

Andrés Poveda
Área de Oncología Ginecológica
Fundación Instituto Valenciano de Oncología
Carrer del Professor Beltrán Bágüena, 8
46009 Valencia
e-mail: apoveda@fivo.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
2. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-44.
3. Cannistra SA, Bast Jr RC, Berek JS, et al. Progress in the management of gynecologic cancer: consensus summary statement. *J Clin Oncol* 2003;21(Suppl. 10):129-32.
4. Harter P, Hilpertm F, Mahner S, et al. Systemic therapy in recurrent ovarian cancer: current treatment options and new drugs. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(1):81-8.
5. Colombo N, Van Gorp T, Parma G, et al. Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60(2):159-79.
6. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist* 2002;7(Suppl. 5):20-8.
7. Bast Jr RC, Hennessy B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer* 2009;9(6):415-28.

8. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(4):771-5.
9. Pujade-Lauraine E. How to approach patients in relapse. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl. 10):128-31.
10. Naumann RW, Coleman RL. Management strategies for recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Drugs* 2011;71:1397-412.
11. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106(9):1933-9.
12. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(12):1702-10.
13. Piccart M, Green J, Lacave A, et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum-pretreated advanced ovarian cancer: a randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1193-202.
14. Ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2183-93.
15. Gordon A, Fleagle J, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312-22.
16. Bozas G, Bamias A, Koutsoukou V, et al. Biweekly gemcitabine and cisplatin in platinum-resistant/refractory, paclitaxel-pretreated, ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;104:580-5.
17. Buda A, Floriani I, Rossi R, et al. Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy: an Italian collaborative study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) Group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) Group. *Br J Cancer* 2004;90:2112-7.
18. Meier W, Du Bois A, Reuss A, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2009;114:199-205.
19. Monk B, Herzog T, Kaye S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3107-14.
20. Naumann RW, Coleman RL. Management strategies for recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Drugs* 2011;71:1397-412.
21. Buda A, Floriani I, Rossi R, et al. Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy: An Italian collaborative study from the Mario Negri Institute, Milan, GONO (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and IOR (Istituto Oncologico Romagnolo) group. *Br J Cancer* 2004;90:2112-7.
22. Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: Results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3176-82.
23. Lortholary A, Largillier R, Weber B, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: The CAR-TAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol* 2012;23:346-52.
24. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Int Med* 1989;111(4):273-9.
25. Thigpen JT, Blessing JA, Ball H, et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1748-53.
26. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101(3):436-40.
27. Rosenberg P, Andersson H, Boman K, et al. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncol* 2002;41(5):418-24.
28. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2183-93.
29. ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15(1):100-3.
30. Gore M, ten Bokkel Huinink W, Carmichael J, et al. Clinical evidence for topotecan-paclitaxel non-cross-resistance in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(7):1893-900.
31. Sehouli J, Oskay-Ozcelik G. Current role and future aspects of topotecan in relapsed ovarian cancer. *Curr Med Res Opin* 2009;25:639-51.
32. Abushahin F, Singh DK, Lurain JR, et al. Weekly topotecan for recurrent platinum resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:53-7.
33. Bhoola SM, Coleman RL, Herzog T, et al. Retrospective analysis of weekly topotecan as salvage therapy in relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:564-9.
34. Brown JV, 3rd, Rettenmaier MA, Lopez KL, et al. A phase II, multicenter trial of weekly topotecan in patients with recurrent platinum-sensitive epithelial cancers of the ovary and peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:249-54.
35. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;10:242-8.
36. Gordon AN, Granai CO, Rose PG, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3093-100.
37. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997;15(3):987-93.
38. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95(1):1-8.
39. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-8.
40. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-6.
41. Yamamoto S, Konishi I, Mandai M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: Correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels. *Br J Cancer* 1997;76:1221-7.
42. Byrne AT, Ross L, Holash J, et al. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model. *Clin Cancer Res* 2003;9:5721-8.

43. Burger RA, Sill M, Monk B, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol* 2005;23(suppl; abstr 5009):457s.
44. Garcia AA, Oza AM, Hirte H, et al. Interim report of a phase II clinical trial of bevacizumab (Bev) and low dose metronomic oral cyclophosphamide (mCTX) in recurrent ovarian (OC) and primary peritoneal carcinoma: A California Cancer Consortium Trial. *J Clin Oncol* 2005;23(suppl; abstr 5000):455s.
45. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-6.
46. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-8.
47. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;43:1309-16.
48. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, et al. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial. *J Clin Oncol* 2015;33:3836-8.
49. Trillsch F, Mahner S, F. Hilpert F, et al. Prognostic and predictive effects of primary versus secondary platinum resistance for bevacizumab treatment for platinum-resistant ovarian cancer in the AURELIA trial. *Ann Oncol* 2016;27(9):1733-9.
50. Coxon A, Bready J, Min H, et al. Context-dependent role of angiopoietin-1 inhibition in the suppression of angiogenesis and tumor growth: implications for AMG 386, an angiopoietin-1/2-neutralizing peptibody. *Mol Cancer Ther* 2010;9:2641-51.
51. Herbst RS, Hong D, Chap L, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of AMG 386, a selective angiopoietin inhibitor, in adult patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009;27:3557-65.
52. Karlan BY, Oza AM, Richardson GE, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients with recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:362-71.
53. Monk B. J, Poveda A, Vergote I, et al. Anti-angioprotein therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:799-808.
54. Monk BJ, Poveda A, Vergote I, et al. Final results of a phase 3 study of trebananib plus weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): Long-term survival, impact of ascites, and progression-free survival-2. *Gynecol Oncol* 2016;143(1):27-34.
55. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:561-8.
56. Oaknin A, Gonzalez-Martin A, et al. A phase II study of pazopanib in recurrent or persistent ovarian (EOC), peritoneal (PPC), or Fallopian tube cancer (FTC): A Spanish Ovarian Cancer Group (GEICO) study. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl; abstr 5068).
57. 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;33:244-50.

Papel de los inhibidores de la PARP en cáncer de ovario

A. CASADO, N. VIDAL, A. MANZANO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los inhibidores de la PARP son actualmente los agentes dirigidos a dianas terapéuticas más prometedores en cáncer de ovario. La evidencia y conocimiento actual sugieren con intensidad que estos agentes tendrán una importante influencia en el manejo del cáncer de ovario. Las enzimas PARP 1 y 2 regulan la reparación del DNA y mantienen la estabilidad genómica en las células. Las enzimas PARP median la reparación de las roturas de cadena única del DNA a través del sistema de reparación de escisión de bases. Los genes BRCA-1 y BRCA-2 son cruciales para la vía de reparación homóloga. La inhibición de la actividad enzimática de las PARP en presencia de una mutación deletérea en los genes BRCA puede resultar en muerte celular a través del proceso conocido como letalidad sintética. La inhibición de la reparación del DNA mediante el uso de inhibidores de la PARP potencia el daño causado al DNA por la quimioterapia. Se ha demostrado que mutaciones germinales o somáticas en los genes de la vía de la reparación homóloga del DNA se asocian a una importante mejora de la sensibilidad a platino y una supervivencia mayor. Esta mejor evolución podría también aplicarse a mutaciones germinales o somáticas en genes distintos a BRCA-1/2 de la vía de reparación homóloga del DNA. Además de los carcinomas seroso-papilares de alto grado, en los cuales deficiencias en la recombinación homóloga (HRD) son frecuentemente encontradas, en las histologías no serosas parece haber un número similar de alteraciones genéticas en la vía de reparación de la recombinación homóloga del DNA.

Olaparib ha sido el inhibidor de la PARP más extensamente estudiado hasta el momento y ha sido el primer inhibidor de la PARP aprobado para su uso comercial en cáncer de ovario por las agencias, tanto la EMA como la FDA. Los actuales estudios fase III están investigando el uso de olaparib como terapia de mantenimiento en enfermas recurrentes platino-sensibles así como en enfermas recientemente diagnosticadas de cáncer de ovario tras quimioterapia de primera línea basada en platino. Otras áreas de interés son el uso de olaparib en monoterapia en enfermas recurrentes con mutaciones germinales o somáticas en BRCA-1/2 y estudios en los que olaparib es combinado con quimioterapia y/o nuevos agentes de diana molecular.

ABSTRACT

PARP inhibitors are currently the most promising new class of targeted agents in ovarian cancer and current evidence strongly suggests that these agents will have an important impact on the management of this disease. PARP 1 and 2 enzymes regulate DNA damage repair and maintain genomic stability in cells. PARP mediates DNA single-strand break repair through the base excision repair pathway. BRCA-1 and BRCA-2 proteins are vital for homologous recombination. Inhibition of PARP activity in the presence of deleterious mutation in the BRCA genes can result in tumor cell death through the process of synthetic lethality. Inhibition of DNA repair by PARP inhibitors potentiates DNA damage caused by chemotherapy. It has been demonstrated that germline and somatic mutations in homologous recombination DNA repair genes are associated with significantly improved platinum sensitivity and overall survival. These better outcomes may also apply to germline and somatic mutations in homologous recombination genes other than BRCA1 and BRCA2. In addition to high-grade serous ovarian carcinomas in which homologous recombination deficiency (HRD) is commonly found, homologous recombination gene mutations seem to be equally common in carcinomas with nonserous histologies.

Olaparib has undergone the most extensive clinical research program so far, and has been the first PARP inhibitor granted commercial rights by the European Medicines Agency (EMA) and the FDA in USA. Current phase III studies are investigating the use of olaparib as a maintenance treatment in recurrent, platinum-sensitive population of patients as well as after platinum-based chemotherapy for women with newly diagnosed ovarian cancer. Other areas of research are monotherapy for recurrent ovarian cancer in women with germline or somatic mutations in BRCA-1/2 genes and studies in which olaparib is combined with chemotherapy and or other targeted agents.

In addition to olaparib, there are a number of other PARP inhibitors in very advanced stage of development in ovarian cancer including niraparib, rucaparib, and veliparib. Talazoparib or CEP-9722 are still in a rather early stage of development. Rucaparib has also been recently approved by the FDA.

Además de olaparib, hay un número de inhibidores de la PARP en estadio muy avanzado de desarrollo, como niraparib, rucaparib y veliparib. Talazoparib o CEP-9722 están aún en un estado menos avanzado de desarrollo clínico. Rucaparib ha sido también recientemente aprobado por la FDA. Estudios importantes de fase II y III han sido recientemente comunicados y serán revisados en este manuscrito de revisión junto con la evidencia actual disponible de los inhibidores de la PARP en cáncer de ovario. Los estudios actualmente en marcha y las posibles combinaciones con otros agentes de diana molecular serán también brevemente descritos. Serán necesarias futuras investigaciones para establecer el papel de los inhibidores de la PARP en enfermas platino-resistentes así como en histologías no serosas.

PALABRAS CLAVE: Inhibidores de la PARP. Cáncer de ovario.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario tiene una alta letalidad, siendo el 6º tumor en frecuencia en mujeres en España, con una incidencia de 3.236 en 2012, y la 5ª causa de muerte por cáncer, causando 1.878 muertes en 2012 (1).

Desde la introducción de la quimioterapia basada en platino y el paclitaxel ha habido un moderado progreso en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado, principalmente con la introducción de bevacizumab como terapia concomitante y de mantenimiento (2-4). La enfermedad avanzada tras un correcto tratamiento de primera línea continua presentando unas tasas de recidiva elevadas, lo que constituye un extraordinario desafío en la práctica clínica. El tratamiento quimioterápico está dirigido a la interrupción del ciclo celular, de la división celular, pero en los últimos 15 años el foco de las investigaciones se ha dirigido hacia otras áreas también esenciales para el crecimiento celular, como la angiogénesis, la inmunoterapia o la intervención sobre los sistemas reparadores del ADN. Las terapias dirigidas son tratamientos que actúan de manera más específica contra las células tumorales aprovechando sus alteraciones moleculares (5,6). El concepto de “letalidad sintética” en cáncer de ovario fue descrito en abril de 2005, en dos artículos que describían la sensibilidad “in vitro” de las células con mutación en los genes BRCA-1 y 2 a los inhibidores selectivos de las enzimas multifuncionales PARP (Poli ADP ribosa polimerasas). La PARP-1 es la isoforma más abundante, que junto con la PARP-2 regula la reparación del ADN y mantienen la estabilidad genómica en las células.

Teniendo en cuenta que en torno al 23% de los tumores serosos de alto grado de ovario presentan mutación germinal (15-17%) o somática en BRCA-1 y 2 (6-8%), y que aproximadamente el 50% presentan defectos en el sistema o vía de reparación por recombinación homóloga del ADN de acuerdo a los datos del análisis del Atlas Genómico del Cáncer (TCGA), la inhibición selectiva de las PARP puede tener un importante impacto en el tratamiento del cáncer de ovario (7,8). También se ha

Important phase II and phase III data have recently been communicated and these will also be reviewed in this overview along with current evidence available for PARP inhibitors in ovarian cancer. Ongoing clinical trials and possible combinations with other targeted agents will also be briefly described. Future research will be needed to establish the role of PARP inhibitors in platin-resistant ovarian cancer patients as well as in nonserous histologies.

KEY WORDS: PARP inhibitors. Ovarian cancer.

observado que esta terapia es efectiva en enfermas sin mutaciones en BRCA-1/BRCA-2, por lo que se están investigando biomarcadores y huellas genéticas que permitan identificar a dichas pacientes, además de terapias concomitantes que puedan sensibilizar a las células tumorales (8,9).

INTERVENCIÓN SOBRE LOS MECANISMOS DE REPARACIÓN DEL DNA. MECANISMO DE ACCIÓN

La inhibición de la actividad de las PARP en presencia de una mutación deletérea en los genes BRCA puede resultar en muerte celular.

En el importante trabajo llevado a cabo por Pennington y cols., sobre una muestra de 390 carcinomas de ovario, un 31% de los mismos presentaron una mutación germinal (24%) y/o somática (9%) deletérea en la vía de reparación por recombinación homóloga del ADN (HR), que implicó la presencia de alteraciones en los 13 genes de la vía de reparación por recombinación homóloga seleccionados para esta investigación, entre ellos: BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CHEK1, CHEK2, FAM175A, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C y RAD51D. El 55% de las mutaciones se observaron en BRCA-1, el 19% en BRCA-2 y el 26% en los otros 11 genes estudiados, sobre todo en BRIP1, RAD51C, RAD51D, CHEK1, CHECK2 o ATM. Mutaciones en estos genes también podrían conferir sensibilidad a los inhibidores de la PARP y a los agentes que dañan el ADN. Un hallazgo sorprendente en este estudio fue que la frecuencia de mutaciones en los genes de reparación por recombinación homóloga fue similar en tumores de histología serosa y no serosa, si bien las mutaciones en los genes BRCA-1/2 fueron más comunes en los carcinomas seroso-papilares (79% vs. 45%) (10). Diferentes estudios demuestran que la alteración más común se produce por mutación germinal de BRCA 1 o 2, que está presente en aproximadamente un 15% del conjunto de los tumores epiteliales de ovario y hasta en un 22,6% en los de histología serosa de alto grado (11).

Los pacientes con tumores de ovario asociados a déficit en el sistema HR presentan un fenotipo característico denominado “BRCAness”, que consiste en: histología de alto grado, serosa, poco o no diferenciada, avanzado al diagnóstico (estadios III o IV), con mayor predisposición a metastatizar a vísceras, mayor supervivencia global y sensibilidad a platinos. Estas características son más frecuentes en los tumores con mutación en BRCA1, y están relacionadas con la inestabilidad genómica (10-12).

Los tumores con déficit en el sistema de reparación por recombinación homóloga del ADN han demostrado una sensibilidad aumentada a los inhibidores de la PARP, que pueden provocar la llamada “letalidad sintética” en estas células. La “letalidad sintética” se produce cuando se combinan dos o más defectos en genes diferentes, que por separado son inocuos y juntos conducen a la muerte celular. Las terapias dirigidas aprovechan las alteraciones genéticas específicas de las células tumorales para inducir la muerte en ellas sin afectar a las células normales, lo que permite una ventana terapéutica substancial (13). Existen varias explicaciones para este fenómeno, cuyo mecanismo no se comprende totalmente por el momento. El enzima PARP1 es esencial en la reparación del

ADN de cadena simple por el mecanismo de escisión de bases (BER), que es fundamental en las células con déficit en el sistema HR, al inhibir dicho enzima, los errores en la cadena simple del ADN se replican sin corregir, llegando a provocar errores de doble cadena (más citotóxicos), que requieren del sistema de reparación HR. PARP1 también limita el sistema de reparación por recombinación no homóloga clásico, que da lugar a numerosos errores e induce la inestabilidad genómica. La inhibición de dicho enzima promueve este mecanismo de reparación, que parece ser especialmente deletéreo en las células con déficit en el sistema HR. Además parece que la sensibilidad extrema de estas células a los inhibidores de la PARP también se explica por atrapamiento de PARP1 en el ADN dañado, no permitiendo que accedan proteínas de reparación y produciendo un efecto citotóxico (mayor en las células con déficit en el sistema HR). Existen varios inhibidores de dicho enzima estudiados en el cáncer de ovario: olaparib (AZD2281), rucaparib (CO338, AG014699 y PF01367338), veliparib (ABT888), talazoparib (BMN 673), niraparib (MK4827) y CEP 9722. Iniparib ya no es considerado un inhibidor de la PARP (11-15) (Tablas I-III).

TABLA I

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS PIVOTALES DE OLAPARIB EN CÁNCER DE OVARIO (OC) (ESTUDIO 19 Y ESTUDIO 42)

Estudio	Fase	Tratamiento	n	Población del estudio	ORR, %	PFS, mo
19	II	Olaparib 400 mg bid vs. Placebo	265	Platino-sensible (serosos alto grado: HGS OC)	12 vs. 4 (p = 0,12)	8,4 vs. 4,8 (HR 0,35) BRCAm: 11,2 vs. 4,3 (HR 0,18)
42*	II	Olaparib 400 mg bid	193	Pts recurrentes BRCA-mutados, platino resistentes (o malos candidatos para mas terapia con platino)	31,1	7,0

*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.

TABLA II

ESTUDIOS FASE III CON OLAPARIB EN CANCER DE OVARIO (OC)

Estudio	Tratamiento	Población en estudio	Estado de reclut.	Código del estudio
SOLO-1	Olaparib 300 mg bid (tabletas) vs. placebo	BRCAm, estadios III/IV, 1ª línea, mantenimiento	Cerrado	NCT01844986
SOLO-2	Olaparib 300 mg bid vs. placebo	Recurrente platino-sensible, BRCAm HGS or HGEnd* OC (mantenim.)	Cerrado	NCT01874353
SOLO-3	Olaparib 300 mg bid vs. QT a elección del médico	Recaída platino-sensible, BRCAm HGS o HGEnd* OC	Abierto	NCT02282020
PAOLA-1	Olaparib 300 mg bid vs. placebo	IIIB-IV HGS/HGEnd* OC o OC BRCAm tras respuesta a 1ª línea QT (Carb + Taxol + bevaciz)	Abierto	NCT02477644
COCOS	Olaparib + cediranib vs. olaparib o cediranib vs. elección del médico	Recaída platino-resistente, HGS/ HGEnd *OC o BRCAm OC	Abierto	NCT02502266

*HGEnd = endometrioides de alto grado.

TABLA III
INHIBIDORES DE LA PARP EN CÁNCER DE OVARIO

<i>Fármaco</i>	<i>Adm.</i>	<i>Dosis</i>	<i>Estadio de desarrollo</i>	<i>ORR resistentes</i>	<i>ORR sensibles</i>
Veliparib (1)	Oral	400 mg BID	I-II-III (GOG-9923, PIS1004, GOG-280), GOG 3005	20%	35%
Niraparib (2)	Oral	300 mg BID	I-II-III	33%	50%
Rucaparib (3,4)	Oral	300-600 mg BID	I-II*-III (ARIEL 2, ARIEL 3, ARIEL 4)	ORR 81% BRCAm (sensible)	
Talazoparib (5)	Oral	1 mg/d	I/II	Mama, ovario	
CEP 9722	Oral	750 mg/d	I	Tumores sólidos	

(1) Coleman. Gynecol Oncol 2013. (2) Michie et al. ASCO 2013 (abstract). Sandhu. Lancet Oncol 2013. (3) Kristeleit. JCO 2013 (abstract). (4) Shapira-Frommer R. ASCO 2015 (abstract 5513). (5) De Bono. JCO 2013 (abstract). (5) Plummer. Cancer Chemother Pharmacol 2014. *McNeish I. ASCO 2015; abstract 5508.

ESTUDIOS INICIALES

Olaparib fue el primer inhibidor de la PARP que demostró actividad en enfermas de cáncer de ovario con mutaciones en BRCA 1 y 2. Dicha actividad anti-tumoral se objetivó en los primeros estudios de escalada de dosis, donde la mayoría de pacientes habían sido muy pretratadas (8). En el estudio fase I llevado a cabo por Fong y cols. en enfermos con mutaciones en BRCA, se estableció que la dosis máxima tolerable de olaparib era de 400 mg dos veces al día (16). En un pequeño estudio posterior fase II de prueba de concepto (ICEBERG2), con dos cohortes de pacientes muy pretratadas, en el que se incluyeron solo pacientes con mutaciones germinales en BRCA y enfermedad recurrente medible, remisiones a tratamiento con olaparib se objetivaron en enfermas platino-sensibles y platino-resistentes. En la cohorte tratada con 400 mg dos veces al día, con una mediana de tratamientos previos de 3 (rango 1-10), se observó un 33% de remisiones (IC 95%, 20-51). En la segunda cohorte de pacientes que recibieron 100 mg dos veces al día, con una mediana de tratamientos previos de 4 (rango 1-16), la tasa de remisiones fue del 13% (IC 95% 4-31). Ambas dosis demostraron actividad en enfermas con mutaciones BRCA-1 o BRCA-2, aunque la dosis de 100 mg cada 12 horas pareció ser menos eficaz (17). En este estudio no solo se observó un aumento en la tasa de respuestas (33% frente a 13%), sino también de la SLP (5,8 frente a 1,9 meses), sin aumento significativo de la toxicidad (17), que mayoritariamente consistió en náuseas, fatiga y cambios hematológicos leves a moderados.

En un pequeño estudio llevado a cabo por Fong y cols. en 50 pacientes recurrentes, se objetivó un mayor beneficio clínico en pacientes platino sensibles (69,2% frente a 45,8% en platino resistentes y 23,1% en platino refractarias) de forma estadísticamente significativa (18).

El primer ensayo clínico fase II randomizado para comparar la eficacia de olaparib (a dosis de 200 mg y

400 mg cada 12 horas) frente a un tratamiento convencional en pacientes con cáncer de ovario y mutación germinal en BRCA 1 o 2, fue frente a doxorubicina liposomal pegilada (DLP) (estudio 12). En esta población de pacientes que habían recaído en los primeros 12 meses tras una terapia basada en platino, no se encontraron diferencias significativas en la SLP (6,5 meses en el grupo de olaparib a 200 mg cada 12 horas, 8,8 meses con 400 mg cada 12 horas y 7,1 meses en el grupo de DLP), con una HR de olaparib a ambas dosis frente a DLP de 0,88 (0,51-1,56, p 0,66). Este estudio pudo ser erróneamente interpretado como negativo, pero la realidad es que la respuesta en el grupo tratado con DLP fue mayor de la esperada (7,1 meses frente a los 4 meses esperados por la literatura basados en estudios fase III en pacientes con estatus del BRCA desconocido), lo que indica que las pacientes con mutaciones en BRCA-1/BRCA-2 presentan un aumento de la sensibilidad a este fármaco, análisis también soportado por otros estudios que sugieren las dificultades de la población BRCA-1/2 mutada para reparar los daños sobre el ADN causados por las antraciclinas. Estos datos de eficacia en este estudio e información proveniente de otros estudios con PLD muestran que no tienen relación con la sensibilidad a platino, lo que sugiere que existen otros mecanismos de sensibilidad a la DLP además de la secundaria al déficit de reparación, como posibles efectos inmunomoduladores (19,20).

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Olaparib ha sido el primer inhibidor de PARP aprobado por la EMA en octubre del 2014. Su aprobación en Europa se basó en un ensayo clínico fase II aleatorizado en pacientes con carcinoma seroso de alto grado que habían recibido al menos dos líneas previas de tratamiento basado en platinos con respuesta parcial o completa, que fueron randomizados a recibir tratamiento de mantenimiento con placebo o con olaparib a dosis

de 400 mg cada 12 horas (estudio 19, Tabla I), y cuyo objetivo principal era la supervivencia libre de progresión (SLP). En un primer análisis se objetivó un aumento de la SLP de 8,4 meses frente a 4,8 meses con placebo (HR 0,35, IC 95% 0,25-0,49; $p < 0,001$), sin beneficio en la supervivencia global (SG), objetivo secundario de este estudio, en un análisis intermedio (HR 0,94, IC 95% 0,63-1,39). Un análisis por subgrupos pre-planificado sugirió un mayor e importante beneficio en pacientes con mutaciones germinales o somáticas en BRCA-1 y 2 (a pesar de solo ser conocido el status BRCA-1/2 en el 37% de los pacientes a la entrada en el estudio). Olaparib fue bien tolerado, la mayoría de los efectos secundarios fueron grado 1 o 2, y no se requirieron interrupciones de dosis en la mayoría de las enfermas, siendo el perfil tóxico consistente con estudios previos. Los principales efectos adversos fueron náuseas, astenia y mielosupresión, fundamentalmente anemia (5%) y neutropenia (4%), aunque hubo un 2,2% de incidencia de síndromes mieloproliferativos (21). Sin embargo, la FDA no aprobó el uso del fármaco como tratamiento de mantenimiento dada la incidencia de síndromes mielodisplásicos/leucemia aguda mieloblástica, aunque se reconoce que esta incidencia podría haber sido debida a un incremento en los síndromes mielodisplásicos previamente descritos en esta población de pacientes BRCA-1/BRCA-2 mutados “per se”, por su mayor predisposición que la población general, y porque la FDA atribuyó que la diferencia de 7 meses se debió en parte a un brazo control con SLP menor a la esperada (8,22).

En un análisis posterior del status BRCA-1/2 en muestras de sangre o de tejido obtenidas a la entrada en el estudio, se incrementó la tasa de enfermas con status BRCA-1/2 conocida del 37% al 96% (olaparib) y al 95% (placebo) de las enfermas, de las cuales el 56% y 50%, respectivamente, tenían una mutación deletérea o sospechada deletérea. En este análisis retrospectivo posterior según el estatus de BRCA germinal o tumoral (somático) de la población de enfermas incluidas en el estudio 19, se objetivó un aumento muy significativo de la SLP en pacientes con mutación deletérea germinal o somática en BRCA de 11,2 meses frente a 4,6 meses (HR 0,18, IC 95% 0,1-0,31 con $p < 0,001$), sin beneficio en la supervivencia global en probable relación con tratamientos posteriores (un 23% recibieron inhibidores de la PARP) (23), la prolongada mediana de supervivencia de esta población de pacientes y quizá a que esta estrategia de usar inhibidores de la PARP como mantenimiento se ha estudiado solo en una sola recaída platino-sensible, no en dos o más episodios de recurrencia tumoral. Sin embargo, la mediana de tiempo hasta la primera terapia subsecuente (TFST) o muerte fue superior para olaparib en toda la población de pacientes ($n = 264$), así como en la población BRCA1/2 mutada (15,6 meses frente a 6,7 meses) y en la población BRCA1/2 sin mutaciones o “wild type” (12,9 frente a 6,9 meses). Estos datos lleva-

ron a la aprobación del fármaco por la EMA y la AEMP como tratamiento de mantenimiento en pacientes con mutación germinal en BRCA en recaída platino-sensible (5,24).

Actualmente se está a la espera de conocer los resultados de los estudios fase III con olaparib en monoterapia a dosis de 300 mg cada 12 horas (formulación en tabletas de 150 mg) como terapia de mantenimiento en cáncer de ovario con mutación germinal en BRCA tras finalizar su primera línea de quimioterapia basada en platino (SOLO 1, NCT01844986) y con recaída platino sensible tras al menos dos líneas (SOLO 2, NCT01874353). En estos estudios se ha usado la formulación que puede mejorar el cumplimiento terapéutico, en tabletas de 150 mg en vez de cápsulas de 50 mg, siendo 300 mg bioequivalentes a 400 mg de la formulación anterior, pasando así de 16 cápsulas al día (400 mg cada 12 horas) a 4 tabletas diarias, 2 cada 12 horas (8,25). Aunque los resultados del estudio SOLO-2 no se han presentado aún, el pasado 26 de septiembre de 2016 la compañía propietaria de olaparib emitió un comunicado en el que se anunciaba que el estudio SOLO-2 había obtenido resultados positivos, alcanzándose los objetivos de un beneficio clínico significativo con un incremento significativo de la SLP, substancialmente superior al observado en el estudio 19. En la tabla II se recogen los estudios fase III más importantes llevados a cabo o que están actualmente en marcha con olaparib.

Como se comentó anteriormente, además de olaparib (Tablas I-II), varios inhibidores de la PARP están en avanzado estadio de desarrollo, como es el caso de niraparib, rucaparib y veliparib (Tabla III). Con niraparib (MK4827), un potente inhibidor selectivo de PARP-1 y PARP-2, las dosis recomendadas en estudios iniciales para estudios fase II fueron de 300 mg al día (26).

En el estudio fase III ENGOT-OV16/NOVA llevado a cabo en pacientes con recurrencia de cáncer de ovario platino sensible se comparó niraparib 300 mg diarios frente a placebo como terapia de mantenimiento (Tablas IV y V). Se objetivó un significativo aumento de la SLP independientemente del estatus de BRCA y del déficit en el sistema de reparación por recombinación homóloga (HRD), con una SLP de 21 frente a 5,5 meses en el grupo de enfermas con mutación germinal en BRCA (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 (HR 0,38), y de 9,3 frente a 3,9 meses en el grupo sin alteración en dicho mecanismo (HR 0,45), pero con mutación en los genes BRCA, todos con $p < 0,001$ (27). Incluso en el análisis exploratorio del grupo de enfermas que no tenían mutación en los genes BRCA ni alteraciones o deficiencia en la vía de recombinación homóloga (HRD), se observó una ventaja para las enfermas tratadas con niraparib (6,9 vs. 3,8 meses, HR 0,58), lo que sugiere que quizá los estudios de los déficits de la recombinación homóloga no incluyen algunos casos

TABLA IV
ESTUDIOS FASE III CON INHIBIDORES DE LA PARP EN CÁNCER DE OVARIO (OC)

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Población del estudio</i>	<i>Estado reclut.</i>	<i>Código del estudio</i>
NRG-GY004	QT basada en platino vs. olaparib vs. olaparib + cediranib	Recaída platino-sensible, BRCAm, HGS/HGEnd OC	Abierto	NCT02446600
ARIEL-3	Rucaparib 600 mg bid vs. placebo	Recaída platino-sensible HGS/HGEnd OC tras respuesta a QT	Cerrado	NCT01968213
ARIEL-4	Rucaparib 600 mg bid vs. QT a elección del médico	Recaída BRCA-mutadas, HGS/HGEnd OC	No abierto	NCT02855944
NOVA	Niraparib 300 mg/d vs. placebo	Recaída platino-sensible BRCAm OC o HGS OC tras respuesta QT con platino	Cerrado	NCT01847274
PRIMA	Niraparib 300 mg/d vs. placebo	Estadios III/IV HRD + OC tras respuesta a 1ª línea QT	Abierto	NCT02655016
GOG- 3005	CP vs. CPV* vs. CPV + veliparib mantenimiento	Pacientes en 1ª línea, estadios III/IV HGS OC	Abierto	NCT02470585

CPV*: carboplatin, paclitaxel, veliparib.

TABLA V
RESULTADOS DE ESTUDIOS PIVOTALES CON RUCAPARIB Y NIRAPARIB EN CÁNCER DE OVARIO

<i>Estudio</i>	<i>Fase</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>n</i>	<i>Población en estudio</i>	<i>ORR, %</i>	<i>PFS, meses</i>
ARIEL 2	II	Rucaparib 600 mg bid	204	Recurrentes platino-sensibles, HGS o HGEnd OC	BRCAm - 80 BRCAwt/LOH high - 39 BRCAwt/LOH low - 13	BRCAm-12,8 BRCAwt/LOH high 7,2 BRCAwt/LOH low 5,0
NOVA – ENGOT-OV16	III	Niraparib 300 mg/d vs. placebo (mantenimiento)	553	Recurrentes platino-sensibles HGS o BRCA-mutado OC	-----	gBRCAm: 21 vs. 5,5 (HR 0,27) Non-gBRCAm HRD+ 12,9 vs. 3,8 (HR 0,38) Non-gBRCAmut 9,3 vs. 3,9 (HR 0,45)

positivos o quizá existan otros mecanismos de déficit de reparación del ADN distintos a HRD sobre los que podrían actuar los inhibidores de la PARP.

A raíz de los resultados de este estudio, niraparib ha recibido la “FDA Fast Track Designation” para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente, primario peritoneal o de las trompas de Falopio. Niraparib, además, está aún bajo un importante programa de desarrollo clínico, a destacar los estudios QUADRA (fase II en el que se evalúa la seguridad y eficacia de niraparib en enfermas con tumores serosos de alto grado que han recibido al menos 3 o 4 líneas de tratamiento previo) (NCT02354586); el estudio AVANOVA, un estudio fase I/II promovido por investigadores en el que se evalúa la seguridad y eficacia de la combinación de niraparib y bevacizumab en enfermas con cáncer de ovario recurrente platino-sensible (NCT023544131); el estudio PRIMA, un estudio fase III

en primera línea en el que se estudia la administración de niraparib a dosis de 300 mg una vez al día como terapia de mantenimiento en enfermas con positividad para HDR y tras respuesta a una primera línea de cáncer de ovario (Tablas IV y VI).

TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA

Olaparib fue aprobado para el cáncer de ovario por la FDA en diciembre del 2014 en monoterapia en pacientes con mutación germinal en BRCA, tras al menos 3 líneas de tratamiento, pudiendo ser las enfermas platino-resistentes. Dicha aprobación se basó en un estudio con 298 pacientes de fase II de Kaufman y cols. (estudio 42), que analizó la tasa de respuestas a olaparib en pacientes con mutación germinal en BRCA 1 o 2 y tumor recurrente de

TABLA VI
INHIBIDORES DE LA PARP EN COMBINACIÓN AGENTES DE DIANA MOLECULAR

Nombre	Fase	Tratamiento	Población de pacientes	Código
–	I/II	Durvalumab + olaparib o cediranib*	OC, Cerv C, Triple (-) BC, ULMS#	NCT02484404
Keynote-162 (TOPACIO)	I/II	Pembrolizumab + niraparib	Recurrentes, platino-resist. HGS OC, triple (-) BC	NCT02657889
–	I/II	Olaparib + tremelimumab	OC recurrentes, BRCAm germinal	NCT02571725
MEDIOLA	I/II	Olaparib + durvalumab	Tumores sólidos	NCT02734004
OLAPCO	II	Olaparib solo o con AZD2281, AZD5363, AZD1775 o AZD2014	Tumores sólidos	NCT02576444
AVANOVA	I/II	Niraparib + bevacizumab	HRD, platino-sensible OC	NCT02354131
COMPAKT	I	Olaparib + AZD5363 (inhibidor de AKT)	Tumores sólidos	NCT02338622

*Lee J, et al. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl); abstract 3015. McLachlan J, et al. *Tumori* 2016;102(5):433-40. #ULMS: leiomiomasarcoma uterino.

ovario (platino resistente o en pacientes no candidatas a recibir más platino), mama, páncreas o próstata (Tabla I). Se objetivó una respuesta 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, siendo los mayores efectos secundarios astenia, náuseas y vómitos. Es de destacar que las enfermas tratadas con 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 fue mantenida por un periodo mayor o igual a 8 semanas en un 42% (40%, 47%, 35% y 25% respectivamente), 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 sugiere que el estatus del BRCA identifica pacientes sensibles a inhibidores de la PARP independientemente del tipo de tumor, aunque es de un estudio con un único brazo y no está diseñado para comparar con otras terapias. Centrándonos en el cáncer de ovario, parece objetivarse una tasa de respuesta importante en tumores de ovario resistentes, aunque no se estratificó por resistencia e intolerancia, lo que sugiere que no todos los mecanismos de resistencia al platino son cruzados con los de los inhibidores de la PARP (28).

Actualmente está en marcha un estudio fase III, el estudio SOLO 3 (NCT02282020), que compara olaparib en monoterapia frente a un tratamiento a elección del investigador (en monoterapia y no basado en platino, como paclitaxel semanal, topotecán, PLD o gemcitabina) en pacientes con cáncer de ovario platino sensible y mutación germinal en BRCA, que hayan recibido al menos dos líneas previas de tratamiento basado en platino (8).

A rucaparib (AGO14699) (Tablas III-V), le fue otorgado la “breakthrough therapy designation” por la FDA en 2015 ya que había demostrado un beneficio importante. Rucaparib ha sido además recientemente aprobado por la FDA (19 de diciembre de 2016). En un ensayo clínico fase II, consistente en el tratamiento en monoterapia en pacientes con mutación germinal en BRCA y cáncer de ovario serosos de alto grado platino sensible, que habían recibido de dos a cuatro líneas de quimioterapia basadas en platino, se objetivó un 65% de tasa de respuesta parcial o completa, con una tolerancia aparentemente similar al olaparib, añadiendo un 40% de hipertransaminasemia transitoria. En un ensayo posterior fase II (ARIEL2) de rucaparib en monoterapia a dosis de 600 mg cada 12 horas en 204 pacientes con recurrencia platino sensible de cáncer de ovario epitelial de alto grado, se estudió la actividad en las pacientes de acuerdo a la pérdida de heterocigosidad (LOH) como biomarcador de déficit de recombinación homóloga. Una biopsia de tejido tumoral fresco fue mandatorio a la entrada en el estudio, lo que permitió un estudio prospectivo de un novedoso ensayo, que incorpora 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 importante estudio se objetivó una tasa de respuestas por RECIST del 66% en pacientes con mutación germinal en BRCA, del 32% en pacientes con alta LOH (que correspondía en torno al 50% de las pacientes con BRCA no mutado) y un 11% en la población no mutada y con LOH. Estos datos son muy sugerentes de que la LOH puede ayudarnos a identificar a pacientes sensibles a los inhibidores de la PARP, como se comentará más adelante (8,29,30). De hecho, el test de acompañamiento diagnóstico “FoundationFocus CDxBRCA[®]” ha sido también aprobado por la FDA para la selección de pacientes para tratamiento con rucaparib.

Veliparib a dosis de 400 mg cada 12 horas ha sido evaluado en enfermas con carcinoma de ovario BRCA-mutado que habían recibido hasta tres líneas previas de quimioterapia. En este estudio, 60% eran pacientes platino-resistentes. El estudio demostró una tasa de respuestas del 35% en enfermas platino-sensibles y del 20% en enfermas platino-resistentes. Los efectos adversos fueron leves o moderados y los más habituales fueron náuseas, vómitos, leucopenia y neutropenia (31).

COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA

Los datos preclínicos “in vivo” e “in vitro” sugieren que los inhibidores de la PARP pueden aumentar la sensibilidad de las células tumorales a los agentes que dañan el ADN y retrasar el desarrollo de resistencias. En líneas celulares de carcinomas de ovario resistentes, olaparib incrementa la citotoxicidad de cisplatino. Se han comunicado varios estudios de quimioterápicos en combinación con inhibidores de la PARP. Es posible que al combinar los inhibidores de la PARP con quimioterapia, no sea necesario un prolongado efecto inhibitorio, sino que sea suficiente mantener un nivel inhibitorio crítico durante los procesos de reparación del DNA. Por ello, se han estudiado esquemas de tratamiento intermitentes, que pudieran mostrar actividad comparable a esquemas de administración de inhibidores de la PARP continuos, pero una mejor tolerabilidad. Sin embargo, aun así el aumento de toxicidad puede ser importante, sobre todo la toxicidad medular, en probable relación con sensibilización de la médula ósea mediante el inhibidor de la PARP o por efecto sumatorio de la citotoxicidad de ambos agentes (8,9).

En un ensayo clínico fase I en tumores recurrentes tratados con olaparib (en pauta continua de 28 días o en administración intermitente de 7 días), cada 28 días, y doxorubicina liposomal pegilada (DLP) 40 mg/m² cada 28 días, en el que se habían considerado hasta 7 niveles de dosis de olaparib, la tasa de respuesta de toda la población de pacientes fue del 33% (en el 45% de los enfermos se desconocía el estatus germinal BRCA-1/2). En el grupo de enfermas con cáncer de ovario, se objetivó una tasa de respuestas objetivas del 50% (aparentemente mayor que las documentadas en ambos regímenes por separado), siendo del 25% en las enfermas platino resistentes y del 71% en las platino-sensibles. En este grupo de enfermas con cáncer de ovario, 11 pacientes con mutaciones en la línea germinal de BRCA-1/2 alcanzaron una remisión de la enfermedad (61%). Sin embargo, también se observaron remisiones en enfermas platino-sensibles “wild-type” o con status BRCA-1/2 desconocido. La tasa de remisiones en enfermas platino-resistentes con mutaciones germinales en BRCA-1/2 del 50% fue un hallazgo en línea con resultados de otros estudios fase II. No se alcanzó la MTD en los 7 niveles de dosis estudiados,

sugiriendo los autores PLD 40 mg/m² combinado con la pauta continua de olaparib a dosis de 400 mg cada 12 horas para futuros estudios fase II. Los efectos secundarios de grado 3 o mayor se observaron en el 61% de pacientes, sobre todo neutropenia (32).

Otro estudio fase I llevado a cabo en 45 enfermas de cáncer de ovario (37 enfermas, 62% platino-resistentes o refractarias) y mama (8 pacientes), con mutaciones germinales en BRCA-1/2, tratadas con olaparib en esquema continuo a 200 mg cada 12 horas y carboplatino AUC 3 resultó en trombocitopenia como toxicidad limitante de dosis grado 3 de duración mayor de 7 días, lo que llevó a evaluar un esquema de administración intermitente de administración de olaparib días 1 a 7, a dosis de 200 a 400 mg cada 12 horas con carboplatino, AUC de 3 a 5 en el día 1 o 2 cada 21 días (excepto el primer tratamiento que se administraba el día 8), posteriormente se continuaba con olaparib de mantenimiento a 400 mg cada 12 horas. Con la administración intermitente de olaparib, la toxicidad limitante de dosis no fue alcanzada, definiéndose como la dosis máxima estudiada olaparib 400 mg cada 12 horas días 1 a 7 y carboplatino AUC de 5. La toxicidad hematológica fue el efecto adverso más común, con anemia en el 82,2% de las enfermas, de grado 3 o 4 en el 15,6%. Neutropenia fue observada en el 77,8% de los casos y fue de grado 3 en el 42,2%, si bien no ocurrieron neutropenia grado 4 ni fiebre neutropénica. El 48,9% de las enfermas recibieron pegfilgrastim para evitar retrasos. La trombocitopenia grado 3 o 4 fue observada en el 20% de las pacientes. Se observó una tasa de respuesta en pacientes platino sensibles del 71% y del 25% en resistentes o refractarios, con una mediana de duración de la respuesta de 16 meses (rango 4 a > 45 meses) y 13 meses (rango de 6 a > 40 meses), respectivamente; 9 pacientes (45%) de las enfermas platino-resistentes o refractarias alcanzaron enfermedad estable con una mediana de duración de respuesta de 10 meses (rango de 6 a 16 meses). De nuevo, estos hallazgos sustentan la hipótesis de que los tumores con deficiencias en la reparación del DNA pueden ser sensibles a la terapia basada en inhibidores de la PARP después de adquirir resistencia a platino (33).

Otros estudios con olaparib en combinación con topotecán, dacarbacina, paclitaxel y cisplatino con gemcitabina en tumores sólidos han resultado en un aumento de toxicidad gastrointestinal y sobre todo medular, que limita la dosis de olaparib (6).

Oz y cols. realizaron un estudio fase II randomizado en pacientes con carcinoma seroso de ovario platino sensible, que fueron aleatorizadas a quimioterapia estándar (carboplatino a dosis reducidas de AUC 4 y paclitaxel 175 mg/m²) con o sin olaparib (a dosis reducidas e intermitente durante la combinación, de 200 mg días 1-10) en combinación y de mantenimiento. Se objetivó un beneficio en la SLP, sobre todo en las pacientes con mutación patogénica en BRCA -1/2 (HR 0,21 con p 0,0015), sin beneficio estadísticamente significativo

en la SG. Sin embargo, las curvas de SLP se separaban tardíamente, sugiriendo que el beneficio de olaparib se adquiere durante la fase de mantenimiento. A pesar de la reducción de dosis, los pacientes presentaron una toxicidad relativamente importante, sobre todo hematológica, con un 43% de neutropenias de grado 3 o mayor frente a un 35% en la rama control. Estos datos no parecen apoyar que administrar olaparib aumente el beneficio al añadir dicho fármaco en combinación con el tratamiento estándar, sin embargo sí parece aumentar la toxicidad (34). No obstante, en la enfermedad recurrente, el desarrollo de combinaciones racionales de inhibidores de la PARP y quimioterápicos (agentes que causan daño en el DNA) es un área de interés para los clínicos, y el uso óptimo de administración de los inhibidores de la PARP con quimioterapia en este contexto aún no se ha definido.

Veliparib (ABT888) ha sido investigado como agente único y en combinación con quimioterapia. En un estudio fase II randomizado con 75 enfermas recurrentes con cáncer epitelial de ovario seroso papilar de alto grado se asignaron las enfermas a recibir ciclofosfamida oral (50 mg diarios) con o sin veliparib (60 mg diarios). En este estudio la ciclofosfamida oral demostró beneficio, pero la adición de veliparib a 60 mg diarios a la ciclofosfamida no demostró mejora en la tasa de respuestas ni en la SLP (35). Veliparib ha sido también estudiado en combinación con quimioterapia basada en carboplatino, PLD y bevacizumab (36). Actualmente, veliparib está siendo evaluado en un estudio fase III de tres brazos de gran tamaño, en el que se incluirán 1.100 pacientes sin tratamiento previo en estadios III y IV y que recibirán carboplatino, paclitaxel con o sin veliparib concomitante así como de mantenimiento (NCT02470585) (Tabla IV).

MUTACIONES EN BRCA-1/BRCA-2 SOMÁTICAS

En el estudio 19, 18 (14%) de las 136 pacientes con una mutación BRCA-1/2 presentaron una mutación somática, en el tejido tumoral, sin mutación germinal. Aunque es un grupo muy pequeño de enfermas, los hallazgos de eficacia de olaparib fueron consistentes con la predecible biología de olaparib de ser más efectivo en tumores con mutaciones en los genes BRCA-1 o 2, independientemente de que se trate de una mutación germinal o somática. En este pequeño grupo, las enfermas tratadas con olaparib presentaron menos eventos de progresión (38%) comparado con las enfermas asignadas al grupo placebo (60%) (21).

En el estudio fase III de mantenimiento con niraparib (ENGOT-OV16/NOVA trial), 162 enfermas sin mutación germinal en BRCA-1/2 presentaron deficiencia en la recombinación homóloga (HRD), de las cuales 47 enfermas presentaron una mutación somática, en el tejido tumoral, de BRCA-1/2 (el resto, 115 enfermas, fueron BRCA-1/2 "wild-type"). En ese grupo de enfermas, la

SLP para las enfermas tratadas con niraparib fue de 9,3 meses en comparación con 3,7 meses de las enfermas asignadas a placebo, HR 0,38; IC 0,23-0,63, $p < 0,001$. Las enfermas HRD positivas y con mutaciones somáticas en BRCA-1/2 tuvieron una reducción similar del riesgo de progresión de la enfermedad que las enfermas con mutación germinal en BRCA-1/2, con una mediana de 20,9 meses para las tratadas con niraparib frente a 11,0 meses para las tratadas con placebo, con una HR de 0,27, IC del 95% 0,08-0,90, $p = 0,02$.

El estudio Orzora (NCT02476968) es un estudio de único brazo para evaluar la eficacia clínica de olaparib en formulación de cápsulas en enfermas con enfermedad recurrente sensible a platinos en remisión completa o parcial con mutaciones somáticas o germinales en BRCA-1/2. En este estudio se incluirán de manera prospectiva pacientes con mutaciones somáticas en BRCA-1/2 así como enfermas sin afectación en los genes BRCA-1/2, pero con mutaciones o deficiencias en otros genes de la vía de reparación de la recombinación homóloga (HRD +). El objetivo es incluir 275 enfermas, de las cuales al menos 50 enfermas tendrán una mutación somática en BRCA-1/2 y un mínimo de 25 pacientes con alteraciones genéticas en otros 13 genes involucrados en la vía de recombinación homóloga. Este estudio está actualmente en fase de reclutamiento. El estudio ORZORA y otros estudios actualmente en marcha o en fase de maduración proporcionarán una información más completa sobre el significado de las mutaciones somáticas de BRCA-1/2.

COMBINACIÓN CON ANTIANGIOGÉNICOS Y OTRAS TERAPIAS

En los últimos años, se ha argumentado que podría haber sinergia entre los inhibidores de la PARP y otros inhibidores de vías de señalización celular, con escasa toxicidad. Se ha observado *in vitro* que la hipoxia produce una disminución de las proteínas implicadas en la reparación del ADN por recombinación homóloga, como BRCA1 y RAD51, lo que aumenta la sensibilidad a los inhibidores de la PARP. Además la inhibición de VEGF-3 disminuye los niveles de BRCA1 y 2 en las células tumorales. Estos datos sugieren que el uso de antiangiogénicos de forma concomitante con inhibidores de la PARP podría ser una buena opción terapéutica (8,9,37).

En un ensayo clínico fase II, 90 pacientes con recaída platino-sensibles de cáncer de ovario con mutación germinal en BRCA fueron randomizadas a olaparib en monoterapia o en combinación con cediranib (un anti VEGFR- 1, 2 y 3). La combinación demostró un aumento en la SLP de 17,7 meses frente a 9 meses con olaparib (HR 0,42, $p 0,005$). En un análisis posterior según el estatus del BRCA se objetivó un aumento en la SLP en pacientes con BRCA no mutado o desconocido de 16,5 frente a 5,7 meses ($p 0,008$), no siendo estadísticamente

significativo el aumento en pacientes con mutación germinal en BRCA (19,4 frente a 16,5 meses con $p < 0,16$). En cuanto a los efectos secundarios, aumentaron de forma significativa en la rama de la combinación, siendo los más frecuentes la astenia, la diarrea y la hipertensión, requiriendo una disminución de dosis en más de tres cuartos de los pacientes. Estos datos apoyan el continuar estudiando la combinación de antiangiogénicos e inhibidores de la PARP independientemente del estatus de BRCA (37). Sin embargo, en posteriores análisis se debería incluir un brazo control con antiangiogénicos en los pacientes no mutados, ya que el beneficio objetivado en este estudio se podría deber mayoritariamente al antiangiogénico en dicha población (8). Un estudio interesante, con la combinación de cediranib y olaparib, que ya está reclutando enfermas, es el estudio CONCERTO, en el que se pretende evaluar la seguridad y eficacia de la combinación de cediranib y olaparib en enfermas platino-resistentes, con histología serosa papilar de alto grado, endometrioides de alto grado y de células claras que al menos han recibido tres líneas previas de tratamiento, y que no tienen mutaciones germinales en BRCA-1/2 (NCT02889900).

Un estudio importante será el estudio del ICON-9, un estudio del GCIG fase III randomizado en el que las enfermas con recurrencia platino-sensible serán asignadas de forma aleatoria a quimioterapia con cediranib, 6 tratamientos, seguido de mantenimiento con cediranib y placebo, o serán asignadas a quimioterapia con cediranib, 6 tratamientos, seguido de mantenimiento con cediranib y olaparib (gciggroup.com).

Un estudio importante también en cuanto a la combinación de antiangiogénicos e inhibidores de la PARP es el estudio PAOLA-1, un estudio randomizado fase III, doble ciego, en primera línea de cáncer de ovario seroso-papilares o endometrioides de alto grado, en estadios IIIB-IV, en el que las enfermas reciben quimioterapia basada en carboplatino, taxol y bevacizumab concomitante y como terapia de mantenimiento, y olaparib o placebo como terapia de mantenimiento (NCT02477644) (Tabla II). Este estudio está en fase de reclutamiento e incluirá más de 600 enfermas.

En un estudio en tumores de mama triple negativo con BRCA competente se ha demostrado que la inhibición de PI3K (fosfoinositol 3 quinasa) conduce a lesiones del ADN, regulación negativa del BRCA 1 y 2 y aumento de la actividad de la PARP. Como consecuencia se produce una alteración del sistema de reparación por recombinación homóloga, aumentando así la sensibilidad a los inhibidores de la PARP (38).

Niraparib está siendo actualmente estudiado en combinación con pembrolizumab (TOPACIO) (Tabla VI). En este estudio, las enfermas con carcinoma de ovario o mama triple negativo serán evaluadas para seguridad y eficacia de la combinación de niraparib y pembrolizumab. El objetivo primario es la tasa de respuestas (NCT02657889).

En la tabla VI se recogen algunos de los estudios de combinación de inhibidores de la PARP con nuevos agentes.

BIOMARCADORES

Un número de pacientes sin mutación germinal patogénica en BRCA, que presentan características similares a los pacientes mutados por alteración somática o germinal del sistema HR, son los llamados “BRCAness”. Es importante el identificar a dichos pacientes, ya que también se pueden beneficiar de terapias dirigidas como los inhibidores de la PARP. En algunos estudios se han considerado características clínicas como marcadores de BRCAness (como la histología serosa de alto grado en el cáncer de ovario y el triple negativo en el cáncer de mama), sin embargo no han demostrado ser lo suficientemente específicos para predecir una respuesta a los inhibidores de las PARP. Por ello se están estudiando diversos biomarcadores en el genoma de las células tumorales (8,9,39,40).

Un ejemplo es la pérdida de heterocigosidad (LOH) mencionada previamente en el estudio ARIEL2, en la cual una de las copias parenterales de una región heterocigota se pierde, mientras que la otra se mantiene. Esta se está usando como factor de estratificación en el estudio de rucaparib en mantenimiento (ARIEL 3) (8). Myriad Genetics ha desarrollado un “HRD score” que se basa en el número de segmentos subcromosómicos mayores de 15 Mbp que presentan LOH. Los datos sugieren que el *score* se encuentra elevado en pacientes con déficit en el sistema de reparación por recombinación homóloga (HRD) (39).

El “score” de desbalance alélico de telómeros (TAI) se basa en la frecuencia en la que se forman estructuras cromosómicas aberrantes por déficit en el sistema de reparación por recombinación homóloga, contabilizado mediante “microarrays” de polimorfismos de un único nucleósido, que diferencia dichas alteraciones de las heredadas por contaminación normal de la célula. Los niveles altos de TAI predicen un aumento de la sensibilidad a quimioterapia basada en platino en tumores de mama. Además los tumores con metilación del promotor, mutación o niveles bajos de mRNA de BRCA 1 o 2 presentan mayores niveles de TAI que los tumores sin déficit de BRCA 1 ni 2 (39).

Las transiciones a gran escala (LST) son la suma de las regiones mayores de 3 Mb con copias que varían de largo al menos 10 Mb. El punto de corte para tumores con déficit de BRCA 1 o 2 fue considerado 20, de tal forma que los tumores con más de 20 LST se asociaron de forma significativa al déficit de BRCA 1 o 2 (39).

Myriad Genetics ha desarrollado un “HRD assay”, que se basa en la combinación de la LOH, el TAI y las LST, que han demostrado estar correlacionados entre sí, con el défi-

cit de BRCA1 y 2, y con la sensibilidad a platinos. Dicha correlación aumenta al combinarlos (6,8,39).

La secuenciación masiva permite determinar el número de mutaciones somáticas no sinónimas del exoma del tumor (Nmut). En un estudio en tumores de ovario se observó que el número de Nmut era mayor en los pacientes con buena respuesta a quimioterápicos y en pacientes con mutación germinal o somática en BRCA 1 o 2. Además dentro de la población con mutación en BRCA 1 o 2, se objetivó una mayor carga mutacional en los pacientes que presentaban mayor sensibilidad a la quimioterapia, no siendo así en los pacientes no portadores de mutación en BRCA. Se han desarrollado firmas mutacionales que representan la cicatriz de un fenómeno mutacional determinado. La llamada "firma D", que posteriormente paso a ser "firma 3" se asoció a tumores con mutación germinal en BRCA 1 o 2 únicamente en tumores de mama, ovario y páncreas, y parece que también a otros defectos en el sistema de reparación por recombinación homóloga. Las cicatrices genómicas se mantienen estables a lo largo del tiempo, por lo que lo más probable es que presenten un alto valor predictivo negativo. Sin embargo, dada su estabilidad, no serán útiles en tumores que presentaron déficit en el sistema HR en algún punto de la tumorigénesis, pero que no lo presentan en la actualidad (ya que existen mecanismos de resistencia mediante la reversión del déficit), es decir, tendrán un bajo valor predictivo positivo. Por ello, se debería desarrollar un biomarcador de resistencia para la población seleccionada por la cicatriz genómica como HDR que aumente la especificidad (39).

SEGURIDAD

La toxicidad de los inhibidores de la PARP objetivada en los distintos ensayos clínicos se asemeja a la de otros agentes que dañan el ADN, lo que sugiere que no actúan únicamente frente a las células tumorales (8).

En el estudio 19 fase II de olaparib fue bien tolerado, presentando las pacientes como principales efectos secundarios náuseas (48%), astenia (44%) y mielosupresión (8% de grado 3 o mayor). Además se objetivó un 2,2% de incidencia de síndrome mielodisplásico o leucemia aguda mieloide, que puede estar justificado por un aumento de la incidencia en la población con mutación germinal en BRCA, sin embargo será conveniente conocer los datos de los estudios fase III y en general, para todos los inhibidores de la PARP, convendrá mantener una vigilancia a largo plazo para garantizar al máximo la seguridad de estas terapias (8,21).

En el estudio de niraparib en mantenimiento, los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, toxicidad hematológica y astenia. El 14,7% discontinuaron el tratamiento, y 1 paciente desarrolló un síndrome mielodisplásico (2 en el grupo de placebo). Un alto porcentaje de

pacientes tuvieron toxicidad hematológica, sobre todo trombopenia (61,3%), siendo de grado 3-4 en un 10%. La mayoría de alteraciones hematológicas se controlaron bien con reducción de dosis, siendo infrecuente la suspensión del fármaco (27).

Cabe destacar la relativa mala tolerancia a los tratamientos combinados de inhibidores de la PARP con quimioterapia mencionada previamente, sobre todo por el aumento de la toxicidad medular, que conduce al uso de dosis más bajas de los agentes a administrar y que puede comprometer la continuación del tratamiento y con ello su eficacia (6). Sin embargo, el estudio MI3-694-GOG 3005 (NCT02470585) en el que se administra veliparib o placebo en combinación con carboplatino y paclitaxel a dosis plenas en primera línea de cáncer de ovario, será un estudio importante en la definición del uso concomitante de inhibidores de la PARP y quimioterapia.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Uno de los mecanismos de resistencia a los inhibidores de la PARP es la restauración de la función del sistema de recombinación homóloga mediante mutaciones que restauren parcialmente la función de BRCA, o mediante pérdida de proteínas del sistema de reparación por recombinación no homóloga (como 53BP1 y REV7). Otro mecanismo de resistencia es el aumento de actividad de la P-glicoproteína 1 (MRD1), que expulsa los inhibidores de la PARP (además de otros fármacos como docetaxel y doxorubicina) de la célula. El AZD2461 tiene poca afinidad por la P-glicoproteína 1, por lo que parece tener una respuesta más duradera. El talazoparib atrapa la PARP en el ADN con una potencia 100 veces mayor en estudios preclínicos, lo que puede llevar a un menor número de resistencias y a que pudiera continuar siendo activo en tumores resistentes a otros inhibidores de la PARP (8,13,41).

CONCLUSIONES

Dada la disponibilidad de olaparib y de las recientes aprobaciones de otros inhibidores de la PARP por la FDA, parece razonable recomendar en el momento actual el estudio de las mutaciones germinales y en tejido tumoral de BRCA-1/2 en la práctica clínica habitual. Los datos actuales disponibles parecen sugerir que las enfermas con mutaciones somáticas en BRCA-1/2 se benefician del tratamiento de inhibidores de la PARP en similar medida que las pacientes con mutaciones germinales en BRCA-1/2, aunque se dispondrá de información más completa y precisa a la luz de los resultados de estudios en marcha y ya finalizados, pero no comunicados aún. En España, se disponen de plataformas de referencia donde pueden enviarse muestras de sangre y de tejido para el estudio de la presencia de mutaciones en BRCA-1/2.

El tratamiento óptimo con inhibidores de la PARP no está establecido en este momento, de hecho se han producido dos autorizaciones con indicaciones diferentes en EE. UU. y Europa con relación a olaparib, reflejando la dificultad de esta área de la Oncología. Hoy es conocido el hecho de que además de las mutaciones en BRCA-1/2, se han descrito otras anomalías genéticas en la vía de la reparación homóloga del DNA, como la amplificación de EMSY, delección de PTEN, mutación de ATM o ATR, o las mutaciones en los genes de la anemia de Fanconi, que pueden contribuir a la sensibilidad a los inhibidores de la PARP. La identificación de estos pacientes es importante en las investigaciones actuales y futuras con inhibidores de la PARP. En este sentido, un aspecto importante es que, además de la evidencia clínica del estudio 19 con olaparib, el uso de las técnicas de acompañamiento diagnóstico para detectar déficits en la recombinación homóloga (HRD) en los estudios ARIEL-2 y ENGOT-OV16/NOVA han demostrado que las enfermas BRCA “wild-type” con HRD se benefician del tratamiento con inhibidores de la PARP. Es más, el estudio NOVA sugiere con intensidad que las enfermas con recurrencia platino sensible se benefician del tratamiento con niraparib independientemente de la presencia o ausencia de mutaciones en BRCA-1/2 o del estatus en HRD. Sin embargo, es de esperar que los test de acompañamiento diagnóstico de HRD se incorporen en la práctica clínica en un futuro cercano.

Tampoco se disponen de datos sobre el uso de inhibidores de la PARP una vez que ya se ha utilizado o administrado alguno de ellos. El pequeño estudio MOLTO (NCT02855697) y el estudio OReO (“olaparib re-treatment in platinum sensitive recurrent ovarian cancer”, gciggroup.com) suministrarán cierta información sobre el retratamiento con olaparib, pero aún quedarán preguntas importantes por resolver en este terreno, ya que en los estudios realizados hasta ahora con inhibidores de la PARP no se han permitido la entrada de pacientes que hubieran recibido previamente tratamiento con otro agente de esta familia.

Se requieren también estudios adicionales para determinar el papel de los inhibidores de la PARP en enfermas con cáncer de ovario resistente, así como para establecer el posible papel de estos compuestos en los tumores de ovario en histologías diferentes a los tumores serosos y endometrioides de alto grado, tumores en los que se han descrito también alteraciones en la vía de reparación homóloga, aunque habitualmente por alteraciones en genes distintos a BRCA-1/2.

CORRESPONDENCIA:

Antonio Casado Herráez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: antonio.casado@salud.madrid.org; antoniocasado@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

- Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24(Suppl 6):vi24-vi32.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *New Engl J Med* 2011;365:26:2473-83.
- Perren T, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *New Engl J Med* 2011;365:2484-96.
- Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON-7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16:928-36.
- Ledermann JA. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Annals of Oncology* 2016;27(Suppl. 1):i40-4.
- Crafton SM, Bixel K, Hays JL. PARP inhibition and gynecologic malignancies: A review of current literature and on-going trials. *Gynecologic Oncology* 2016;142(3):588-96.
- Kaye SB. Progress in the treatment of ovarian cancer—lessons from homologous recombination deficiency—the first 10 years. *Annals of Oncology* 2016;27(Suppl 1):i1-i3.
- Parke EE, Kennedy RD. Clinical Application of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *The Oncologist* 2016;21(5):586-93.
- Hays JL. The role of PARP inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies. 2016:1-11.
- Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clinical Cancer Research* 2014;20(3):764-75.
- Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discovery* 2015;5(11):1137-54.
- Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecologic Oncology* 2015;137(2):343-50.
- McLornan DP, List A, Mufti GJ. Applying synthetic lethality for the selective targeting of cancer. *N Engl J Med* 2014;371(18):1725-35.
- Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP Inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Annals of Oncology* 2013;25(1):32-40.
- Bell-McGuinn KM, Konner JA, Tew WP, et al. A phase 2, single arm study of iniparib in patients with BRCA-1 or BRCA-2 associated advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(2):255-60.
- Fong PC, Yap TA, Boss DS, Carden CP, Mergui-Roelvink M, Gourley C, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: Frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(15):2512-9.
- Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *The Lancet* 2010;376(9737):245-51.
- Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361(2):123-34.
- Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(4):372-9.

20. Tan DSP, Kaye SB. Chemotherapy for patients with BRCA-1 and BRCA-2-mutated ovarian cancer: same or different? *Am Soc Clin Oncol Edu Book* 2015;114-21.
21. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92.
22. NDA 206162, olaparib (Lynparza), AstraZeneca, June 25, 2014. [Internet]. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM402207.pdf>. Accessed October 23, 2015.
23. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2014;15(8):852-61.
24. Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) en el cáncer de ovario. 2016:1-5.
25. Mateo J, Moreno V, Gupta A, et al. An adaptive study to determine the optimal dose of the Tablet formulation of the PARP inhibitor olaparib. *Targ Oncolo* 2016;11:401-15.
26. Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, et al. The poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2013;14:882-92.
27. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;a1611310-1.
28. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib Monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(3):244-50.
29. McNeish IA, Oza AM, Coleman RL, Scott CL, Konecny GE, Tinker AV, et al. Results of ARIEL2: A phase 2 trial to prospectively identify ovarian cancer patients likely to respond to rucaparib using tumor genetic analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2016;33:1-2.
30. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an International, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(1):75-87.
31. McLachlan J, George A, Banerjee S. The current status of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Tumori* 2016;102(5):433-40.
32. Del Conte G, Sessa C, von Moos R, et al. Phase I study of olaparib in combination with liposomal doxorubicin in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2014;111(4):651-9.
33. Lee JM, Hays JL, Annunziata CM, et al. Phase I/Ib study of olaparib and carboplatin in BRCA1 or BRCA2 mutation-associated breast or ovarian cancer with biomarker analyses. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(6):dju089.
34. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RHJ, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2014;16(1):87-97.
35. Kummur 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;21:1574-82.
36. Landrum LM, Brady WE, Armstrong DK, et al. A phase I trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD), carboplatin, bevacizumab and Veliparib in recurrent, platinum-sensitive ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2016;140(2):204-9.
37. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee J-M, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2014;15(11):1207-14.
38. Ibrahim YH, Garcia-Garcia C, Serra V, He L, Torres-Lockhart K, Prat A, et al. PI3K Inhibition impairs BRCA1/2 expression and sensitizes BRCA-proficient triple-negative breast cancer to PARP inhibition. *Cancer Discovery* 2012;2(11):1036-47.
39. Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, Tutt AN. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers. *Breast Cancer Res* 2014;16(3):211.
40. Scott CL, Swisher EM, Kaufmann SH. Poly (ADP-Ribose) polymerase Inhibitors: Recent advances and future development. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(12):1397-406.
41. Fojo T, Bates S. Mechanisms of resistance to PARP inhibitors - three and counting. *Cancer Discovery* 2013;3(1):20-3.

Quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario

A. SANTABALLA BERTRÁN, C. SALVADOR COLOMA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

RESUMEN

La administración intraperitoneal (ip) de la quimioterapia (QT) en el cáncer de ovario ofrece ventajas farmacológicas y clínicas sobre la administración intravenosa (iv). Tres estudios aleatorizados, varios metaanálisis y ahora también *real world data* han demostrado la superioridad de la QT ip frente al tratamiento intravenoso en las pacientes con cáncer de ovario avanzado y citorreducción óptima. A pesar de ello, todavía no existe consenso para su uso como tratamiento estándar debido, fundamentalmente, a la complejidad de su administración y su toxicidad. En esta revisión analizaremos los fundamentos de la QT ip, los datos que apoyan su uso en el cáncer de ovario avanzado y las recomendaciones para disminuir la toxicidad y seleccionar adecuadamente las pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. Quimioterapia intraperitoneal.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) ocupa el sexto puesto en los tumores malignos de la mujer y es la causa más frecuente de muerte por tumores ginecológicos. En España 3.200 mujeres padecen cada año la enfermedad y 1.880 fallecen por ella (1).

A pesar de los avances en la cirugía y el tratamiento sistémico la mediana de supervivencia de estas las pacientes con CO avanzado es menor de tres años, por lo que sigue siendo necesario investigar nuevos tratamientos que mejoren el pronóstico de esta enfermedad. En este capítulo abordamos la quimioterapia intraperitoneal (ip) como estrategia de mejora en el CO avanzado.

ABSTRACT

Intraperitoneal (ip) administration of chemotherapy (QT) has pharmacologic and clinical advantages over intravenous (iv) administration. Three large phase III trials, several meta-analyses and now real world data have demonstrated that ip QT improved survival in small volume residual advanced ovarian cancer. However, there is no consensus about its standard use due to its toxicity and complex administration. In this paper, we address the rationale behind ip QT, the data supporting its use and recommendations to reduce toxicity and selection of patients.

KEY WORDS: Ovarian cancer; Intraperitoneal chemotherapy.

FUNDAMENTOS PARA EL USO DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL EN EL CÁNCER DE OVARIO

La quimioterapia ip es una herramienta de tratamiento teóricamente muy atractiva; considera tanto la biología del tumor como las características fisiológicas y anatómicas de la cavidad peritoneal y aprovecha la ventaja farmacológica que supone administrar ciertos fármacos por vía intraperitoneal (ip) en lugar de por vía intravenosa (iv) (Tabla I) (2).

Agentes como el cisplatino y el paclitaxel con actividad demostrada en cáncer de ovario en su administración iv ofrecen ventajas farmacocinéticas cuando se administran por vía ip: alcanzan concentraciones mucho más elevadas, su vida media en la cavidad

TABLA I
CONSIDERACIONES BIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO INTRAPERITONEAL DEL CÁNCER DE OVARIO

<i>Consideraciones biológicas</i>	<i>Consideraciones farmacológicas</i>
La mayoría de las mujeres tienen metástasis en ganglios intraabdominales y peritoneo	Alto grado de seguridad con la administración de la QT directamente en la cavidad peritoneal
Puede realizarse citorreducción, dejando un volumen pequeño de enfermedad	Volúmenes pequeños de tumor se exponen a altas concentraciones de la droga que en superficie penetra a una profundidad de 0,5-1 mm
El peritoneo es una gran superficie muy vascularizada	Se promueve la absorción de la droga a la circulación sistémica a través de los vasos tumorales
Respuesta a la quimioterapia con platino y taxanos	ip/iv ventaja farmacológica es 20 para los platinos y 1.000 para los taxanos

peritoneal es mayor comparada con la observada con la administración iv y la exposición sistémica es más larga (3-5).

Varios estudios fase II en la década de los 80 e inicio de los 90 demostraron que la administración de cisplatino ip en segunda línea en pacientes con enfermedad residual de pequeño volumen podía obtener remisiones completas y algunas largas supervivientes (6-8). Estos estudios fueron la base para ensayos fase III en primera línea de cáncer de ovario.

A pesar de que durante años se ha estado investigando sobre el mecanismo de eficacia de la quimioterapia ip, los factores biológicos que permiten que el tratamiento sea efectivo no son todavía conocidos. Son necesarios más estudios que aclaren como la biología y el microambiente tumoral se modifican debido a la administración de este tipo de tratamiento, para poder crear nuevas estrategias y combinaciones terapéuticas (9).

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL EN PRIMERA LÍNEA TRAS CIRUGÍA CITORREDUCTORA PRIMARIA

En los últimos 20 años se han publicado ocho estudios aleatorizados que incluyeron 1.819 pacientes y que comparaban la quimioterapia iv con la quimioterapia combinada (iv e ip) en primera línea de cáncer de ovario tras cirugía citorreductora primaria (10-17) (Tabla II).

Cinco de estos estudios, los de menor tamaño muestral, no demostraron beneficio con el uso de la quimioterapia ip. Los tres más recientes han demostrado la superioridad del tratamiento intraperitoneal:

- El estudio *SWOG 8501/GOG 104*, con 546 pacientes elegibles, con estadios III y resto tumoral > 2 cm tras la cirugía citorreductora, comparó el cisplatino

100 mg/m², por vía ip o iv. La mediana de supervivencia fue 41 meses en el grupo iv y 49 meses en el ip [HR para la quimioterapia ip frente a la iv fue de 0,76 (95% IC, 0,61-0,96; p = 0,02)] (12).

- El ensayo *GOG 114*, con 462 pacientes elegibles, con estadio III y cirugía citorreductora con resto tumoral menor o igual a 1 cm tras la cirugía citorreductora, comparaba una rama estándar con paclitaxel 135 mg/m² en 24 horas y cisplatino 75 mg/m² iv frente a dos ciclos de carboplatino AUC 9 iv cada 28 días, seguidos de paclitaxel 135 mg/m² iv en 24 horas y cisplatino 100 mg/m² ip. El 68% de las pacientes del grupo ip no recibieron quimioterapia ip y el 18,3% recibieron 2 ciclos o menos. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 27,9 meses para el brazo ip frente a 22,2 meses en brazo iv (HR del brazo ip comparado con el iv fue 0,78 (90% IC, 0,66-0,94). La supervivencia global fue superior en el brazo ip, 63,2 meses vs. 52,2 meses (p = 0,05). El HR de la quimioterapia ip frente a la iv fue 0,81 (90% IC 0,65 a 1) (16). Las críticas a este último estudio se centraron en las diferencias en intensidad de dosis entre ambas ramas de tratamiento y la mayor toxicidad de la rama experimental, lo que hacía dudar de si el beneficio de la rama experimental se debía realmente a la administración ip o era debido a la intensidad de dosis alcanzada.

En ambos estudios la neutropenia grado 4, leucopenia, trombopenia grado 3-4, el dolor abdominal y las alteraciones metabólicas fueron muy superiores en el grupo ip. Sin embargo, el tinnitus, la pérdida de audición y la toxicidad neuromuscular fue superior en el grupo de tratamiento iv.

Los resultados expuestos del *GOG 114* y de un estudio fase II explorando la combinación del CDDP ip y paclitaxel ip /iv (18) llevaron al diseño del ensayo *GOG 172*. Se reclutaron 429 pacientes, elegibles solo 415, con

TABLA II
ESTUDIOS ALEATORIZADOS QUE COMPARABAN QUIMIOTERAPIA iv CON QUIMIOTERAPIA ip O QUIMIOTERAPIA COMBINADA iv E ip EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL CÁNCER DE OVARIO

<i>Estudio</i>	<i>Rama control</i>	<i>Rama experimental</i>	<i>Elegibles</i>	<i>n</i>
Zylberberg y cols. (1986) (10)	A; 5-FU; Bleo; CDDP; IFO; VBL	A; 5-FU; CDDP; VBL; IFO iv y Bleo; CDDP; 5-FU; A ip	III	20
Kirmani y cols. (1994) 811)	CDDP 100 mg/m ² iv; CPA 600 mg/m ² iv q 3 s x 6	CDDP 200 mg/m ² ip; VP16 350 mg/m ² ip q 4 s x 6	IIC-iv	62
SWOG 8501/ GOG 104 Alberts y cols. (1996) (12)	CDDP 100 mg/m ² iv; CPA 600 mg/m ² iv q 3 s x 6	CDDP 100 mg/m ² ip; CPA 600 mg/m ² iv q 3 s x 6	III < 2 cm	546
Polizos y cols. (1999) (13)	Carbo 350 mg/m ² iv; CPA 600 mg/m ² iv q 3 s x 6	Carbo 350 mg/m ² ip; CPA 600 mg/m ² iv q 3 s x 6	III	90
Gaducci y cols. (2000) (14)	CDDP 50 mg/m ² iv; CPA 600 mg/m ² ; Epi 60 mg/m ² iv q 4 s x 6	CDDP 50 mg/m ² ip; CPA 600 mg/m ² ; Epi 60 mg/m ² iv q 4 s x 6	II-iv < 2 cm	113
Yen y cols. (2001) (15)	CDDP 50 mg/m ² iv; CPA 500 mg/m ² ; Epi 50 mg/m ² iv q 3 s x 6	CDDP 100 mg/m ² ip; CPA 500 mg/m ² ; Epi 50 mg/m ² iv q 3 s x 6	III < 1 cm	118
GOG 114/SWOG 9227 Markman y cols. (2001) (16)	CDDP 75 mg/m ² iv; P 135 mg/m ² 24 h iv q 3 s x 6	Carbo AUC 9 iv q 28 d x 2; CDDP 100 mg/m ² ip; P 135 mg/m ² 24 h iv q 3 s x 6	III < 1 cm	462
GOG 172 Armstrong y cols. (2006) (17)	CDDP 75 mg/m ² iv; P 135 mg/m ² 24 h iv q 3 s x 6	P 135 mg/m ² 24 h iv; CDDP 100 mg/m ² ip; P 60 mg/m ² ip d 8 q 3 s x 6	III < 1 cm	415

A: adriamicina; 5-FU: 5 fluorouracilo; Bleo: bleomicina; VBL: vinblastina; IFO: ifosfamida; CPA: ciclofosfamida; CDDP: cisplatino; P: paclitaxel.

estadio III y enfermedad residual menor de 1 cm, que se aleatorizaron a recibir paclitaxel 135 mg/m² iv y cisplatino 75 mg/m² iv o paclitaxel 135 mg/m² en 24 horas el día 1 y cisplatino 100 mg/m² el día 2 ip, seguido de paclitaxel 60 mg/m² ip el día 8°. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue 23,8 meses en el grupo ip y 18,3 meses en el iv ($p = 0,05$). La mediana de supervivencia global fue 65,6 meses en el grupo ip y 49,7 meses en el grupo iv.

Es de destacar la mayor toxicidad que presenta el brazo ip. Las pacientes de este brazo presentaron mayor toxicidad hematológica y no hematológica grado 3-4. Destaca la toxicidad nefrológica (7% vs. 2%), gastrointestinal (valorar siempre la posibilidad de peritonitis u obstrucción intestinal ante clínica sugerente) y dolor abdominal; sin embargo, al año no había diferencias entre ip e iv (17). Otras toxicidades descritas fueron la astenia, las infecciones y las alteraciones metabólicas en el brazo de ip. La neurotoxicidad fue la principal toxi-

cidad limitante de dosis durante la administración de la quimioterapia y persistía un año después del tratamiento. La selección adecuada del catéter y el momento de colocación es determinante para la buena tolerancia del tratamiento, ya que una de las causas más importantes de abandono del tratamiento en el estudio GOG 172 fueron las complicaciones relacionadas con el catéter ip.

Solo el 42% del grupo ip recibió 6 ciclos del tratamiento ip asignado.

El esquema ip empeoró la calidad de vida durante el tratamiento; sin embargo, a los 12 meses no se encontraron diferencias en ninguna de las escalas de calidad de vida estudiadas, salvo en la neurotoxicidad ya mencionada donde persistía la diferencia (19).

La publicación en 2006 de este ensayo suscitó un gran número de críticas en cuanto a la elección del brazo control, la toxicidad presentada en la rama experimental y algunos aspectos estadísticos. Muchos autores conside-

ran que el esquema con carboplatino y paclitaxel debería haber sido elegido con rama estándar, en lugar de paclitaxel en 24 h y cisplatino iv. El esquema con carboplatino y paclitaxel es mejor tolerado y un análisis a largo plazo del estudio GOG 158 (paclitaxel-cisplatino vs. paclitaxel-carboplatino en pacientes con citorreducción óptima) (20) mostró una tendencia en mejoría de la supervivencia global para la rama con carboplatino y paclitaxel (RR 0,84%, IC 95% 0,7-1,82). Por otra parte, es posible que las diferencias encontradas puedan deberse a la dosis y densidad de dosis de los fármacos.

La publicación del estudio no aclara si el análisis se hizo por intención de tratar y aunque el número de pacientes que no se incluyeron es pequeño es posible que su inclusión cambiara la significación estadística, ya que el límite superior del intervalo de confianza es 0,96.

A pesar de estas cuestiones, los resultados de este estudio junto con los resultados consistentes de los dos anteriores, motivaron que en enero de 2006 el Nacional Cancer Institute de EE. UU. emitiera una alerta informativa en la que recomendaba considerar la quimioterapia ip como opción de tratamiento en las pacientes con cáncer de ovario avanzado y citorreducción óptima (21).

Recientemente se han publicado los resultados de seguimiento a 10 años, mostrando que el beneficio de la ip se extiende más allá de 10 años sobre la iv. La mediana de supervivencia para el grupo ip es de 61,8 meses (IC 95% 55,5-69,5) comparado con los 51,4 meses (IC 95% 46,0-58,2) para la iv. A su vez el tratamiento ip se ha asociado con un 23% de disminución del riesgo de muerte HR 0,77 (IC 95% 0,35-90; $p = 0,002$). Los factores que se han asociado con una peor supervivencia: enfermedad residual frente a enfermedad residual no visible (HR 1,89, IC 95% 1,48-2,43; $p < 0,001$), histología mucinosa/células claras *versus* serosa (HR 2,79; IC 95% 1,83-4,24; $p < 0,001$) y menos *versus* más ciclos de quimioterapia ip (HR 0,88; IC 95% 0,83-0,94; $p < 0,001$) (22).

Varios metaanálisis han confirmado el beneficio de la QT ip para las pacientes con cáncer de ovario avanzado y cirugía óptima, así como la importancia de combinar platinos y taxanos para mejorar la supervivencia (23-25).

El metaanálisis más reciente de la Cochrane, que incluye 8 estudios aleatorizados con un total de 2.026 pacientes con diagnóstico *de novo* que recibieron tratamiento tras una cirugía primaria citoreductora, demostró beneficio en supervivencia libre de progresión (HR 0,78; IC 95% 0,7-0,86) y de supervivencia (HR 81; IC 95% 0,70-0,9) en las pacientes que recibieron QT ip (24).

NUEVOS ESCENARIOS PARA EL DESARROLLO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL. ¿CUÁL ES EL RÉGIMEN MÁS ADECUADO?

Hasta 2013 se sugería que el esquema estándar de quimioterapia intraperitoneal debía ser la rama experimental

del ensayo GOG 172: cisplatino ip (75-100 mg/m²) y 3 horas de infusión de paclitaxel semanal intravenoso (60 mg/m²) el día 1 e intraperitoneal el día 8 (17). La toxicidad reportada con este esquema de tratamiento y el hecho de que solo el 42% de las pacientes de la rama de administración ip recibieron los 6 ciclos de tratamiento planeados ha hecho que se diseñen esquemas de tratamiento menos tóxicos intentando mantener el beneficio demostrado con la administración ip. Las principales estrategias utilizadas han sido cambios en la dosis y pauta de administración del paclitaxel iv y el cisplatino ip y la sustitución del cisplatino por carboplatino.

El grupo GEICO valoró la toxicidad de un tratamiento modificado ambulatorio que consistía en paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas (día 1), seguido por cisplatino 100 mg/m² ip (o 75 mg/m² a criterio del investigador) día 2. El día 8, se administraba paclitaxel 60 mg/m² ip en una serie de 51 pacientes. El estudio mostró que el esquema era menos tóxico y que un mayor número de pacientes completaban el tratamiento planteado. Sin embargo, cabe destacar que la adecuada selección de pacientes permite incrementar la tasa de finalización del tratamiento (27).

En 2008, Fujiwara y cols. publicaron los datos de supervivencia de 165 pacientes con cáncer de ovario a las que se les había administrado un esquema de quimioterapia con carboplatino ip en primera línea (28). Aunque se trata de un estudio retrospectivo muestra la importancia de la dosis del carboplatino ip, ya que la supervivencia fue peor para las pacientes que reciben menos de 400 mg/m² de carboplatino ip y que el carboplatino ip es efectivo también en pacientes que tenían enfermedad voluminosa. Los mismos autores han publicado los resultados de un estudio fase II con carboplatino ip (AUC 6) y paclitaxel iv (175 mg/m²) en pacientes con cáncer de ovario estadios II a iv y resto tumoral mayor o igual a 2 cm (29). La tasa de respuestas fue 83,3% (IC 95%; 62,6-95,3%) y la mediana de supervivencia libre de enfermedad 25 meses. La toxicidad limitante de dosis fue la trombocitopenia.

En base a la evidencia reportada por los estudios recientemente publicados de tratamiento de primera línea, las opciones de tratamiento en pacientes con citorreducción óptima serían tres: a) carboplatino (iv) y paclitaxel (iv) cada tres semanas (GOG 158, GOG 182); b) esquema de dosis densas con carboplatino (iv) cada 3 semanas con paclitaxel (iv) semanal (JGOG-3016, GOG 262); y c) esquema ip/iv (20,30-33).

En los últimos meses se han comunicado los resultados del estudio GOG 252 que incorpora el tratamiento con bevacizumab y las dosis densas en los esquemas de tratamiento ip. Se trata de un estudio fase III que incluyó 1.560 pacientes con CO avanzado y cirugía óptima. Todas las pacientes recibían bevacizumab 15 mg/kg iv en los ciclos 2-22, y eran aleatorizadas a recibir seis ciclos de: rama 1: carboplatino AUC 6 (iv)/

paclitaxel semanal 80 mg/m² (iv); o rama 2: carboplatino AUC 6 (ip)/paclitaxel semanal 80 mg/m² (iv)/rama de carboplatino ip; o rama 3: paclitaxel 135 mg/m² día 1 (iv)/cisplatino 75 mg/m² día 2 (ip)/paclitaxel 60 mg/m² día 8 (ip) (rama de cisplatino ip). No se han encontrado diferencias significativas en términos de supervivencia libre de progresión. Tanto la rama iv como la ip de carboplatino con dosis densas de paclitaxel semanal fueron mejor toleradas que la rama de cisplatino ip. La neurotoxicidad fue la toxicidad principal en todas las ramas (34).

Tras valorar el beneficio de la quimioterapia ip en el cáncer de ovario con citorreducción óptima es lógico pensar que pueda existir un beneficio de esta modalidad de tratamiento en pacientes con enfermedad voluminosa inicial en las que se realiza una citorreducción óptima tras recibir una quimioterapia neoadyuvante. El estudio OV21/PETROC recientemente comunicado en ASCO intentaba demostrar el beneficio de la QT ip en pacientes con resto ≤ 1 cm tras cirugía de intervalo. En este estudio las pacientes eran aleatorizadas a tres ramas incluyendo dos esquemas de platino ip: 153 pacientes recibieron 3-4 ciclos de quimioterapia con platino iv en estadios IIB-III seguidos por una cirugía de citorreducción óptima (< 1 cm) y fueron aleatorizadas a: rama 1: día 1, paclitaxel 135 mg/m² (iv) + carboplatino (iv) AUC 5/6; con día 8: paclitaxel (iv) 60 mg/m² cada 21 días por 3 ciclos; rama 2: día 1, paclitaxel 135 mg/m² (iv) + cisplatino (ip) 75 mg/m²; con día 8: paclitaxel (ip) 60 mg/m² cada 21 días por 3 ciclos; rama 3: día 1, paclitaxel 135 mg/m² (iv) + carboplatino (ip) AUC 5/6; con día 8: paclitaxel (ip) 60 mg/m² cada 21 días por 3 ciclos.

La tasa de progresión de enfermedad a los 9 meses fue menor para la rama de carboplatino ip (23,3% vs. 42,2%), pero el estudio no fue diseñado para demostrar beneficio en supervivencia libre de progresión ni supervivencia global (35).

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TRATAMIENTO INTRAPERITONEAL

Los ensayos que han demostrado el beneficio de la QT ip en CO con citorreducción óptima no seleccionaron ni estratificaron a las pacientes por subtipos histológicos.

Por tanto, no existe evidencia suficiente para seleccionar los pacientes basados en el subtipo histológico. En el estudio GOG 172 se ha realizado un análisis de las pacientes con expresión de *BRCA1* (por inmunohistoquímica), demostrando que obtienen mayor beneficio del tratamiento ip que iv (mediana de supervivencia de 84 meses *versus* 48 meses, $p = 0,0002$) (36).

Una cuestión importante que todavía está por resolver será valorar que subgrupos moleculares se benefician más de la quimioterapia intraperitoneal.

CONCLUSIONES. ASPECTOS PRÁCTICOS

La QT ip debe considerarse una alternativa terapéutica en centros especializados en pacientes seleccionadas con citorreducción óptima.

La paciente ideal sería una mujer con estadio III que no tiene enfermedad residual tras la cirugía y que tras valorar su *performance status*, comorbilidades y función renal, hematológica y hepática consideramos que puede tolerar la toxicidad del tratamiento. Si se ha practicado una resección intestinal con reanastomosis en la cirugía muchos expertos aconsejan dar un ciclo de quimioterapia iv antes de empezar el tratamiento combinado (ip/iv). No serían buenas candidatas las que presenten adherencias por cirugías previas, pacientes con estadios iv por afectación hepática parenquimatosa y las que padecen comorbilidades importantes. Otras contraindicaciones serían la presencia o historia de peritonitis, perforación intestinal, fístulas o mal estado nutricional (37).

Los tratamientos de soporte mejoran la tolerancia del tratamiento ip y evitan abandonos. El protocolo antiemético debe incluir aprepitant, antiserotoninérgicos y corticoides, debe pautarse analgesia para prevenir el dolor abdominal secundario a la distensión e hidratación adecuada para evitar la nefrotoxicidad del cisplatino. Debe reducirse el cisplatino si aparece neurotoxicidad importante. Pueden utilizarse también G-CSF o eritropoyetina para prevenir o tratar la neutropenia o la anemia.

La selección adecuada del catéter y el momento de colocación es determinante para la buena tolerancia del tratamiento, ya que una de las causas más importantes de abandono del tratamiento en el estudio GOG 172 fueron las complicaciones relacionadas con el catéter ip. En el análisis realizado sobre las complicaciones relacionadas con el catéter ip de este ensayo se contempla si el tipo de cirugía o el momento en que se colocó el catéter podrían favorecer la aparición de complicaciones asociadas al mismo (38). Hay un mayor porcentaje de pacientes que no llegan a iniciar la quimioterapia ip entre las pacientes que precisaron resección del colon izquierdo durante la primera cirugía. De siete casos en los que se recolocó el catéter por mal funcionamiento, la mitad consiguieron completar 6 ciclos de quimioterapia, por lo que se debería replantear siempre esta opción antes de desestimar el tratamiento ip. Aunque no se pudo obtener, por falta de registro, información acerca del tipo de catéter empleado y la técnica de colocación en el estudio GOG 172, basándose en la experiencia de los últimos años los protocolos actuales proponen el empleo de catéteres tipo port venoso en sustitución de los fenestrados por su mejor rendimiento.

CORRESPONDENCIA:

Ana Santaballa
 Servicio de Oncología Médica.
 Hospital Universitari i Politècnic La Fe
 Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106
 46026 Valencia
 e-mail: santaballa_ana@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). Las cifras del cáncer en España, 2016.
- Rao G, Crispens M, Rothenberg ML. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: Overview and perspective. *J Clin Oncol* 2007;25:2867-72.
- Markman M. Intraperitoneal antineoplastic agents for tumors principally confined to the peritoneal cavity. *Cancer Treat Rev* 1986;13:219-42.
- McClay EF, Howell SB. A review: Intraperitoneal cisplatin in the management of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;36:1-6.
- Markman M, Francis P, Rowinsky E, et al. Intraperitoneal paclitaxel: A possible role in the management of ovarian cancer? *Semin Oncol* 1995;22(suppl 6):84-7.
- Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: Influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:1801-5.
- Recio FO, Piver MS, Hempling RE, et al. Five-year survival after second-line cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 68:267-273.
- Barakat RR, Sabbatini P, Bhaskaran D, et al. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma: Results of long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:694-8.
- Bookman MA, Brady MF. Intraperitoneal chemotherapy: long-term outcomes revive a long-running debate. *J Clin Oncol* 2015;33:1424-1426.
- Zylberberg B, Ravina JH, Salat-Baroux J, et al. Polichemotherapy of ovarian cancer via combined iv e ip routes. Technic and preliminary results. *J Gynecol Obstet Bio Reprod (Paris)* 1986; 15:671-6.
- Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 Sep;54(3):338-44.
- Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-5.
- Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999;56(4):291-6.
- Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal vs. iv cisplatin in combination with iv cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000;76:157-62.
- Yen MS, Juang CM, Lai CR, et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72(1):55-60.
- Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7.
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:34-43.
- Rothenberg ML, Liu PY, Braly PS, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: Results from an intergroup phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1313-9.
- Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, et al. Health-Related Quality of Life During and After Intraperitoneal Versus Intravenous Chemotherapy for Optimally Debulked Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:437-43.
- Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG0 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(6):735-40.
- Clinical advisory: NCI issues clinical announcement for preferred method of treatment for advanced ovarian cancer. Available at www.nlm.nih.gov/databases/alerts/ovarian_ip_chemo.html. Accessed March 1, 2006.
- Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1460-6.
- Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005340.
- Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Syst Rev* 2016(1):CD005340.
- Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):561-70.
- Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, et al. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(22):1655-63.
- Oaknin A, Roda D, González-Martín A, Chiva L, García-Donas J, de Juan A, et al. Feasibility of a modified outpatient regimen of intravenous/intraperitoneal chemotherapy in optimally debulked stage III ovarian cancer patients: a GEICO study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(6):1048-55.
- Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, et al. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: a Sankai Gynecology Cancer Study Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):834-7.
- Nagao S, Fujiwara K, Ohishi R, et al. Combination chemotherapy of intraperitoneal carboplatin and intravenous paclitaxel in suboptimally debulked epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(6):1210-4.
- Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27:1419-25.
- Chan J, Brady M, Penson R, et al. Phase III trial of every-3-weeks paclitaxel vs. dose dense weekly paclitaxel with carboplatin +/- bevacizumab in epithelial ovarian, peritoneal, fallopian tube cancer: GOG 262 (NCT01167712). *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:8 (suppl 1, abstr 8).
- Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al; Japanese Gynecologic Oncology Group. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1020-6.
- Gourley C, BSC, Walker JL, MD, Mackay H, BSc. Update on Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. ASCO university 2016. Educational Book.

34. Walker JL, Brady MF, DiSilvestro PA, Fujiwara K, Alberts D, Zheng W, et al. A phase III clinical trial of bevacizumab with iv versus ip chemotherapy in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma, a GOG/NRG trial (GOG 252). SGO 2016; Abstract 6.
35. Mackay H, Gallagher CJ, Parulekar WR, Ledermann JA, Armstrong DK, Gourley C, et al. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) phase II study of intraperitoneal (ip) versus intravenous (iv) chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer (EOC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA5503).
36. Lesnock JL, Darcy KM, Tian C, et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. Br J Cancer 2013;108:1231-7.
37. Trimble EL, Thompson S, Christian MC, et al. Intraperitoneal chemotherapy for women with epithelial ovarian cancer. Oncologist 2008;13:403-9.
38. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol.

Nuevas dianas terapéuticas en cáncer epitelial de ovario

P. ESPINOSA, C. PERNAUT, L. MANSO

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

RESUMEN

El cáncer epitelial de ovario (CEO) sigue siendo un desafío clínico y es necesario optimizar el tratamiento actualmente disponible y desarrollar urgentemente nuevas estrategias terapéuticas. Recientemente, se ha mejorado la comprensión de las características moleculares y del microambiente tumoral de los tumores de ovario. Esto ha facilitado el desarrollo de varios agentes dirigidos utilizados de manera concurrente con quimioterapia o como mantenimiento. La mayoría de los estudios han explorado la vía de angiogénesis tumoral. En ensayos de fase III, bevacizumab ha mostrado una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión, aunque sin mejoría en la supervivencia global, excepto en casos seleccionados de alto riesgo. Aunque varios inhibidores de tirosina quinasa han demostrado ser útiles, hay que balancear el beneficio en supervivencia frente a la toxicidad. Los inhibidores de la polimerasa poli ADP ribosa (PARP) han demostrado eficacia para el tratamiento del cáncer de ovario asociado a mutación en BRCA. Nuevas terapias dirigidas, como las que actúan sobre la vía PI3K/AKT/mTOR, los receptores de folato y la inmunoterapia están en desarrollo y pueden proporcionar oportunidades adicionales en el futuro. Esta revisión se centra en los agentes dirigidos en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario y las nuevas moléculas que pueden ofrecer oportunidades terapéuticas en el futuro.

PALABRAS CLAVE: Ovario. Epitelial. Nuevas terapias.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en cirugía y en el tratamiento de quimioterapia del cáncer de ovario la supervivencia global en cáncer de ovario sigue siendo modesta, con una mediana inferior a 3 años. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que la combinación de dis-

ABSTRACT

Epithelial ovarian cancer (EOC) remains a clinical challenge and there is a need to optimise the currently available treatment and to urgently develop new therapeutic strategies. Recently, there has been improved understanding of the molecular characteristics and tumour microenvironment of ovarian cancers. This has facilitated the development of various targeted agents used concurrently with chemotherapy or as maintenance. Most of the studies have explored the tumour angiogenesis pathways. In phase-III trials, bevacizumab showed a statistically significant improvement in progression-free survival, although there was no improvement in overall survival in selected high-risk cases. Although several multi-targeted tyrosine kinase inhibitors were found to be useful, the toxicity and survival benefit has to be weighed. Poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors have been another marvellous molecule found to be effective in (BRCA)-positive ovarian cancers. Several newer molecules targeting, PIP3/AKT/mTOR signalling pathways, folate receptors and immunotherapy are under development and may provide additional opportunities in the future. This review focuses on the targeted agents in the management of epithelial ovarian cancer and the newer molecules that may offer therapeutic opportunities in the future.

KEY WORDS: Ovarian. Epithelial. New targets.

tintos agentes quimioterápicos aumentan los efectos secundarios sin mejorar su eficacia. Urgentemente se necesita, por lo tanto, la incorporación de nuevas terapias dirigidas en el tratamiento. Actualmente, los agentes antioangiogénicos y los inhibidores de PARP son los que mayores resultados han conseguido dentro de ensayos clínicos de fase III, con un interés crecien-

te en el desarrollo de la inmunoterapia para el cáncer de ovario.

ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis es un fenómeno fisiológico complejo que comienza en la embriogénesis y se prolonga durante toda la vida, jugando un papel determinante en la reparación tisular. Los tumores sólidos durante su crecimiento entran en un periodo de hipoxia que requiere la neoformación de vasculatura para aportar el oxígeno y nutrientes necesarios para el crecimiento, progresión tumoral y eliminar los productos de desecho; es lo que se conoce como *angiogenic switch* o transición a un estado angiogénico, dando lugar a una disregulación en la angiogénesis a favor de los factores proangiogénicos. La terapia antiangiogénica pretende restaurar este equilibrio y supone una estrategia prometedora como tratamiento antineoplásico en muchos tipos tumorales, entre ellos el cáncer de ovario.

Se conocen muchos factores inductores de angiogénesis, entre ellos destaca el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Se trata de una familia de factores (VEGF-A – F y *placental growth factor* [PIGF]) que son una de las principales vías de señalización para el inicio de angiogénesis y hasta el momento la que más impacto ha tenido en la práctica clínica.

Existen tres receptores tirosin quinasa (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) expresados en las células endoteliales y en múltiples tumores sólidos. Estos receptores constan de una región extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosinquinasa intracelular. La unión de los factores de crecimiento con sus receptores pone en marcha cascadas de señalización relacionadas con la linfangiogénesis normal y patológica, migración, permeabilidad, supervivencia celular y síntesis de DNA, entre otras.

La angiogénesis mediada fundamentalmente por la familia VEGF se ha visto relacionada con muchos tipos tumorales y existe evidencia sobre su implicación en el cáncer de ovario. Por ejemplo, en modelos animales se ha visto cómo el bloqueo de VEGF inhibe la formación de ascitis y enlentece el crecimiento tumoral (1); se ha visto cómo una mayor expresión intratumoral de VEGF y VEGFR 2, así como polimorfismos genéticos asociados con una mayor excreción de VEGF, son factores de mal pronóstico independientes en cáncer de ovario (2,3).

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que neutraliza la mayoría de isoformas de VEGF impidiendo la unión a sus receptores. Explorado en estudios fase II en monoterapia para cáncer de ovario recurrente (4,5), demostró resultados prometedores para el desarrollo de ensayos fase III.

Basándose en dos ensayos fase III [GOG 218 (6), ICON 7 (7)] fue el primer antiangiogénico aprobado en

2011 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en combinación con quimioterapia estándar (carboplatino + paclitaxel) y posterior mantenimiento en monoterapia hasta completar un total de 15 meses en primera línea.

Está aprobado en combinación con carboplatino y gemcitabina en enfermedad recurrente platinosensible [OCEANS (8)] y en combinación con quimioterapia (doxorubicina liposomal pegilada, topotecán, o paclitaxel semanal) en enfermedad recurrente platino resistente que no hayan recibido más de dos regímenes previos [AURELIA (9)].

Existe evidencia suficiente para afirmar que bevacizumab es un fármaco activo en el tratamiento del cáncer de ovario. Actualmente, todas las guías y paneles de expertos recomiendan su uso en algún momento de la evolución de la enfermedad. Sin embargo, saber seleccionar cuándo es el momento óptimo de la terapia con bevacizumab y qué pacientes son los que más se benefician, supone aún motivo de controversia.

Un análisis reciente de GOG 218 (10) muestra que las pacientes con ascitis fueron las más beneficiadas de la adición de bevacizumab al tratamiento estándar con mejoría en SLP (HR 0,71; 95% CI, 0,62-0,81; $p < 0,001$) y SG (HR 0,82; 95% CI, 0,70-0,96; $p = 0,014$).

Un análisis posterior del ICON 7 demostró que entre las 465 pacientes de alto riesgo (estadio IV o III con enfermedad residual > 1 cm) existía un beneficio mayor en SLP (mediana 16,0 vs. 10,5 meses, HR 0,73; 95% CI, 0,60-0,93, $p = 0,002$) y un beneficio en SG (mediana 36,6 frente 28,8 meses, HR = 0,64; 95% CI = 0,48-0,85; $p = 0,002$) que no se demostraba en la población global del estudio (7).

Múltiples biomarcadores están actualmente investigándose con el fin de identificar qué pacientes son los que obtienen mayor beneficio del tratamiento con bevacizumab.

Wimberger y cols. estudiaron la expresión de VEGF-R1-3, por inmunohistoquímica en el tumor primario de 73 pacientes. Se observó una correlación entre la expresión del receptor y el tumor residual tras la cirugía y también con la presencia de células tumorales en la médula ósea ($p = 0,035$, $p = 0,023$, respectivamente). Además se vio que la expresión de VEGF-R1 en el tumor primario se relacionaba con una disminución en la SLP ($p = 0,026$) y una tendencia a disminución en SG aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,059$). En este estudio, se vio que la expresión de VEGFR puede tener un papel pronóstico en cáncer de ovario y relevancia en la práctica clínica, pudiendo ser un biomarcador útil predictor de la afectación de médula ósea y del riesgo de recurrencia (11).

Backen y cols. (12) analizaron muestras de sangre antes del tratamiento de pacientes incluidas en el ICON7, analizando mediante la técnica ELISA la concentración de 15 proteínas relacionadas con la angiogénesis, entre

estos, se identificaron dos biomarcadores predictivos de respuesta: Ang1 y Tie2. En mujeres tratadas con bevacizumab, niveles altos de Ang-1/bajos de Tie2 se relacionó con beneficios en SLP frente al brazo estándar (mediana SLP 23 meses frente 16,2 meses en el brazo estándar $p = 0,006$). Estos beneficios no se vieron en pacientes con niveles altos de Ang1 y niveles altos de Tie2, donde la SLP fue inferior en los pacientes tratados con bevacizumab que en el brazo estándar (12,8 vs. 28,5 meses, $p = 0,007$). No hubo diferencias en SLP en las pacientes con niveles bajos de Ang1 independientemente del nivel de Tie2. Este estudio propone niveles por encima de la media de Ang1 unido a niveles bajos de Tie2 pueden ser predictores de respuesta al tratamiento con bevacizumab y que el eje Ang1-Tie2 puede jugar un papel importante en la mediación de resistencia a los inhibidores de VEGF.

En el proyecto del Atlas de Genoma de Cáncer (TCGA) se analizó la expresión de RNA mensajero, microRNA, metilación de promotor y número de copias de DNA en 489 adenocarcinomas serosos de alto grado y la secuencia de exones de DNA de genes codificantes en 316 de esos tumores. Se definieron cuatro subtipos tumorales transcripcionales: inmunorreactivo, diferenciado, proliferativo y mesenquimal (13).

Winterhoff y cols. (14) reanalizaron los bloques de tejido parafinado de 380 pacientes incluidos en el ICON7 y los dividieron en los subtipos propuestos por el TCGA: 86 eran diferenciados (23%), 124 inmunorreactivos (33%), 73 mesenquimales (19%) y 97 proliferativos (25%). El 70,3 % eran de histología serosa. El subgrupo de pacientes con carcinoma seroso de subtipo mesenquimal fue el que mayor beneficio obtuvo del tratamiento con bevacizumab con un incremento de la SLP de 9,5 meses (25,5 frente 16 meses, $p = 0,053$). En el resto de subtipos, diferenciado, inmunorreactivo y proliferativo demostraron mejorías en SLP de 5,8 meses (19,4 frente 13,6 meses, $p = 0,35$); 3,4 (17,9 frente 14,6, $p = 0,38$) y 3,2 (21,5 frente 18,3, $p = 0,76$) respectivamente. Los pacientes de subtipo mesenquimal o características clínicas de alto grado (estadios III de alto riesgo y estadios IV) demostraron un incremento de 7,3 meses en SLP con bevacizumab (19,8 frente 12,5 meses, $p < 0,01$). Los pacientes con subtipo mesenquimal, atendiendo a la clasificación de TCGA serían los que más se beneficiarían de este tratamiento.

Gourley y cols. (15) analizaron un grupo de 284 pacientes con carcinoma seroso de alto grado del ICON7, identificando tres subgrupos moleculares: dos con una regulación a la alta de los genes proangiogénicos y otro subgrupo con represión de los genes angiogénicos, y una regulación a la alza de los genes relacionados con la inmunidad. Este último subgrupo "inmune" que suponía el 41% de las muestras analizadas, tenía mejorías en SLP ($p < 0,001$) y SG ($p = 0,005$) comparado con los otros dos subgrupos. Como el subtipo "inmune" expresa un

gen relacionado con la represión de la angiogénesis se hipotetiza que estos pacientes se beneficiarían menos del tratamiento con bevacizumab. En el subtipo inmune la adición de bevacizumab supuso empeoramiento en la SLP (HR 1,78) y en la SG (HR = 2) comparado con la quimioterapia sola. En los subtipos proangiogénicos hubo una tendencia a mejoría en la SLP aunque no significativa estadísticamente (17,4 frente 12,3 meses en el grupo control).

Además de los cuatro estudios positivos anteriormente descritos con bevacizumab, otros tres estudios fase III con inhibidores de tirosinquinasa (TKI) han sido positivos en su objetivo primario: SLP.

En el ensayo fase III AGO-OVAR 16 (16), 940 mujeres con estadios II-IV de la FIGO sin evidencia de progresión tras la cirugía, y que habían recibido al menos cinco ciclos de tratamiento con quimioterapia estándar basada en platino y taxanos, fueron aleatorizadas a mantenimiento con pazopanib 800 mg/día o placebo hasta un total de 24 meses. Pazopanib (inhibidor multikinasa de VEGFR 1-3, PDGFR α - β , y c-Kit) como terapia de mantenimiento tras primera línea alcanzó el objetivo primario de SLP (HR = 0,77; 95% CI 0,64-0,91; $p = 0,0021$, mediana 17,9 frente a 12,3 meses, respectivamente); sin embargo, no hubo diferencias en supervivencia global. El desarrollo del fármaco se frenó porque la tasa de toxicidades se consideró inaceptable para un fármaco en terapia de mantenimiento, obligó a discontinuaciones del 33,3% frente al 5,6% en el grupo placebo, siendo los efectos secundarios ≥ 3 más frecuentes: hipertensión (30,8%), neutropenia (9,9%), alteración del perfil hepático (9,4%) y diarrea (8,2%).

En el estudio AGO-OVAR 12 (17), 1.366 mujeres con estadios IIB-IV (FIGO) fueron aleatorizadas 2:1 a recibir paclitaxel (175 mg/m²) + carboplatino (AUC 5-6) + nintedanib 200 mg 2 veces al día o placebo durante 12 ciclos como tratamiento de primera línea. Las pacientes que no progresaron durante el tratamiento continuaron tratamiento con nintedanib o placebo como mantenimiento durante un máximo de 120 semanas. Nintedanib (inhibidor multikinasa, de VEGFR, PDGFR, FGFR) demostró beneficios en SLP (HR = 0,84; 95% CI = 0,72-0,98, $p = 0,024$; mediana 17,2 meses frente 16,6 meses), sin demostrar beneficios en supervivencia global. Las mayores diferencias en cuanto a toxicidades fueron las gastrointestinales con un 21% de pacientes con diarrea G3 y < 1% con diarrea G4 frente tan solo un 2% de diarrea G3 registradas en el grupo placebo.

El ICON 6 (18) fue un estudio fase III en el que se estudió el tratamiento con cediranib (inhibidor de VEGFR 1-3) y posterior mantenimiento en pacientes platino sensibles tras la primera recaída. Constaba de tres ramas de tratamiento, los pacientes fueron aleatorizados 2:3:3 a recibir quimioterapia estándar basada en carboplatino (asociado a taxol, gemcitabina o en monoterapia) durante seis ciclos asociado a placebo

una vez al día seguido por placebo (brazo A); la misma quimioterapia asociada a cediranib 20 mg/día seguido de placebo diario (brazo B) o cediranib 20 mg/día durante el tratamiento con quimioterapia y como terapia de mantenimiento (brazo C) hasta la progresión o toxicidad inaceptable. En los pacientes que recibieron mantenimiento con cediranib, la SLP fue de 11 meses comparado con 8-7 meses en los pacientes tratados solo con quimioterapia (HR = 0,56, 0,44-0,72, $p < 0,0001$). Y demostró también beneficios en SG (HR 0 = 70; 95% CI = 0,51-0,99, $p = 0,42$). Alrededor del 50% de los pacientes experimentaron toxicidades G3-4.

Una de las estrategias antiangiogénicas paralelas a la inhibición de la vía VEGF es el eje de las angiopoetinas, que son factores de crecimiento circulantes (Ang-1/Ang-2) que promueven la angiogénesis mediante su interacción con los receptores Tie2. El trebananib es un fármaco

que actúa mediante la inhibición de las angiopoetinas 1 y 2. En el TRINOVA-1 (19) se incluyeron 919 mujeres con cáncer de ovario recurrente a recibir paclitaxel 80 mg/m² días 1,8,15 cada 28 días con trebananib 15 mg/kg semana iv o placebo. Trebananib demostró beneficios en SLP (HR = 0,66, 95% CI = 0,57-0,77, $p < 0,0001$), pero no hubo diferencias en SG 17,3 meses en el grupo placebo frente 19 meses en el grupo con trebananib (HR = 0,86, 95% CI = 0,69-1,08, $p = 0,19$). Trebatinib se asoció con una mayor incidencia de edema (64% frente 28%), cuya fisiopatología no está clara, y con mayor discontinuación de tratamiento (17% frente 6%). Actualmente, está en marcha el ensayo fase III TRINOVA-3 controlado con placebo de trebananib asociado a tratamiento de primera línea estándar con carboplatino y paclitaxel y como posterior mantenimiento en pacientes con estadio III-IV FIGO.

TABLA I
AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS EN CÁNCER DE OVARIO

Ensayo	Fase	Escenario	Esquema	n	Respuestas	SLP (meses)	SG
GOG 218	III	1ª línea	3 ramas: Carboplatino-paclitaxel + placebo + Beva (placebo mantenimiento) + Beva (beva mantenimiento 15 meses)	1.873	HR: 0,72 $p < 0,0001$	10,3 11,2 14,1	NS
ICON7	III	1ª línea	2 ramas: Carboplatino-paclitaxel. Carboplatino-paclitaxel + beva (beva mantenimiento 12 meses)	1.528	HR: 0,81 $p = 0,004$	17,3 10,0	NS
GOG 262	III	1ª línea	2 ramas: Carboplatino-paclitaxel c 21 días + beva Carboplatino-paclitaxel DD ± beva	692	HR: 0,99 $p = 0,60$	14,9 14,7	NS
AGO_OVAR 16	III	1ª línea	Pazopanib 800 mg/día Placebo Pazopanib (mantenimiento 24 meses)	940	HR: 0,77 $p = 0,0021$	12,3 17,9	NS
AGO_OVAR 12	III	1ª línea	Nintedanib (BIBF1120) Carboplatino-paclitaxel-placebo Carboplatino-paclitaxel-BIBF1120	1.366	HR: 0,84 $p = 0,02$	16,6 17,3	NS
TRINOVA-1	III	Recidivas resistentes + parcial sensibles	Trebananib Paclitaxel semanal-placebo Paclitaxel semanal-trebananib 15 mg/kg	919	HR: 0,66 $p < 0,0001$	5,4 7,2	NS

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; NS: no significativo; DD: dosis densas.

INMUNOTERAPIA

En los últimos años ha surgido un interés creciente en el desarrollo de terapias relacionadas con el sistema inmune para el control del cáncer.

Aunque el cáncer de ovario no se definía tradicionalmente como un tumor inmunogénico, actualmente se sabe que no es así y que de hecho puede responder a tratamientos inmunomoduladores (20).

Se ha detectado respuesta inmune antitumoral espontánea hasta en el 50% de estos pacientes, manifestada mediante la presencia de células T reactivas tanto en el líquido ascítico como en el propio tumor.

Zhang y cols. reportaron en una cohorte italiana que los pacientes con presencia de células T en el tumor tenían un aumento en SLP y SG, viéndose una SG a los 5 años del 38% frente al 4,5% en los tumores que no las tenían. Se observaron también diferencias en los pacientes con respuesta completa tras cirugía y quimioterapia basada en platinos (SG a los cinco años en pacientes con células T en el tumor 73,9% frente 11,9%). Además se vio un aumento de VEGF en los pacientes que no tenían células T intratumorales (21).

Posteriormente, Sato y cols. (22) demostraron beneficios en supervivencia en pacientes con linfocitos CD8 + intratumorales y un alto ratio CD8+/células T reguladoras.

En el sentido opuesto, se han identificado que la presencia de células T reguladoras (CD4+, CD 25 +, FoxP3 +) células *natural killer* (NK) y la infiltración por células B se relacionan con un peor pronóstico (23,24).

En la activación fisiológica del sistema inmune los péptidos tumorales son presentados por el sistema mayor de histocompatibilidad (MHCII) y reconocidos por los linfocitos T CD4 y CD8 mediante su receptor (TCR); además es necesaria la interacción entre el ligando B7 de células presentadoras de antígeno y el CD28 presente en las células T. El CD28 tiene un receptor competitivo (CTLA-4) cuya unión a su ligando B7 promueve una señal inhibitoria sobre el sistema inmune.

Uno de los mecanismos de regulación periférica más importante en el microambiente tumoral es la interacción

entre el receptor de muerte programada-1 (PD1) expresado en las células T y sus ligandos, PDL-1 y PDL-2, presentes en las células tumorales. La unión de PD-1 y PDL-1 inhibe la proliferación de células T, la secreción de citoquinas y el incremento de las células reguladoras T, asegurando la autotolerancia. Este mecanismo es necesario para prevenir de manera fisiológica las reacciones autoinmunes. Mediante la expresión de PDL-1 los tumores parecen evadir la respuesta inmune. El uso de anticuerpos que bloquean el PD-1 y CTLA-4 permite el desarrollo y la estimulación de una respuesta inmune efectiva antitumoral.

Hay trabajos que han descrito que la expresión de PDL-1 en cáncer de ovario se correlaciona con peor pronóstico (25,26); sin embargo, existen datos contrarios por lo que la expresión de PDL-1 no parece un biomarcador fiable de respuesta probablemente por las diferentes técnicas de medición y el diferente momento de determinación respecto a la evolución tumoral y los tratamientos.

El primer antiPD-1 probado en cáncer de ovario fue el nivolumab en un ensayo fase II donde se administró a dos cohortes de pacientes a dosis de 1 o 3 mg/kg cada 2 semanas. Se incluyeron 20 pacientes con enfermedad platinorresistente que habían recibido 2 líneas de tratamiento previo. Se observaron dos respuestas completas en el grupo de 3 mg/kg y una respuesta parcial en el grupo de 1 mg/kg. Una de las respuestas completas fue en una paciente con carcinoma de células claras que es tradicionalmente más quimiorresistente. La tasa de control de la enfermedad fue del 45%. No se observó correlación entre la expresión de PDL-1 y la respuesta tumoral (27).

Pembrolizumab es otro antiPD1 cuya seguridad y actividad antitumoral han sido evaluadas en un fase I en pacientes con tumores sólidos PDL-1 positivos (expresión de PDL-1 > 1%). Uno de los 26 pacientes con cáncer de ovario avanzado obtuvo una repuesta completa y dos pacientes obtuvieron una respuesta parcial (28).

También existen datos en estudios fase I de fármacos anti PDL-1 [BMS-936559 (29) y avelumab (30)] y anti CTLA-4 [ipilimumab (31)] con resultados modestos.

Casi todos los estudios publicados con inhibidores de "inmune" *checkpoint* son en monoterapia y en pacien-

TABLA II

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE OVARIO

<i>Agente</i>	<i>Diana</i>	<i>Comentarios</i>
Nivolumab	Programmed cell death protein 1 (PD1)	15% de respuestas y 45% de control de la enfermedad
Pembrolizumab	Programmed cell death protein 1 (PD1)	11,5% de respuestas y 23,1% de control de la enfermedad
Avelumab	Programmed cell death 1 ligand 1 (PDL1)	10,7% de respuestas y 54,7% de control de la enfermedad
Ipilimumab	Cytotoxic T lymphocyte 4 (CTLA-4)	Pendientes

tes platinorresistentes, obteniéndose tasas de respuesta no superiores al 15%. Actualmente existen estudios en marcha de combinación de estos fármacos con quimioterapia. Se han descrito en modelos preclínicos que la exposición a quimioterapia con taxanos o platinos produce una regulación a la alza de PDL-1 (32,33).

El uso de inhibidores de inmuno-*checkpoint* asociado o no a quimioterapia o inhibidores del PARP parece una estrategia interesante en pacientes BRCA mutadas o con déficit de recombinación homóloga y cáncer de ovario. Así como en otras histologías quimiorresistentes, como es el carcinoma de células claras. Se sabe que las pacientes BRCA mutadas contienen mayor número de mutaciones y parece asociarse con un aumento de linfocitos CD3 y CD8 y niveles más elevados de PD-1 y PDL 1, por lo que pueden ser uno de los subgrupos que más se beneficiaría del tratamiento con inmunoterapia.

INHIBIDORES DE PARP

El único inhibidor del PARP autorizado en el tratamiento de carcinoma de ovario es el olaparib. Datos preclínicos mostraron resultados prometedores especialmente en pacientes con mutaciones de BRCA en línea germinal y/o sensibles a platino (34,35).

El 2014 la FDA aprobó el uso de olaparib en el tratamiento de cáncer de ovario recurrente con mutaciones en BRCA tras 3 o más líneas de quimioterapia en base a los resultados de un fase II de olaparib en monoterapia en 298 pacientes con tumores recurrentes que asociaban mutaciones en BRCA [Kufman y cols. (36)]. A diferencia de otros estudios, en este se incluyeron 193 pacientes platinorresistentes. Los pacientes con cáncer de ovario demostraron una tasa de respuesta radiológica del 31,1% y un 40% de estabilizaciones de la enfermedad tras ocho semanas de tratamiento diario.

Study 19 (37) fue un ensayo fase II controlado con placebo de olaparib de mantenimiento en pacientes con carcinoma seroso de alto grado de ovario recurrente platinosensible. Olaparib demostró beneficios en SLP comparado con placebo (8,4 meses frente 4,8 meses, HR 0,35; 95% CI 0,25-0,49). A pesar de que no se tradujo en beneficios en SG, estos resultados llevaron a su aprobación por la EMA en esta indicación. Los mayores beneficios se vieron en las pacientes portadoras de mutaciones en BRCA tanto germinales como somáticas (SLP 11,2 frente 4,3 meses; HR 0,18, 95% CI 0,10-0,31, $p < 0,0001$). En el grupo de pacientes BRCA *wildtype* también se vieron beneficios en cuanto a SLP (7,4 meses frente 5,5 meses) pero menor que las pacientes mutadas.

Una análisis reciente de ensayos fase I y II con olaparib muestra resultados congruentes con los anteriores y demuestra que olaparib es una terapia válida en este grupo de pacientes pretratados y con pocas opciones terapéuticas (38).

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo fase III con neriparib (39) como terapia de mantenimiento en pacientes con carcinoma de ovario recurrente platinosensible. Neriparib ha demostrado beneficios en SLP frente a placebo en todos los subgrupos de pacientes. En la cohorte BRCA mutada se obtuvo una SLP de 21 meses frente 5,5 meses (HR 0,27); comparado con 12,9 meses frente 3,8 meses (HR 0,38) en pacientes sin mutaciones germinales en BRCA con tumores con déficit de recombinación homóloga (HDR) y de 9,3 meses frente 3,9 meses en el global de la paciente sin mutaciones BRCA.

Series *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la inhibición del PARP resulta en un déficit de reparación del DNA y en la muerte de células con déficit de recombinación homóloga. El mecanismo de una recombinación homóloga defectuosa puede ser secundario a mutaciones en BRCA1/BRCA2, metilación del promotor de BRCA1 u otras anomalías genéticas de los genes implicados en el mecanismo de reparación homóloga. Los pacientes con un déficit de recombinación homóloga por un mecanismo diferente al secundario a mutaciones en BRCA1 o BRCA2 muestran un comportamiento similar a los pacientes BRCA mutados. Además de los pacientes platino sensibles y con mutaciones en BRCA estos pacientes pueden obtener beneficios del tratamiento con los inhibidores del PARP, como muestra el estudio ARIEL 2 (40).

Es un estudio fase II de rucaparib en pacientes con cáncer de ovario de alto grado (seroso o endometroide) platinosensible recurrente. En este estudio se predefinieron tres grupos HRD: tumores BRCA mutados, tumores BRCA *wildtype* y pérdida de heterocigosidad (LOH) alta; y pacientes BRCA no mutados y LOH bajo. Análisis preliminares demostraron tasas de respuesta (medidas por RECIST y niveles de CA125) del 69%, 39% y 11%, respectivamente. Esta firma molecular nos puede ayudar a seleccionar mejor a pacientes que se benefician del tratamiento con inhibidores del PARP.

Actualmente está en marcha el estudio ARIEL 3, que es un fase III de rucaparib en la misma población que el ARIEL 2; el SOLO -2 (olaparib) y el NOVA (niriparib), ambos en pacientes con cáncer de ovario recurrente con mutaciones germinales o somáticas en BRCA (SOLO) o en pacientes platino sensibles con histología seroso de alto grado o mutaciones en BRCA (NOVA).

Teniendo en cuenta el techo terapéutico que se alcanza con los fármacos dirigidos en monoterapia, la combinación de diferentes agentes (antiangiogénicos, inmunoterapia, inhibidores del PARP y quimioterapia) es una estrategia actualmente en vías de investigación y que puede ser prometedora en el desarrollo de terapias futuras para el cáncer de ovario. La combinación de diferentes agentes biológicos puede ser de mayor interés en histologías más quimiorresistentes o con mayor complejidad genómica, como pueden ser los tumores de células claras o los serosos de alto grado. Además, en general, tienen un perfil de

efectos adversos distinto, por lo que su uso combinado no debería suponer un incremento en el perfil de toxicidades.

La mayoría de ensayos fase I de olaparib en combinación con diferentes agentes quimioterápicos, en general resultaron ser esquemas muy tóxicos, lo que limitaba la dosis de olaparib fundamentalmente por toxicidad medular. Existen estudios fase I de olaparib en combinación con doxorubicina liposomal pegilada y con carboplatino, donde se alcanzan dosis bien toleradas y con resultados prometedores en cuanto a la tasa de respuestas de la combinación (41,42).

Un ensayo fase II en pacientes platino sensibles con carcinoma seroso de alto grado de olaparib combinado con carboplatino y paclitaxel seguido de olaparib de mantenimiento demostró beneficios en SLP frente al tratamiento con quimioterapia sola (12,2 frente 9,6 meses HR 0,51; 95% CI 0,34-0,77). Los efectos adversos también fueron más frecuentes con olaparib, la mayoría grado 1 y 2, aunque hay que destacar que olaparib se administró de manera intermitente y a dosis inferior de la utilizada en estudios previos durante el tratamiento concurrente con quimioterapia (200 mg/día, días 1-10 cada 21 días) (43).

Parece que la inhibición de la angiogénesis y la hipoxia secundaria contribuye a defectos en la reparación del DNA con una sensibilización celular a los inhibidores del PARP. Tras un fase I prometedor, se desarrolló un segundo estudio fase II de cediranib en combinación con olaparib frente olaparib en monoterapia en cáncer de ovario recurrente platinosensible o con mutación en *BRCA*. Se vieron beneficios en SLP (17,7 meses frente 9 meses; HR 0,42, $p = 0,005$). Se vieron mayores beneficios de la terapia de combinación frente a monoterapia con olaparib en pacientes *BRCA* wt o desconocida (SLP 16,5 meses frente 5,7 meses, HR 0,32, $p = 0,008$) que en los pacientes con mutaciones en *BRCA* (SLP 16,5 meses en el grupo de combinación frente 5,7 meses en el grupo en monoterapia, HR 0,55, $p = 0,16$). Por ello el tratamiento con inhibidores del PARP o al menos, según estos resultados, el tratamiento combinado con cediranib no debería estar limitado a las pacientes *BRCA* mutado (44).

El GOG 9923 es un estudio complejo fase I que está estudiando el tratamiento con diferentes esquemas de

quimioterapia estándar con carboplatino, paclitaxel y bevacizumab; cada esquema se asocia a veliparib continuo o mediante esquema intermitente (días 1-7, cada 21 días) durante 6 ciclos y posteriormente bevacizumab de mantenimiento.

El SOLO 1 está diseñado para evaluar el tratamiento de mantenimiento con olaparib en pacientes *BRCA* mutadas tras primera línea con tratamiento estándar basado en platinos.

OTRAS TERAPIAS EMERGENTES

Los anticuerpos conjugados para el tratamiento del cáncer de ovario han demostrado actividad en monoterapia, en concreto -IMGN853- que actúa frente al receptor de folatos alfa, y que se encuentra unido a un potente agente antimicrotúbulo (maytansinoide), ha demostrado una importante actividad como agente en monoterapia para cáncer de ovario (45).

Otras de las estrategias emergentes es la combinación de distintos agentes biológicos (por ejemplo, antiangiogénicos con inhibidores de PARP o con inmunoterapia). Esta estrategia actúa sobre varias vías de señalización celular de manera conjunta, pudiendo ser eficaz en el tratamiento del cáncer de ovario de alto grado debido a su alta complejidad genómica. Algunas histologías, como los carcinomas de células claras, que presentan mutaciones en *ARID1A* y *PIK3CA*, podrían responder a distintas combinaciones contra fármacos que actúan sobre la vía de PI3K. Además, modelos basados en PDX (*patient-derived xenograft*) han demostrado el interés de asociar inhibidores de PARP con terapias frente a la vía de PI3K, inhibidores de ciclo celular, inmunoterapias o inhibidores de HSP90 (46,47).

Por último, una de las terapias futuras a considerar para el cáncer de ovario es actuar sobre las mutaciones de *TP53* con tratamientos génicos, o inhibir *MDM2*. Sin embargo, el tratamiento frente a *TP53* usando adenovirus ha presentado una actividad muy limitada, con importante toxicidad (48). Otra estrategia para tratar mutaciones de *TP53* es usar COTI-2, que produce un cambio conformacional de p53 hacia una estructura de la proteína en

TABLA III
TERAPIAS CONJUGADAS Y OTRAS COMBINACIONES EMERGENTES

Agente	Diana	Comentarios
IMGN853	Receptor de folato ALFA	Datos preliminares prometedores
Olaparib y cediranib	PARP y VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3	Estudios de fase III en marcha
Pembrolizumab y niraparib	<i>Programmed cell death 1 ligand 1</i> (PDL1) y PARP	Resultados pendientes
BKM120 o BYL719 y olaparib	PARP y PI3K	Resultados pendientes

forma “salvaje” y que actualmente se encuentra dentro de investigación (49).

CORRESPONDENCIA:

Luis Manso
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid
e-mail: luigimanso@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Byrne AT, Ross L, Holash J, Nakanishi M, Hu L, Hofmann JI, Yancopoulos GD, Jaffe RB (2003). Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model. *Clin Cancer Res* 9:5721-8.
- Hefler LA, Mustea A, Konsgen D, Concin N, Tanner B, Strick R, Heinze G, Grimm C, Schuster E, Tempfer C, Reinthaller A, Zeillinger R (2007). Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 13:898-901.
- Shen GH, Ghazizadeh M, Kawanami O, Shimizu H, Jin E, Araki T, Sugisaki Y (2000). Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 83:196-203.
- Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al (2007). Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25(33):5165-71.
- Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al (2007) Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 25: 5180-6.
- Burger RA, Brandy MR, Bookman MA, et al. Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer (GOG0218) *N Engl J Med* 2011;365:2473-83.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. ICON 7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96.
- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-45.
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-8.
- Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol* 2015;139:17-22.
- Wimberger P, Chebouti I, Kasimir-Bauer S, Lachmann R, Kuhlisch E, Kimmig R, et al. Explorative investigation of vascular endothelial growth factor receptor expression in primary ovarian cancer and its clinical relevance. *Gynecol Oncol* 2014;133(3):467-72.
- Backen A, Renehan AG, Clamp AR, et al. The combination of circulating Ang1 and Tie2 levels predicts progression-free survival advantage in bevacizumab-treated patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:4549-58.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-15.
- Winterhoff BJ, Kommos S, Oberg AL, et al. Bevacizumab and improvement of progression-free survival (PFS) for patients with the mesenchymal molecular subtype of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(5s) [suppl; abstr. 5509].
- Gourley C, McCavigan A, Perren T, et al. Molecular subgroup of high-grade serous ovarian cancer/HGSOC) as a predictor of outcome following bevacizumab. *J Clin Oncol* 2014;32(5s) [suppl; abstr. 5502].
- Du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3374-82.
- Du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(1):78-89.
- Ledermann TJP, Raja JA, Embleton FAA, et al. Randomised double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum sensitive ovarian cancer: results of the ICON6 trial. *Eur J Cancer* 2013;49 (Suppl. 3).
- Monk BJ, Poveda A, Vergote I, et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:799-808.
- Zhang L, Conejo-García JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:203-13.
- Zhang L, Conejo-García JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:203-13.
- Sato E, Olson SH, Ahn J, Bundy B, et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:18538-43.
- Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004;10:942-49.
- Dong HP, Elestrand MB, Holth A, et al. NK- and B-cell infiltration correlates with worse outcome in metastatic ovarian carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol* 2006;125:451-8.
- Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:3360-5.
- Maine CJ, Aziz NH, Chatterjee J, et al. Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63:215-24.
- Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-Resistant ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:4015-22.
- Varga A, Piha-Paul SA, Ott PA, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced ovarian cancer. Interim results from a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2015;33:5510.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455-65.
- Disis ML, Patel MR, Pant S, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with recurrent/refractory ovarian cancer from the JVELIN Solid Tumor phase Ib Trial: Safety and clinical activity. *J Clin Oncol* 2016;34:5533.
- Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4712-17.
- Grabosch S, Zeng F, Mad T, Zhang L, et al. Chemo-induced biology of pdl-1 and in vivo combination immune therapy for ova-

- rian cancer. In proceedings of the poster section of annual meeting on women's cancer, San Diego, CA, USA, 19-22 March 2016.
33. Peng J, Hamanishi J, Matsumura N, et al. Chemotherapy induces programmed cell death-Ligand 1 Overexpression via de Nuclear Factor-kB to Foster an immunosuppressive tumor microenvironment in ovarian cancer. *Cancer Res* 2015;75:5034-45.
 34. Fong PC, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose)polymerase in tumors from BRCA mutation carriers, *N Engl J Med* 2009;361(2):123-4.
 35. Fong PC, et al. Poly (ADP-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2512-9.
 36. Kaufman B, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA 1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244-50.
 37. Ledermann J, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382-92.
 38. Matulonis UA, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and germline BRCA1/2 mutation; a multi-study analysis of response rates and safety. *Ann Oncol* (2016).
 39. Mirza MR, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;8:1-11.
 40. Mc. Neish IA, et al. Results of ARIEL 2: A Phase 2 trial to prospectively identify ovarian cancer patients likely to respond to rucaparib using tumor genetic analysis, ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting. 2015.
 41. Del Conte G, et al. Phase I study of olaparib in combination with liposomal doxorubicin in patients with advanced solid tumors. *Br J Cancer* 2014;111(4):651-9.
 42. Lee JM, et al. Phase I/II study of Olaparib and carboplatin in BRCA 1 or BRCA 2 mutation-associated breast or ovarian cancer with biomarker analyses. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(6).
 43. Oza AM, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):97-97.
 44. J. F. Liu 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(11):1207-14.
 45. Moore KN, et al. Preliminary single agent activity of IMGN853, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in platinum-resistant epithelial ovarian cancer (EOC) patients (pts): phase I trial. *ASCO Meeting Abstr* 2015;33:5518.
 46. Matulonis U, et al. Phase I study of oral BKM120 and oral olaparib for high-grade serous ovarian cancer (HGSC) or triple-negative breast cancer (TNBC). *ASCO Meeting Abstr* 2014;32:2510.
 47. Coukos G., Tanyi J & Kandalaf LE. Opportunities in immunotherapy of ovarian cancer. *Ann Oncol* 2016;27:i11-i15.
 48. Vázquez A, Bond EE, Levine AJ & Bond GL. The genetics of the p53 pathway, apoptosis and cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:979-87.
 49. Liu Y, et al. TP53 loss creates therapeutic vulnerability in colorectal cancer. *Nature* 2015;520:697-701.