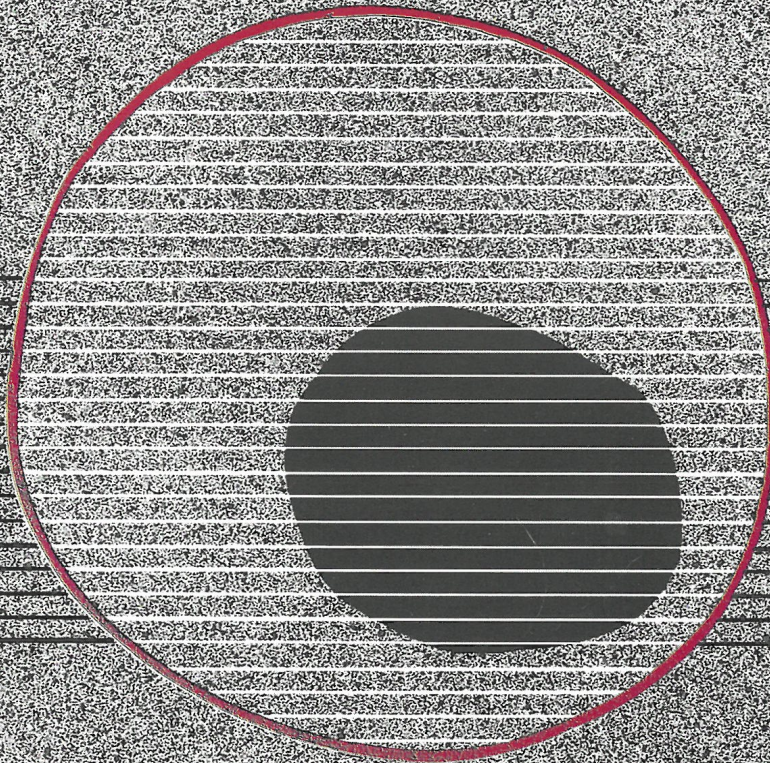


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE OVARIO II

VOL. 24, NUM. 6, 2010



ARAN

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2010. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 24

NÚM. 6

Cirugía del cáncer epitelial de ovario P. Coronado Martín, M. Fasero Laiz	237
Cáncer de ovario. Enfermedad platino sensible J. M. del Campo Fornis, I. Díaz de Corcuera	245
Cáncer de ovario. Enfermedad platino resistente J. F. Cueva Bañuelos, E. Gallardo Martín, U. Anido Herranz, M. T. Curiel García	253
Quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario A. Santaballa Bertrán, B. Munárriz Gandía	263
Nuevas dianas terapéuticas y líneas de investigación en cáncer epitelial de ovario A. Casado Herráez	269

Cirugía del cáncer epitelial de ovario

P. CORONADO MARTÍN¹, M. FASERO LAIZ²

¹Servicio de Obstetricia y Oncología Ginecológica. Hospital Clínico San Carlos. ²Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de 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. Así, se describen la cirugía de citorreducción primaria (primer tratamiento), secundaria (o de rescate por persistencia/recidiva de la enfermedad), de intervalo (tras quimioterapia) y conservadora (de la fertilidad). En todos los casos, se ha considerado que una cirugía es adecuada si consigue reseca toda la masa tumoral visible (completa) o que sólo 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 (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 en los casos de enfermedad avanzada ha levantado muchas expectativas y estudios recientes la avalan como tratamiento primario de elección, seguido de cirugía e intervalo, en estadios IIIC-IV, ya que esta modalidad presenta una menor morbilidad con similares resultados en cuanto a la supervivencia.

La aparición de nuevos quimioterápicos y la tendencia a cirugías mínimamente invasivas abren una expectativa de tratamiento prometedor en esta enfermedad con tasas de supervivencia aun bajas.

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

La cirugía junto a la quimioterapia se ha situado como el tratamiento de elección del cáncer de ovario. Aunque la cirugía históricamente ha sido la primera intención terapéutica en este tipo de tumores, la corriente actual está situando a la quimioterapia en un lugar

ABSTRACT

Surgery and chemotherapy are the main line of therapy in the ovarian cancer. Surgery is used to remove the tumoral mass as much as possible and, in the same time, to stage the disease. There are several types of surgery procedures depending on the moment and its mission. It has been described four types of procedures, primary cytoreduction (first treatment), secondary cytoreduction (if persistent or recurrent disease is present), interval surgery (after chemotherapy neo-adjuvant), and conservative (of the woman fertility). Surgery is been considered successful when all the macroscopic tumoral mass is removed (completed surgery) or when surgery left behind tumors no larger than 1 centimeters (optimal surgery). Survivor is reduced significantly in the rest of the cases (suboptimal surgery). Surgery is been considered the primary and more effective treatment for ovarian cancer. However, neo-adjuvant chemotherapy following of interval surgery in advanced ovarian stages (IIIC-IV) has been considered as a good option due to has been demonstrate of a decrease of morbidity with similar survival rate in those patients in a recent study.

The presence of new molecules against ovarian cancer in addition to a minimally invasive surgery has opened other hopeful way in this disease with a poor survival.

KEY WORDS: Ovarian cancer. Surgery. Staging. Neo-adjuvant chemotherapy. Cytoreduction.

preferente como terapia neoadyuvante en los casos avanzados, con el fin de obtener un mayor beneficio de la cirugía y una menor morbilidad a la paciente.

La cirugía del cáncer de ovario tiene un papel más allá de la citorreducción tumoral; es necesaria para hacer una

cas morfológicas macroscópicas de la tumoración, identificando los signos de alta sospecha de malignidad y la extensión de la enfermedad. En este sentido, la laparoscopia es útil en primer lugar para diagnosticar las masas anexiales o tumoraciones abdominales y en segundo lugar, para establecer una orientación de reseccabilidad del tumor y así evitar abordajes laparotómicos primarios de mayor agresividad. En este sentido el uso de quimioterapia neoadyuvante está situándose como alternativa a la citorreducción primaria de máximo esfuerzo en estadios avanzados (IIIc-IV) (17).

La recomendación de las diferentes sociedades científicas como la FIGO (18), de la EORTC, la SEGO (19) y el GOG (20) es realizar una exéresis completa del anejo tumoral y del ovario contralateral asociado a una histerectomía total extrafascial. Sin embargo, existen excepciones a esta regla según las características de la paciente y de sus deseos genésicos. No obstante, además de la citorreducción, la cirugía en el cáncer de ovario posee un papel transcendental en la estadificación de la enfermedad. 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, sólo es posible tras la exclusión de metástasis abdominales y/o retroperitoneales mediante una exploración quirúrgica extensa y rigurosa. La metodología de esta revisión quirúrgica basada en las vías naturales de diseminación y extensión del cáncer epitelial de ovario, ha sido recomendada por el "Gynecologic Oncology Group", y por la "European Guidelines for Staging of Ovarian Cancer" del grupo ginecológico de la EORTC y debe incluir los pasos y procedimientos descritos en la tabla I.

En el caso de tumores de bajo potencial de malignidad, la estadificación puede obviar la linfadenectomía, ya que la afectación ganglionar es baja, la supervivencia es muy buena a pesar de que exista afectación de los mismos y, además, no existe ningún tratamiento adyuvante adecuado para estos tumores (21,22). Otro de los casos en los cuales la estadificación no es necesario que

TABLA I

PASOS OBLIGATORIOS EN LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO

Abordaje quirúrgico amplio: laparotomía media supra-
infraumbilical (aunque se puede aceptar la laparoscopia
si no se sospecha enfermedad avanzada).

*Cuidadosa inspección intra-abdominal y palpación de
todas las superficies peritoneales y mesentéricas:* hígado,
estómago, vesícula, bazo y riñones

Lavado peritoneal para evaluación citológica, preferi-
blemente por compartimentos anatómicos

Omentectomía

Apendicectomía (ante sospechosa o confirmación de
histología de tumor mucinoso)

*Histerectomía total abdominal + Anexectomía bilateral **

Biopsias peritoneales de las zonas sospechosas o en su
defecto de manera aleatoria en plica vesicouterina, fon-
do de saco de Douglas, gotieras parietocólicas, 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 paraórtica, a lo largo de
vasos ilíacos, aorta y cava hasta la vena renal izquierda.

* En pacientes con deseo genésico, estadio FIGO IA ó IB y
grado histológico bien diferenciado es aceptable realizar la
preservación preservando útero y/o ovario contralateral.

sea completa, por lo menos en lo referente a la linfadenectomía, es en los casos de enfermedad avanzada (IIIc-IV). En estos casos, la estadificación ya está realizada a pesar del resultado del análisis de los ganglios linfáticos

TABLA II

TIPOS DE CIRUGÍA PARA EL CÁNCER DE OVARIO

<i>Citorreducción primaria</i>	Tiene como objetivo reseccar 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. "Second-look": 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.

TABLA IV

CRITERIOS DE IRRESECABILIDAD ÓPTIMA EN EL CÁNCER DE OVARIO

Metástasis viscerales extensas en hígado y pulmón (en caso de lesiones únicas puede contemplarse su exéresis)
Masas tumorales voluminosas en raíz del mesenterio, que afectan a arteria mesentérica superior
Gran afectación de la serosa intestinal que obligará a extensa resección intestinal
Conglomerados adenopáticos retroperitoneales voluminosos por encima de los vasos renales
Nódulos diafragmáticos voluminosos, con penetración en tórax
Pacientes con mal estado general y/o con patología asociada severa

TABLA V

CRITERIOS PREOPERATORIOS QUE PREDICEN LA IRRESECABILIDAD

Ascitis importante (volumen estimado > 1.000 cc)
CA 125 > 400 U/ml
Infiltración conjunta de la curvatura mayor del estómago, colon transversal 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

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.

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 sólo 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 (36). Recientes estudios han demostrado la ventaja en la supervivencia de realizar este tipo de cirugías, con una morbilidad relativamente baja para las pacientes (37). No obstante, existe aún 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.

—*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, 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 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 (37). Si estaría indicada, si esta cirugía tiene fines paliativos para solucionar una obstrucción intestinal u otra situación que interfiera con la ya escasa calidad de vida de estos 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, 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. Para algunos autores, este tipo de cirugía debería limitarse sólo a las pacientes en las que la diseminación del tumor sólo permite una biopsia o a las que han sufrido una biopsia por laparotomía y en las que la inoperabilidad inmediata, resulte tanto de la descripción de la cirugía precedente como de la valoración realizada mediante técnicas de imagen. Sin embargo, cada vez más la evidencia está demostrando sus beneficios, sobre todo desde el anuncio de la finalización de un ensayo clínico aleatorizado diseñado por el grupo ginecológico de la EORTC en el que se compara la cirugía de citorreducción primaria frente a la realizada tras 3 ciclos de quimioterapia basada en platino para el cáncer de ovario, trompa o peritoneal

vivencia 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 (47), aunque suelen desaparecer tras el tratamiento quimioterápico sin necesidad de resección quirúrgica la mayoría de las veces.

CORRESPONDENCIA:

P. Coronado Martín
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Clínico San Carlos de Madrid
E-mail: pcoronadom@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. U.I.C.C. TNM classification of malignant tumours. Springer Verlag. 1987; 11-114.
2. Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol*. 2006 Nov; 7(11): 925-34.
3. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 212-17.
4. Einhorn N, Bast RC Jr, Knapp RC, Tjemberg B, Zurawski VR Jr. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1986 Mar; 67(3): 414-6.
5. 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 Jun; 117(3): 440-5.
6. 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 Nov-Dec; 15 Suppl 3: 274-81.
7. 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.
8. Gilani MM, Karimi Zarchi M, Ghaemmaghami F, Behtash N, Mousavi AS, Ansariipoor S. A study to evaluate the utility of presurgical CA125 to predict optimal tumor cytoreduction of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Jun; 105(3): 780-3. Epub 2007 Apr 11.
9. Macdonald F, Bird R, Stokes H, Russell B, Crocker J. Expression of CEA, CA-125, CA 19.9 and human milk fat globule membrane antigen in ovarian tumours. *J. Clin Pathol* 1988; 41(3): 260-4.
10. Jessup JM, Ishii S, Mitzoi T, Edmiston KH, Shiji Y. Carcinoembryonic antigen facilitates experimental metastasis through a mechanisms that does not involve adhesion to liver cells. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17: 481-8.
11. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009 Feb; 113(2 Pt 1): 384-94.
12. Ameye L, Valentin L, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, Van Huffel S, Vergote I, Bourne T, Timmerman D. A scoring system to differentiate malignant from benign masses in specific ultrasound-based subgroups of adnexal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Jan; 33(1): 92-101.
13. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Feb; 194(2): 311-21.
14. Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, Hricak H, Okuno WT, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Feb; 96(2): 301-6.
15. 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 Mar 28; 346(13): 975-80.
16. Tamara García Grandal. Enoxoparina en la prevención de trombosis tras cirugía oncológica ginecológica (estudio ENCOG). Tesis Doctoral presentada el 14 de abril de 2008. Universidad Complutense de Madrid.
17. 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.
18. Benedet J.L, Bender, Jones III H, Ngan H.Y.S, Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70: 207-312.
19. Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de Ovario 2008. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2008.
20. Twigg J. Management of pelvic masses. *Current Obstet Gynaecol* 2004; 14: 343-9.
21. 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.
22. Cusidó M, Balagueró L, Hernández 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 Mar; 104(3): 617-22. Epub 2006 Nov 16.
23. Hacker NF, Valmadre S, Robertson G. Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Mar-Apr; 18 Suppl 1: 7-10.
24. 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 Mar; 116(3): 351-7.
25. Chi DS, Schwartz PE. Cytoreduction vs. neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008 Dec; 111(3): 391-9.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Morice P, Dubernard G, Rey A, Atallah D, Pautier P, Pomel C, et al. Results of interval debulking surgery compared with pri-

Cáncer de ovario. Enfermedad platino sensible

J. M. DEL CAMPO FORNIS, I. DÍAZ DE CORCUERA

Unidad de Tumores de Cabeza, Cuello y Ginecológicos. Servicio de Oncología Médica. Hospital Valle Hebrón. Barcelona

RESUMEN

El tratamiento óptimo del cáncer epitelial de ovario recurrente no está todavía completamente definido. La práctica clínica habitual se basa en la duración del intervalo libre de enfermedad (ILE) desde el último tratamiento recibido con agentes derivados del platino. Según este modelo, las pacientes con un ILE > 6 meses se denominan platino sensibles y se tratan con un derivado del platino en monoterapia o en combinación con otro citostático. Aquellas pacientes con un intervalo más corto se conocen como platino resistentes y reciben agentes distintos al platino. Sin embargo, diferentes estudios fase II y III demuestran que estos agentes también podrían tener diferente actividad en función del ILE. Por otro lado, están surgiendo nuevos citostáticos, como los antiangiogénicos, con actividad en estas pacientes y otro perfil de toxicidad. Por estas razones, Monk et al. sugieren valorar sustituir el término de sensibilidad a platino y derivados, por el de quimio-sensibilidad. A continuación revisaremos el tratamiento del cáncer de ovario recurrente con un ILE de más de 6 meses.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. Platino-sensible. Intervalo libre de enfermedad (ILE).

INTRODUCCION

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente con una incidencia de 200.000 casos nuevos anuales, siendo la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en Europa y EEUU (1). La incidencia en España si sitúa alrededor de 3.000-3.500 casos nuevos anuales (2).

A pesar de los tratamientos actuales la supervivencia del cáncer de ovario es globalmente del 30%. Más de

ABSTRACT

The optimal treatment for women with recurrent epithelial ovarian (ROC) cancer is not well defined. The current clinical practice is based on the duration of platinum free exposure; in this model, patients with a platinum free interval (PFI) longer than 6 months are considered platinum sensitive and are treated with a platinum agent either due to in monotherapy or combined with another cytostatic. Those patients with a shorter interval are offered a single nonplatinum agent due to their platinum resistance. However, results from various phase II and III trials indicate that these drugs could have different activity related to platinum-free interval as well. On the other hand, interesting novel cytotoxic agents, as the angiogenic inhibitors, are emerging with activity in this subset of patients with a different toxicity profile. For these reasons, as Monk et al propose, perhaps the term of platinum sensitivity should be probably replaced by the more general term chemotherapy sensitivity. We will review the treatment of ROC with a PFI longer than 6 months period.

KEY WORDS: Ovarian cancer. Progression free interval. Platinum sensitive disease.

dos tercios de los casos de cáncer de ovario (CO) se diagnostican en estadios avanzados (III y IV) y aunque la mayoría de estas pacientes responden al tratamiento inicial, aproximadamente el 80% recidivarán en el transcurso del tiempo, a diferencia de las pacientes diagnosticadas en estadios iniciales que presentan recidivas en menos del 10%.

En la mayoría de los casos de CO recurrente no es posible la curación por lo que el objetivo principal debe ser prolongar la supervivencia proporcionando a la

y adriamicina demostró mejores resultados tanto en respuestas como en Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) para la poliquimioterapia, sin embargo su limitado tamaño muestral ($n = 97$) no permitía ser concluyente.

Por otro lado, existen pocos estudios randomizados comparando a derivados del platino como agentes simples frente a otros citostáticos en enfermedad platino sensible. Un ejemplo sería el estudio randomizado de la EORTC con 86 mujeres que recibieron aleatoriamente paclitaxel u oxaliplatino. Las TR fueron del 20% y 38% respectivamente entre las 23 mujeres PS (15).

En un intento de determinar la superioridad de alguno de estos fármacos, diferentes estudios fase III han sido llevados a cabo.

Ten Bokkel et al. randomizaron a 226 mujeres con cáncer de ovario recidivado sin tratamiento previo con taxanos a recibir topotecan ($1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ d 1-5}$ cada 21 días) o paclitaxel (175 m/m^2 cada 21 días) (16). Topotecan fue superior en tiempo a la progresión (23 vs 14 semanas; $p = 0,002$). No hubo diferencias en tasa de respuesta (20,5 vs 13,2%; $p = 0,132$), independientemente de si se trataba de enfermedad sensible (28,8% vs 20,0%; $p = 0,213$) o resistente a platino (13,3% vs 6,7%; $p = 0,303$).

Gordon et al. compararon topotecan ($1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ d 1-5}$ cada 21 días) con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) (50 mg/m^2 de cada 28 días) en pacientes con CO recurrente resistente y sensible tras la primera línea (17,18). En el grupo de pacientes platino resistente ambos agentes fueron equiparables en términos de supervivencia sin embargo hubo diferencias a favor de DLP en el grupo platino sensible en cuanto a SLP ($p = 0,037$) con una mediana de 28,9 vs 23,3 semanas y de SG ($p = 0,008$) con una mediana de 108 vs 71,1 semanas.

Y otro fase III reportó los resultados de DLP (40 mg/m^2 de cada 28 días) vs gemcitabina (1.000 mg/m^2 de 8 y 15 cada 28 días) en mujeres con cáncer de ovario recidivado con un ILE de 12 meses. La TR fue de 16 y 29% respectivamente ($p = 0,56$) sin diferencias en la SLP (16 semanas para DLP y 20 para gemcitabina; $p = 0,411$) pero con una mejor SG para DLP (56 vs 51 semanas; $p = 0,048$). Hay que destacar que este ensayo incluía a pacientes con un ILE de 6-12 meses en las que se observó también una tendencia en la SG a favor de la DLP, sin embargo el bajo número de pacientes impidió la confirmación de los datos (19).

De manera global, estos estudios han demostrado un limitado aunque significativo impacto sobre el control de la enfermedad (TR y SLP) de alguno de los agentes citostáticos utilizados aunque sin repercusión en la prolongación de la SG (Tabla II)

POLIQUIMIOTERAPIA

Análisis retrospectivos han demostrado que la tasa de respuestas en cáncer de ovario platino sensible con la combinación de carboplatino paclitaxel está en torno al 70-90% (20 y 21), planteando su superioridad frente a la monoterapia con derivados del platino.

TABLA II

TASA DE RESPUESTA DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS EN CÁNCER DE OVARIO EN ENSAYOS FASE II Y III

	Fase II Tasa respuesta (%)	Fase III Tasa respuesta (%)
Paclitaxel	7-20	20-45 ^(14,16)
Topotecan	15-33	1-29 ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾
DLP	17-26	16-28 ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾
Carboplatino	50	31-56 ^(11,22,24)
Gemcitabina	22	29 ⁽¹⁹⁾
Docetaxel	31-39	—
Vinorelvina	29	—
Etopósido	35	—
Trabectedina	39	—
Bevacizumab	16-18	—

Con la intención de confirmar estos resultados, surgieron diferentes estudios randomizados comparando la combinación con agentes simples en este tipo de pacientes (10,11,15, 22-24).

El primero de estos ensayos es el International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON)-4 coordinado por el Medical Research Council Clinical Trials Unit (MRCCTU) en el Reino Unido y el Instituto Mario Negri (IRFMN) en Italia. El otro, de características similares pero con un tamaño muestral más pequeño, fue llevado a cabo por el grupo alemán AGO (AGO-OVAR-2,2).

En el 2003 se publicó un análisis combinado prospectivo de ambos ensayos (24).

En conjunto, reunieron 802 pacientes con recidiva de cáncer de ovario con un ILE de al menos 6 meses, randomizadas a recibir agentes derivados del platino en monoterapia ($n: 410$) frente a la combinación con un taxano ($n: 392$). El objetivo primario era la SG y los secundarios la SLP y calidad de vida.

A pesar de que las pacientes incluídas compartían la sensibilidad al platino, no se pudo evitar la heterogeneidad entre los ensayos con diferencias importantes en cuanto al:

— Tratamiento previo.

— ILE.

A pesar de estas diferencias, los brazos de tratamiento se ajustaron en función de estas variables.

Las pacientes que recibieron la combinación presentaron una SLP de 13 meses frente a los 10 meses, con una hazard ratio (HR) de 0,76 (IC 95%: 0,66-0,89, $p = 0,0004$) de la monoterapia y una SG de 29 meses vs 24 meses con una HR de 0,82 (IC 95%: 0,69-0,97, $p = 0,02$). Asimismo la TR (respuesta parcial + respuesta completa) fue mayor para la combinación (66% vs 54%, $p = 0,06$).

Todos los subgrupos demostraron una tendencia al beneficio para la combinación de carboplatino paclita-

d1) cada 28 días en mujeres con recurrencia del CO con un ILE de más de 6 meses tras primera línea. El estudio fue cerrado prematuramente por bajo reclutamiento (61 de las 900 pacientes planeadas entre Agosto de 2002 y Diciembre de 2004) (31).

De las 61 mujeres incluidas, 30 recibieron monoterapia y 31 la combinación. Los resultados favorecieron a esta última con una TR del 67% vs 32% ($p = 0,02$) y un aumento de la SLP y SG (12 vs 8 meses, y 26 vs 18 meses ($p = 0,02$) respectivamente).

Aunque el estudio no tenía suficiente potencia estadística, los resultados animaron a continuar con el desarrollo de la combinación. De esta manera surge el estudio CALYPSO, en fase III randomizado que comparaba al estándar de carboplatino y paclitaxel con la combinación de carboplatino y DLP.

Un total de 976 pacientes con primera o segunda recaída de cáncer de ovario y un ILE de más de 6 meses fueron randomizadas a recibir carboplatino AUC 5 y paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días (brazo control) o carboplatino AUC 5 combinado con DLP 30 mg/m² cada 28 días (brazo experimental).

El objetivo primario era la SLP y los secundarios la SG, la toxicidad y la calidad de vida.

El análisis mostró una HR de 0,82 (IC 95%: 0,72-0,94) a favor del brazo experimental. La SLP era de 9,4 vs 11,3 meses ($p < 0,001$) y se esperan los datos de SG.

En lo que se refiere al perfil de toxicidad, parece favorecer al brazo experimental con una menor tasa de neutropenia, artralgias, mialgias, alopecia, hipersensibilidad y neurotoxicidad. Sin embargo las tasas de trombocitopenia, náuseas y vómitos, y síndrome de eritrodismesia palmo-plantar y mucositis eran mayores para la combinación experimental. Curiosamente la tasa de discontinuación del tratamiento a causa de la toxicidad fue mayor en el brazo control (15% vs 6%, $p < 0,0001$) (32).

Este ha sido el primer estudio que ha demostrado la superioridad de una combinación frente al considerado estándar carboplatino-paclitaxel, al menos en lo que a SLP se refiere con un perfil de toxicidad que ofrece algunas ventajas en este tipo de pacientes.

Como resumen, hasta la fecha podemos decir que el tratamiento estándar del cáncer de ovario recurrente platino sensible es la combinación con agentes derivados del platino. Paclitaxel, gemcitabina y DLP son los fármacos que se han demostrado apropiados para ello (Tabla III).

CÁNCER DE OVARIO CON SENSIBILIDAD INTERMEDIA A PLATINO

Se define como cáncer de ovario con sensibilidad intermedia a platino a aquellas pacientes que presentan recaídas entre 6 y 12 meses y que clásicamente se venían englobando dentro del grupo de platino sensibles.

Existe evidencia de que las mujeres con sensibilidad intermedia presentan diferente respuesta al platino y derivados cuando se comparan con aquellas con un ILE mayor de 12 meses.

Hay pocos estudios que analicen exclusivamente a este subgrupo de pacientes. Recientemente se han publicado los resultados del ensayo OVA-301, fase III randomizado en el que se comparaba la combinación de DLP (30 mg/m² cada 21 días) con trabectedina (1,1 mg/m² cada 21 días) frente a la monoterapia con DLP (50 mg/m² cada 28 días) en pacientes con CO recurrente, fundamentalmente con un ILE entre 0 y 12 meses (33).

Los autores no reportaban ningún beneficio en el grupo de pacientes resistentes, pero demostraban un aumento significativo de la SLP en pacientes con un ILE entre 6 y 12 meses (9,2 meses vs 7,5 meses, $p = 0,017$). Los datos de SG no son todavía maduros.

NUEVOS AGENTES

ANTIANGIOGÉNICOS

Tanto el anticuerpo monoclonal (Bevacizumab, BV) dirigido contra el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) como los inhibidores tirosina quinasa dirigidos contra el receptor de este factor han sido desarrollados en enfermedad platino resistente.

Burger et al. y Cannistra et al. publicaron en 2007 los resultados de sendos fase II (34 y 35) de BV en monoterapia en pacientes con CO recurrente mostrando unos resultados prometedores. Ambos autores obtenían una SLP a 6 meses de 39% y 27% y una TR del 18 y 16% respectivamente, sin embargo la aparición de hasta un 11% de casos de perforación intestinal en el AVF 2949 obligaron a su cierre prematuro. En cualquier caso, se confirmaba la actividad del BV en monoterapia en segunda y tercera línea en pacientes con cáncer de ovario recurrente.

TABLA III

RESULTADOS DE ESTUDIOS FASE III COMPARANDO A AGENTES DERIVADOS DEL PLATINO EN MONOTERAPIA FRENTE A UNA COMBINACIÓN CON PACLITAXEL (24,10), GEMCITABINA (11) O DLP (23)

	N	Tx previo	ILE >12m	RR (%)	mSLP	mSG	p
ICON 4 ²⁴	802	43%	75%	54-66	9-12	24-29	e.s
GEICO-0199 ¹⁰	81	84%	57%	50-75	8,4-12,2	18-NR	e.s
AGO-OVAR 2.5 ¹¹	356	68%	60%	31-47	6-9	17-18	e.s
SWOG ²³	61	100%	—	32-67	8-12	18-26	No e.s

C: carboplatino, Tx: paclitaxel, mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión, mSG: mediana de supervivencia global, e.s: estadísticamente significativo.

Sin embargo, no podemos olvidar que en muchas de estas cirugías pueden ser necesarias resecciones intestinales (hasta un 30% en algunas series) o de otros órganos con la consiguiente comorbilidad que eso conlleva (42), y que estamos antes pacientes con un ILE largo que generalmente serían buenas respondedoras a una segunda línea de tratamiento quimioterápico.

De los estudios anteriormente mencionados se deduce la importancia de tener en cuenta la opción quirúrgica en pacientes con cáncer de ovario recurrente platino sensible.

CONCLUSIONES

Los principios en los que debería basarse el tratamiento de la enfermedad recurrente platino sensible podrían ser los siguientes:

— Los derivados del platino son los agentes más activos en monoterapia en la enfermedad recurrente platino sensible.

— En el grupo de mujeres con enfermedad recurrente platino sensible las combinaciones con platino y derivados tienen una mayor TR y SLP en comparación con la monoterapia.

— La decisión de escoger uno u otro tratamiento debe tener en cuenta las características de la paciente, las secuelas de tratamientos previos así como la toxicidad y eficacia de la combinación que se vaya a iniciar.

— Habitualmente las recaídas con ILE de más de 12 meses se tratan con una combinación. En el grupo de sensibilidad intermedia debe tenerse en cuenta también la opción de tratamiento sin agentes derivados del platino. En este sentido la única combinación aprobada es DLP y trabectedina.

— No puede descartarse la opción de la monoterapia cuando no se crea indicada la combinación.

— En la recurrencia platino sensible, la cirugía de citorreducción secundaria puede ofrecer un beneficio a pacientes seleccionadas, debiéndose considerar especialmente, cuanto mayor sea el ILE.

CORRESPONDENCIA:

J. M. del Campo Fornis
Servicio de Oncología Médica
Hospital Valle Hebrón
Paseo Valle Hebrón 119-129
08035 Barcelona
Email: jmcampo@vhebron.net.

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jul-Aug; 59(4): 225-49.
- Cabanes A, Vidal E, Pérez-Gómez B, et al. Age-specific breast, uterine and ovarian cancer mortality trends in Spain: changes from 1980 to 2006. *Cancer Epidemiol* 2009; 33: 169-75.
- Martín LP, Schilder RJ. Management of recurrent ovarian carcinoma: current status and future directions. *Semin Oncol.* 2009 Apr; 36(2): 112-25.
- Blackledge G, Lawton F, Redman C, et al. Response of patient-sinphase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer.* 1989; 59: 650-3.
- Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, et al. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol.* 1990; 36: 207Y211.
- Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol.* 1991; 9: 389Y393.
- Pujade-Lauraine E, Paraiso D, Cure H, et al. Predicting the effectiveness of chemotherapy (Cx) in patients with recurrent ovarian cancer (ROC): a GINECO study [abstract 829]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002; 21.
- 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.* 2009 Dec; 19 Suppl 2: S63-7.
- Harter P, Hilpert F, Mahner S, Heitz F, Pfisterer J, du Bois A. Systemic therapy in recurrent ovarian cancer: current treatment options and new drugs. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Jan; 10(1): 81-8.
- 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.* 2005 May; 16(5): 749-55. Epub 2005 Apr.
- 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 Oct 10; 24(29): 4699-707.
- Trimble EL, Adams JD, Vena D, et al. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 2405-10.
- Ozols RF. USA up date on paclitaxel in ovarian cancer. *Ann Med.* 1995; 27: 127-30.
- Cantù MG, Buda A, Parma G, Rossi R, Floriani I, Bonazzi C, Dell'Anna T, Torri V, Colombo N. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1; 20(5): 1232-7.
- Piccart MJ, Green JA, Lacave AJ, Reed N, Vergote I, Benedetti-Panici P, Bonetti A, Kristeller-Tome V, Fernández CM, Curran D, Van Glabbeke M, Lacombe D, Pinel MC, Pecorelli S. 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 Mar; 18(6): 1193-202.
- Ten Bokkel Huinink W, et al. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 100-3.
- Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001 Jul 15; 19(14): 3312-22.
- Gordon AN, et al. Long-term survival advantage for women

Cáncer de ovario. Enfermedad platino resistente

J. F. CUEVA BAÑUELOS, E. GALLARDO MARTÍN, U. ANIDO HERRANZ, M. T. CURIEL GARCÍA

Servicio Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. La Coruña

RESUMEN

El objetivo del tratamiento del cáncer de ovario platino-resistente es paliativo, con el control de síntomas y el mantenimiento de una calidad de vida aceptable como objetivos principales. La poliquimioterapia es capaz de conseguir una mayor tasa de respuestas frente a la monoterapia, pero sin impacto en la supervivencia global y con una toxicidad muy superior. Fuera de ensayo clínico resulta por ello preferible la monoterapia, eligiendo entre los fármacos disponibles, todos ellos de actividad moderada: Paclitaxel (si no se ha utilizado previamente), Doxorubicina Liposomal, Topotecan, Gemcitabina y Etopósido oral fundamentalmente, además de hormonoterapia en población muy seleccionada. Existen además una serie de nuevos fármacos, Bevacizumab entre ellos, en estudio en esta situación. Finalmente, en este contexto paliativo, la elección del tratamiento deberá guiarse considerando además toxicidades residuales y esperadas, preferencias de la paciente y criterios de coste-eficacia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. Platino resistente. Platino refractario.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a fármacos es un concepto biológico, que incluye factores dependientes del paciente (ej., farmacogenéticos); y factores dependientes del tumor, de carácter genético/molecular (ej., proteínas de resistencia). En este sentido, al igual que otros tumores, el cáncer epitelial de ovario no se comporta como una entidad uniforme. Así, los tumores de histología serosa y bajo grado, los de células claras y los mucinosos presentan bajas tasas de respuesta con la quimioterapia clásica basada en platino y paclitaxel. En cambio, las definicio-

ABSTRACT

Treatment objective in platinum-resistant ovarian cancer is palliative, with symptoms' control and acceptable quality of life such as main goals. Polychemotherapy achieves better response rates than monotherapy, but without impact in overall survival and with worse toxicity. Because of this, out of a clinical trial, it is preferable monochemotherapy, choosing among available drugs, all of them of moderate activity: Paclitaxel (if has not been used previously), Liposomal Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabine, oral Etoposide, and hormonal therapy in very selected cases. There are also several new drugs, like Bevacizumab and others, on study in this situation. Finally, in this setting, the choice of treatment should consider also residual and expected toxicities, patient's preferences and cost-effectiveness criteria.

KEY WORDS: Ovarian Cancer. Platinum resistant. Platinum refractory.

nes aplicadas en la práctica son estrictamente clínicas y establecen unas fronteras de sensibilidad o resistencia arbitrarias, que no tienen en cuenta la naturaleza continua del espectro de resistencia y sensibilidad, y que derivan de estudios retrospectivos de segunda línea con regímenes basados en platino. En la clasificación más utilizada la recidiva se clasifica según la respuesta previa al platino y el intervalo transcurrido desde su administración en primera línea. En esta clasificación se divide la genérica platino-resistencia (menos de 6 meses de intervalo) en dos grupos: platino-refratariedad si no se ha alcanzado nunca respuesta objetiva, y platino-

TABLA I

RESUMEN EFICACIA MONOTERAPIA CÁNCER DE OVARIO PLATINO RESISTENTE/REFRACTARIO EN ENSAYOS FASE II

Agente	Tasa RO (%) cáncer ovario platino refractario/resistente *
Paclitaxel w/3w	22-30
Docetaxel	15-22
Nab-paclitaxel	23
Topotecan	15-32
Doxorrubicina Liposomal	10-27
Epirubicina	11-14
Gemcitabina	14-27
Vinorelbina	3-21
Etopósido oral	27
Ifosfamida	10-12
Irinotecan	17
LV-FU/capecitabina	7-17
Oxaliplatino	11-23
Ixabepilona-Patupilona	14-19
Pemetrexed	21
Gimatecan	25 (RECIST + CA-125)
Trabectedina	5-7
Altretamina	0-14
Tamoxifeno /Letrozol	10-13
Bevacizumab	16-24

* Datos no comparables entre sí, procedentes de ensayos fase II con población y criterios de valoración muy variables. Para resultados de fase III, ver Texto.

viamente tratada con el mismo fármaco. En un estudio con 53 pacientes resistentes a Platino y Paclitaxel, con dosis de 80 mg/m² se señalaron un 25% de RO con astenia y neurotoxicidad como toxicidades más importantes (8). En otros estudios se reportan resultados similares. También se ha publicado un ensayo fase II que combina Paclitaxel y Carboplatino semanales en una población mixta, con 3 RO de 8 pacientes resistentes a ambos fármacos, aunque el tiempo mediano a la progresión fue sólo 3,2 meses (9).

Con *Docetaxel*, en un ensayo fase II de GOG en 60 pacientes platino-resistentes se obtuvieron un 22% de RO con una PFS de sólo 2,5 meses, y con un 75% de neutropenia grado 4 (10). Se han publicado otros estudios con resultados similares. La combinación con Carboplatino (ambos semanales) también ha sido explorada en 36 pacientes de platino-taxano sensibilidad mixta (algunas resistentes), con un 67% de RO globalmente, similares en la población sensible y resistente, pero con una toxicidad notable (11).

Nab-paclitaxel ha sido también explorado por el grupo GOG en 51 pacientes platino-paclitaxel resistentes, con dosis de 100 mg/m²/d 1, 8 y 15 de cada 28, obteniéndose un 23% de RO y un 36% de EE, una PFS de 4,5 meses y una SG de 17,4 meses (12).

Etopósido

Ensayos fase II iniciales con este fármaco por vía endovenosa señalaban tasas de RO de alrededor del 8%. Con la disponibilidad de la vía oral, en un estudio fase II del grupo GOG con 99 pacientes (41 platino-resistentes), y con dosis orales de 50 mg/m²/d 1-21 cada 28 d, se señalaron para la población resistente un 27% de RO según criterios OMS (7% de RC), con PFS de 5,7 meses y SG de 10,8 meses. En 25 pacientes resistentes a platino y taxano, se señalaron 32% de RO. La toxicidad fue sobre todo hematológica (25% neutropenia grado 4) y digestiva (náuseas/vómitos severos en 12%) (13).

Doxorrubicina Liposomal (DLP)

Al menos dos ensayos fase II exploraron el valor de DLP en monoterapia en cáncer de ovario platino-resistente. En uno de ellos, con 89 pacientes platino-resistentes (la mayoría también taxano-resistentes), y con dosis de 50 mg/m²/28 d, se señalaron 17% de RO (14). En otro estudio con 35 pacientes (26 resistentes) y con la misma dosis pero cada 21 días, se reportaron 26% de RO globales (7/26 en las resistentes) (15). Además, considerando que con estas dosis estándar se señalaba hasta un 20% de síndrome mano-pie, varios estudios testaron dosis menores (40 mg/m²/28 d), mostrando una eficacia similar y una menor toxicidad (16). También se han publicado estudios fase II en combinación con otros fármacos, generalmente en poblaciones mixtas y con mayor toxicidad que la monoterapia.

Topotecan

La monoterapia con Topotecan muestra en estudios fase II un porcentaje de RO medianas del 22% en enfermedad platino-resistente, frente al 33% en la enfermedad sensible. Se han estudiado diferentes dosis y esquemas. Con el estándar de 1,5 mg/m²/d 1-5 cada 21 días, las RO oscilan entre 15 y 20%, a costa de un 70-80% de neutropenia grado 4 y hasta un 25% febril (17-18). Descendiendo a 1 mg/m²/d 1-5 cada 21 ó 2 mg/m²/d 1-3 cada 21 parece mantenerse la eficacia con menos toxicidad (19-20). También se ha ensayado un esquema de infusión prolongada (0,4 mg/m²/d por 21 días) en 23 pacientes platino-refractarias, señalándose RO en 8 pacientes, con 33% de neutropenia grado 3-4 y un 50% de anemia que requirió transfusión (21). La administración semanal (4 mg/m²/d 1, 8, 15 cada 28) parece también mantener la eficacia con una mejor tolerancia hematológica (10% de neutropenia grado 3-4), como reporta algún estudio fase II (22) y uno fase II randomi-

y una SG de 14,8 meses. Entre los efectos secundarios destacaron neuropatía grado 2 en un 29% y grado 3 en un 6%; y los siguientes grado 3-4: neutropenia 20%; fatiga 14%; náuseas/vómitos 22%; diarrea 10% y mucositis 4% (34). Un estudio fase II con otra epotilona, Patupilona, en 45 pacientes platino-resistentes y con un esquema cada 3 semanas ha mostrado un 19% de RO (35).

Pemetrexed. En un estudio fase II del grupo GOG con 51 pacientes platino-resistentes, Pemetrexed a dosis de 900 mg/m² cada 21 días obtuvo 21% de RO, 35% de EE, PFS de 2,9 meses y SG de 11,4 meses; con la siguiente toxicidad grado 3-4: neutropenia 42%, anemia 15% y síndrome constitucional 15% (36). El uso de dosis más baja (500) podría mantener eficacia y reducir toxicidad (37).

Nuevas Camptotecinas. En un ensayo fase II con la camptotecina oral Gimatecan (0,8 mg/m² d 1-5 cada 28 días), en 69 pacientes con 2-3 líneas previas de quimioterapia (50 de ellas resistentes) se reportaron 25% de RO por CA 125 y RECIST, con un 32% de EE, una PFS de 3,8 meses y una SG de 16,2 meses. Como toxicidades grado 4 se señalaron neutropenia y plaquetopenia en un 17 y 7% respectivamente, resultando también destacable la astenia \leq grado de 2 en un 36% (38). En otro ensayo fase II con un polímero de Irinotecan conjugado que simula una infusión continua (NKTR-102), en 70 pacientes platino-resistentes se señalaron 23% de RO por RECIST (incluyendo 18% en las refractarias) y un 45% de beneficio clínico, con diarrea y neutropenia como toxicidad principal. Para la fase III programada actualmente, la dosis escogida es de 145 mg/m² cada 3 semanas (39).

Trabectedina. Con este nuevo citotóxico de origen marino se han publicado al menos dos estudios en monoterapia en población platino-resistente, con esquemas de administración diferentes. En uno de ellos, con 81 pacientes y dosis de 0,58 mg/m² en infusión semanal de 3 horas (3 semanas de cada 4), se señalan un 5% de RO y PFS de 2 meses, con toxicidad grado 3-4 en forma de elevación reversible de ALT (12%), neutropenia (8%), fatiga (5%) y náuseas/vómitos (4%) (40). En el segundo estudio, con 30 pacientes y dosis de 1,65 mg/m² en infusión de 3 horas cada 3 semanas se señalan 7% de RO con los mismos efectos secundarios pero más frecuentes: elevación reversible de ALT (83%), neutropenia (41%), astenia (7%) y náuseas/vómitos (5%) (41).

Hormonoterapia

Se ha señalado que más del 70% de los tumores epiteliales de ovario expresan receptores de estrógeno y/o progesterona, por lo que resultaba lógico explorar también el tratamiento antiestrogénico, aunque en los estudios publicados no siempre se especifica ni la expresión de receptores ni la situación de platino-resistencia o sensibilidad. Con Tamoxifeno el grupo GOG, con dosis de 20 mg vo cada 12 horas, mostró en 105 pacientes un 18% de RO globalmente, 13% en refractarias de evolu-

ción lenta y con mejores resultados especialmente si receptores de estrógeno +, histología seroso-papilar y grado 1 (42). Una revisión Cochrane con 623 pacientes de 11 series no randomizadas, un ensayo fase II y un ensayo fase III (Tamoxifeno vs medroxiprogesterona) en cáncer de ovario recurrente muestra un 10% de RO (rango 0-56%) y un 32% de EE (43). Además, se han publicado pequeños estudios fase II con inhibidores de aromatasas, que obtienen entre un 9-15% de RO y 18-42% de EE. Por ejemplo, con Letrozol en 33 pacientes RE+, se señalan 10% de RO y 42% con EE más de 12 semanas (44).

ESTUDIOS FASE III

Entre los escasos estudios fase III que incluyen sólo o parcialmente pacientes platino-resistentes no se encuentra ningún ensayo que compare quimioterapia contra mejor cuidado de soporte; sólo cuatro que comparan monoquimioterapia contra poli-quimioterapia; y varios que comparan agentes únicos entre sí. En la Tabla III se resumen los estudios más importantes. Globalmente, los resultados en estos ensayos fase III randomizados, habitualmente más "reales" que los de fase II, oscilan entre un 4-20% de RO, con una PFS de 3-5 meses y una SG de 9-12 meses.

Monoquimio vs poli-quimioterapia

Son al menos cuatro los estudios que exploran este escenario, dos de ellos con taxanos. En nuestro conocimiento no existe ninguno que explore una aproximación secuencial. En el primer ensayo, Paclitaxel-Epirubicina se mostró superior a Paclitaxel en RO, pero sin diferencias en SG y con mucha mayor toxicidad (45). En cambio, en un segundo estudio, Paclitaxel-Adriamicina resultó equivalente en RO, TPD y SG a Paclitaxel, y también con mayor toxicidad (46). En un tercer estudio, más reciente, se comparan Topotecan vs Topotecan-Etopósido o Gemcitabina en 502 pacientes con platino-sensibilidad mixta (208 con intervalo libre de platino inferior a 12 meses, pero no se señala cuántas menos de 6 meses). Globalmente las RO fueron 28 vs 36 vs 31%, sin diferencias en PFS ni SG. Lógicamente los resultados fueron mejores en las pacientes platino-sensibles, pero no se indican por separado en la publicación los resultados en la población platino-resistente (47).

En un cuarto ensayo fase III se comparan DLP (50 mg/m² cada 28 días) versus DLP (30 mg/m²) + Trabectedina (1,1 mg/m² en infusión de 3 horas) cada 3 semanas, en 672 pacientes con cáncer de ovario de sensibilidad mixta, siendo un 36% de ellas (n = 242) platino-resistentes. En esta población platino-resistente no hubo diferencias significativas entre la monoterapia versus la poli-quimioterapia en RO evaluadas tanto por investigador (18 vs 22%) como por revisor independiente (12 vs 13%), ni en la PFS (3,7 vs 4 meses) (48).

población mixta de 274 pacientes. Las RO señaladas fueron 35 vs 24% en la población sensible y 20 vs 7% en la resistente, favorable en ambas situaciones a Topotecán. Asimismo, la PFS en la población resistente fue el doble con Topotecán (18 vs 9 semanas) (55). En otro estudio se compararon Camfosfamida frente a Topotecán o DLP en tercera línea de cáncer epitelial de ovario platino-resistente, y los estándar Topotecán o DLP se mostraron como más eficaces que el investigacional Camfosfamida, aunque lo más llamativo fue que por primera vez se reportó ventaja en SG con un fármaco frente a otro en esta población (5).

NUEVOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Hay numerosos fármacos “diana-dirigidos” en ensayos iniciales en cáncer de ovario, alguno de ellos ya con resultados prometedores (56). Parece de todas formas poco probable que estos fármacos en monoterapia puedan conseguir tasas elevadas de RO en esta población, siendo preciso establecer nuevos criterios de valoración de eficacia y desarrollar nuevas estrategias que permitan seleccionar a las pacientes más adecuadas para cada tratamiento. Revisaremos los resultados obtenidos con alguno de estos fármacos.

BEVACIZUMAB

La vía de la angiogénesis tumoral se ha mostrado como importante en el cáncer de ovario en los últimos años. Con Bevacizumab en monoterapia se publicaron en 2007 los primeros ensayos fase II en cáncer de ovario recurrente, con 44 y 62 pacientes tras 2-3 líneas terapéuticas previas (57-58). Aunque no se señalan expresamente los resultados en población platino-resistente, las RO en estos ensayos fue de 21% en segunda o tercera línea, y 16% en tercera o cuarta, con PFS y SG en torno a 5 y 16 meses, respectivamente, datos todos ellos al menos comparables a los obtenidos con la quimioterapia. Además, en uno de los estudios la PFS fue superior a la de controles históricos (58). Su toxicidad incluye hipertensión arterial, hemorragias, dificultad en curación de heridas, proteinuria, trombosis, y especialmente en estas pacientes, riesgo de perforación intestinal. Este efecto secundario puede deberse a necrosis tumoral, efecto directo sobre la pared intestinal, y/o trombosis vascular, y tal vez influya la presencia de patología previa intestinal. Aunque en los estudios iniciales se señalaban un 10-15% de perforaciones, el riesgo medio actualmente se establece en torno a un 5%, recomendando algunos autores evitar su uso en presencia de radioterapia pélvica previa o cirugía reciente, síntomas oclusivos, indicios de enfermedad rectal o sigmoidea y afectación intestinal “masiva” en TAC (59). Actualmente Bevacizumab se explora en combinación con quimioterapia tanto en primera línea como en la enfermedad recurrente platino-sensible y resistente, existiendo varios ensayos en marcha. En uno fase II reciente, Bevacizumab con Nab-paclitaxel semanal en 48 pacien-

tes platino-resistentes obtiene 46% de RO y 31% de EE, PFS de 8,3 meses y SG de 16,5 meses, con escasa toxicidad grado 3-4 (60). Otra aproximación interesante es su asociación con quimioterapia metronómica. En un ensayo fase II, en 70 pacientes con 2 o más líneas previas, Bevacizumab (10 mg/kg/c 14 d) + Ciclofosfamida (50 mg vo) obtienen un 24% de RO y un 56% de pacientes con una PFS de 6 meses (61).

OTROS AGENTES ANTI-VEGF

Se han explorado otros fármacos de mecanismo de acción antiangiogénico. Con VEGF-Trap en un ensayo fase II en pacientes platino-resistentes se señalaron un 8% de RO, resolución de ascitis en un 29% y un beneficio clínico del 41% a 4 semanas, con hipertensión, proteinuria y cefalea entre sus efectos secundarios, y con una baja incidencia (1%) de perforación intestinal (62). Otros fármacos son los inhibidores de la tirosin-kinasa multipotenciales, como BIBF 1120, Pazopanib, Cediranib y Sorafenib; o agentes disruptores vasculares VDA, como Fosbretabulina (Combretastatina). Alguno de estos fármacos ha mostrado ya actividad en cáncer de ovario, encontrándose aún en desarrollo en monoterapia o en combinación con diferentes citotóxicos (63).

AGENTES ANTI-EGFR

Existe evidencia preclínica que sugiere que las vías de señalización HER-1 y HER-2 son funcionantes en cáncer de ovario, señalándose un rango de expresión amplísimo en los diferentes estudios, 60-98% para HER-1 y 2-76% para HER-2 (16% en un análisis de 1.420 muestras). Sin embargo, los ensayos realizados con Erlotinib y Gefitinib indican muy escasa actividad en RO (4-6%) y PFS, y en un estudio fase II de GOG en 41 pacientes con cáncer de ovario recurrente (no todas resistentes a platino) con Trastuzumab las RO fueron sólo del 7% (64). Se ha postulado que en tumores con pHER2+ (fosforilado) la actividad podría ser mayor, como sugiere un estudio con Pertuzumab que muestra una PFS de 21 semanas en las pacientes con pHER2+ frente a las 6 semanas de las no pHER2+ (65). Además, con Pertuzumab recientemente se ha publicado un ensayo fase III en el que en 131 pacientes con cáncer de ovario platino-resistente se comparó Gemcitabina *versus* Gemcitabina + Pertuzumab, con un 4 vs 14% de RO, y un HR para PFS no significativa en la población global, pero sí en caso de baja expresión mRNA-HER3 (HR 0,32). El brazo de la combinación presentó más diarrea, neutropenia grados 3-4 y dolor dorsal que el brazo de la monoterapia (66).

INHIBIDORES RECEPTOR DE FOLATO ALFA

Expresados en un 90% de los tumores epiteliales de ovario, en población platino-sensible disponemos de resultados prometedores con el anticuerpo monoclonal

- tory ovarian and fallopian tube cancers and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 369.
17. Bookman MA, Malmstrom H, Bolis G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3345.
 18. Hoskins P, Eisenhauer E, Beare S, et al. Randomized phase II study of two schedules of topotecan in previously treated patients with ovarian cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2233.
 19. Rodriguez, M, Rose, PG. Improved therapeutic index of lower dose topotecan chemotherapy in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 257.
 20. Brown JV, Peters WA, Rettenmaier, MA, et al. Three-consecutive-day topotecan is an active regimen for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 136.
 21. Hochster H, Wadler S, Runowicz C, et al. Activity and pharmacodynamics of 21-Day topotecan infusion in patients with ovarian cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. New York Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2553.
 22. Abushahin F, Singh DK, Lurain JR, et al. Weekly topotecan for recurrent platinum resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 53.
 23. Sehoul J, Oskay-Oezcelik G, Stengel D, et al. Topotecan weekly versus routine 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer (TOWER): a randomized, two-stage phase-II study of the NOGGO. *J Clin Oncol* 2007, ASCO Annual Meeting proceedings part I, 25 (18 S): abs 5526.
 24. Gore M, Oza A, Rustin G, et al. A randomised trial of oral versus intravenous topotecan in patients with relapsed epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 57.
 25. Lund B, Hansen OP, Theilade K, et al. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1530.
 26. Rose PG, Mossbrugger K, Fusco N, et al. Gemcitabine reverses Cisplatin resistance: demonstration of activity in platinum- and multidrug-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 17.
 27. Petru E, Angleitner-Boubenizek L, Reinhaller A, et al. Combined PEG liposomal doxorubicin and gemcitabine are active and have acceptable toxicity in patients with platinum-refractory and -resistant ovarian cancer after previous platinum-taxane therapy: a phase II Austrian AGO study. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 226.
 28. Sorensen P, Hoyer M, Jakobsen A, et al. Phase II study of vinorelbine in the treatment of platinum-resistant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 58.
 29. Rothenberg ML, Liu PY, Nahhas WA, et al. A phase II trial of vinorelbine in relapsed and refractory ovarian cancer. A Southwest Oncology Group study (SWOG-9324). *J Clin Oncol* 1999, ASCO Annual Meeting proceedings; 18: 383a.
 30. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992; 10: 243.
 31. Bodurka DC, Levenback C, Wolf JK, et al. Phase II Trial of Irinotecan in Patients With Metastatic Epithelial Ovarian Cancer or Peritoneal Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 291.
 32. Nishio S, Sugiyama T, Shouji T, et al. Pilot study evaluating the efficacy and toxicity of irinotecan plus oral etoposide for platinum- and taxane-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncology* 2007, 106: 342-7.
 33. Piccart MJ, Green JA, Lacave AJ, 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.
 34. De Geest K, Blessing JA, Morris RT, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone in patients with recurrent or persistent platinum- and taxane-resistant ovarian or primary peritoneal cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 149.
 35. Ten Bokkel Huikink WW, Sufliarsky J, Smit WM, et al. Safety and efficacy of Patupilone in patients with advanced ovarian, primary fallopian, or primary peritoneal cancer: a phase I, open-label, dose-escalation study. *J Clin Oncol* 2009, 27: 3097-103.
 36. Miller DS, Blessing JA, Krassner CN, et al. Phase II evaluation of Pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecology Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009, 27: 2686.
 37. Vergote I, Calvert H, Kania M, et al. A randomised, double-blind, phase II study of two doses of pemetrexed in the treatment of platinum-resistant, epithelial ovarian or primary peritoneal cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1415.
 38. Pecorelli S, Ray-Cocquard I, Tredan O, et al. Phase II of oral gimatecan in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer, previously treated with platinum and taxanes. *Ann Oncology* 2010, 21: 759-65.
 39. Vergote IB, Micha JP, Pippit jr CH, et al. Phase II study of NKTR-102 in women with platinum-resistant/refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 28: 15s, 2010 (suppl; abstr 5013).
 40. Krasner CN, McMeeking DS, Chan 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* 2007, 97: 1618-24.
 41. Sessa C, De Braud F, Perotti A, et al. Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxane fails. *J Clin Oncol* 2005, 23: 1867.
 42. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 4.
 43. Williams, CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD001034.
 44. Smyth JF, Gourley C, Walker G, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res* 2007, 13: 3617.
 45. Bolis G, Parazzini F, Scarfone G, et al. Paclitaxel vs Epidoxorubicin plus Paclitaxel as Second-Line Therapy for Platinum-Refractory and -Resistant Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 1999, 72 (1): 60-4.
 46. Torri V, Floriana I, Tinazzi A, et al. Randomized trial comparing paclitaxel and doxorubicin versus paclitaxel as second line therapy for advanced ovarian cancer patients in early progression after platinum based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000, Program and abstracts of the 36th ASCO Annual Meeting; May 2000; abstr 1506.
 47. Sehoul J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, et al. Non platinum 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.
 48. Monk BJ, Herzog T, Kaye S, et al. A randomized phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in relapsed, recurrent ovarian cancer OVA-301. *Annals of Oncol* 2008, 19 (s 8): viii1-viii4, abs LBA4.
 49. Kristensen G, Kaern J, Baekelandt M, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer: A NSGO study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (may 2008 sup): abstr 5508.
 50. Peng L, Chen X, Wu T. Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, CD005589.
 51. Ten Bokkel, Huinink W, Gore M, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2183.
 52. Gordon AN, Feagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001, 19: 3312-3322.
 53. 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.
 54. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxo-

Quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario

A. SANTABALLA BERTRÁN, B. MUNÁRRIZ GANDÍA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

RESUMEN

La administración IP de la QT en el cáncer de ovario ofrece ventajas farmacológicas y clínicas sobre la administración IV. Tres estudios aleatorizados han demostrado la superioridad de la QT IP frente al tratamiento sistémico 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 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.

La cirugía citorréductora de máximo esfuerzo y la administración posterior de 6 ciclos de quimioterapia con platino y taxano es el tratamiento de elección para las pacientes con carcinoma de ovario avanzado. A pesar de los avances en la cirugía y el tratamiento sistémico la mediana de supervivencia de estas pacientes es menor de tres años, por lo que se hace necesario investigar nuevos tratamientos que mejoren el pronóstico de esta enfermedad. En este trabajo abordamos la quimioterapia intraperitoneal (IP) como estrategia de mejora en el cáncer de ovario avanzado.

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

La quimioterapia IP una herramienta de tratamiento teóricamente muy atractiva, considera tanto la biología del

ABSTRACT

IP QT has pharmacologic and clinical advantages over IV administration. Three phase III trials have documented 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.

tumor como las características fisiológicas y anatómicas de la cavidad peritoneal y aprovecha la ventaja farmacológica que supone administrar ciertos fármacos por vía IP en lugar de por vía intravenosa (IV) (Tabla I) (1).

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 peritoneal es mayor comparada con la observada con la administración IV y la exposición sistémica es más larga (2-4).

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 (5-7). Estos estudios fueron la base para ensayos fase III en primera línea de cáncer de ovario.

GOG 114

En este estudio se aleatorizaron 523 pacientes, con estadios III y cirugía citorreductora (resto menor o igual a 1 cm). Sólo 462 fueron elegibles. 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 estudio tenía inicialmente una tercera rama con cisplatino y ciclofosfamida IV que se suspendió al conocerse la superioridad de la combinación de paclitaxel y cisplatino (GOG 111).

El 68% de las pacientes del grupo IP no recibieron quimioterapia IP y el 18,3% recibieron 2 ciclos o menos.

La neutropenia grado 4, trombocitopenia grado 3 a 4, la toxicidad gastrointestinal 3-4 y la metabólica fueron mayores en la rama IP. La supervivencia libre de enfermedad fue superior en el brazo IP, con una mediana de tiempo hasta la recaída de 27,9 meses comparada con 22,2 meses en brazo IV. El RR estimado de recaída en el 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 ($p = 0,005$). El RR estimado de muerte para las pacientes tratadas con quimioterapia IP frente a las tratadas con IV fue 0,81 (90%IC 0,65 a 1).

Las críticas a este estudio se centraron en las diferencias en intensidad de dosis entre ambas ramas de tratamiento y la mayor toxicidad de la rama experimental. Los dos ciclos de carboplatino inicial de la rama experimental se administraban a dosis altas (AUC 9) y las dosis de cisplatino eran también diferentes en ambas ramas lo que hizo 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.

GOG 172

Los resultados expuestos del GOG 114 y de un estudio fase II explorando la combinación del CDDP IP y paclitaxel IP/IV16 llevaron al diseño de este ensayo. Se reclutaron 429 pacientes, elegibles solo 415, con 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 8º.

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 incidencia de eventos gastrointestinales, neurológicos, metabólicos, astenia, dolor e infecciones en el brazo IP.

Sólo el 42% del grupo IP recibieron 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 encontra-

ron diferencias en ninguna de las escalas de calidad de vida estudiadas salvo en la neurotoxicidad donde persistía la diferencia (17).

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 consideran 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) (18) 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 EEUU 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 (19).

METAANÁLISIS

Tres 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 (20-22).

El metaanálisis de la Cochrane incluye 8 estudios aleatorizados fase III con 1.819 mujeres con carcinoma epitelial de ovario avanzado y tratamiento IP en primera línea y confirma que la quimioterapia IP mejora la supervivencia libre de enfermedad (HR 0,79; 95%IC 0,69-0,90) y la supervivencia global (HR 0,80; 95% IC 0,71-0,90) (20). Sus principales limitaciones son que la mayoría de ensayos tienen un tamaño muestral pequeño y que las ramas experimentales con quimioterapia IP son muy distintas en los estudios, lo que impide sacar conclusiones acerca del régimen óptimo de quimioterapia IP. Por otra parte, ninguno de los estudios compara la quimioterapia IP con el estándar actual de tratamiento (carboplatino/paclitaxel IV) y los dos ensayos que aportan mayor número de pacientes (GOG 114 y GGO 172), son los que tienen más diferencias entre la rama experimental y la rama estándar en términos de drogas adicionales, dosis y esquemas, lo que hace difícil sacar conclusiones definitivas sobre el beneficio de la administración IP sobre la IV del platino y paclitaxel.

Mención especial en este apartado merece el trabajo de Kyrgou y cols. que analiza los resultados de todos los

línea (48). 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. Recientemente, 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 (49). 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. Todavía no disponemos de estudios que comparen el cisplatino IP con el carboplatino IP.

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 podría favorecer la aparición de complicaciones asociadas al mismo (50). 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:

A. Santaballa Bertrán
Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario La Fe. Valencia
e-mail: santaballa_ana@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- 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: 267-73.
- 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.
- 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 Jan; 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: 1313-19.
- 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.

Nuevas dianas terapéuticas y líneas de investigación en cáncer epitelial de ovario

A. CASADO HERRÁEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los nuevos planteamientos terapéuticos encaminados a reducir la mortalidad en cáncer de ovario no han tenido éxito debido a que el origen, la biología y patogénesis del cáncer epitelial de ovario son aún escasamente entendidos. Hoy se dispone de una evidencia importante que indica que el cáncer de ovario no es una única enfermedad, sino un grupo diverso de tumores que pueden clasificarse de acuerdo con características distintivas morfológicas y genéticas. La hipótesis de que la mayoría de los cánceres de ovario se originan fuera del ovario puede llevar a nuevas perspectivas en nuestra forma de entender este complejo grupo de enfermedades y facilitará el desarrollo de nuevas estrategias de prevención, cribado y tratamiento.

Uno de los desafíos más importantes en la investigación en cáncer de ovario es el hallazgo y el establecimiento de factores predictivos y pronóstico útiles en la clínica. Existe una necesidad de identificar subgrupos de pacientes basados en patrones genómicos y cambios en las vías de señalización así como el diseño de ensayos clínicos apropiados para cada subgrupo. Investigaciones futuras deben incluir la validación de marcadores pronóstico y predictivos, la identificación de nuevas terapias que estén dirigidas a intervenir en vías de señalización específicas y un mejor entendimiento de las bases moleculares de la resistencia a los tratamientos. Estos estudios requerirán de la disponibilidad de un número importante de materiales biológicos, tanto en el diagnóstico como en la recurrencia y, cuando sea posible, durante el tratamiento.

Ha habido una considerable aceleración en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos durante los últimos 5 años y muchos de estos agentes podrían ser activos en cáncer de ovario. El conocimiento de los cambios moleculares que conducen a cáncer de ovario es crucial para la selección de candidatos apropiados y para el éxito de estos agentes para mejorar la evolución clínica. La estrategia antiangiogénica está demostrando una actividad muy prometedora en cáncer de ovario, siendo muy probable que los inhibidores de la angiogénesis formen parte de la terapia estándar para el cáncer avanzado de ovario. Los inhibidores de la PARP suponen una

ABSTRACT

New therapeutic approaches to reduce mortality have not been successful because the origin, biology and pathogenesis of epithelial ovarian cancer are poorly understood. Studies have shown that epithelial ovarian cancer is not a single disease but is composed of a diverse group of tumours that can be classified based on distinctive morphologic and molecular genetic characteristics. The hypothesis that the majority of ovarian cancers originate outside the ovary can lead to new concepts in our understanding of this complex groups of neoplasms and will facilitate the development of new approaches to prevention, screening and treatment.

One of the greatest challenges in ovarian cancer research is to discover and establish clinically useful predictive and prognostic factors. There is a need to identify subgroups of patients based on genomic patterns and activated pathways and to design clinical trials appropriate for such subgroups. Future research has to include the validation of prognostic and predictive markers, the identification of novel therapies that target specific pathways, and a better understanding of the molecular basis for resistance. These studies will require the collection of large number of biologic materials, both at time of diagnosis and at time of recurrence and, whenever possible, during treatment.

There has been a considerable acceleration in the development of novel therapeutic agents over the last five years, and many of these may be active in ovarian cancer. Understanding the molecular changes driving ovarian cancer is crucial for the selection of appropriate candidate agents and for the success of these agents in improving clinical outcome. The antiangiogenic strategy is showing encouraging activity in ovarian cancer. Angiogenesis inhibitors are very likely to become part of standard therapy for advanced ovarian cancer. PARP inhibitors are an exciting therapeutic approach in which new strategies are being explored looking at different combinations of PARP inhibitors and chemotherapy. In the future, it seems probable that PARP inhibitors will play important roles in the treatment of both hereditary and sporadic ovarian cancers.

Los tumores tipo I serían neoplasias más bien indolentes y se presentarían en estadios precoces con más frecuencia. Estas neoplasias exhibirían un linaje compartido entre las neoplasias benignas císticas y los correspondientes carcinomas, habiendo un continuum morfológico de progresión tumoral, paso a paso, de la misma manera que ocurre en la secuencia de adenoma-carcinoma en cánceres colorrectales. En esta categoría tipo I se incluirían los tumores serosos de bajo grado, tumores endometrioides de bajo grado, carcinomas de células claras y carcinomas mucinosos. En contraste con este grupo claramente definido por sus rasgos morfológicos, los tumores incluidos en el grupo II mostrarían un considerable solapamiento. Estas neoplasias presentan patrones glandulares, papilares y sólidos y serían diagnosticados como carcinomas serosos de alto grado, alto grado endometrioides y carcinomas indiferenciados, dependiendo del patrón dominante. Las lesiones que no muestran claras características serosas o endometrioides pueden clasificarse como adenocarcinomas de alto grado. Además, los tumores mesodermes mixtos (carcinosarcomas) se incluirían en la categoría tipo II, ya que muestran componentes epiteliales idénticos a los carcinomas puros tipo II. Los tumores tipo II son agresivos y habitualmente se presentarían en estadios avanzados. Constituyen el 75% de los cánceres epiteliales.

Las diferencias morfológicas entre los tumores epiteliales tipo I y II se acompañan de marcadas diferencias en sus aspectos moleculares y genéticos (9). Como grupo, los tumores tipo I son genéticamente más estables que los tipos II y muestran mutaciones específicas en los diferentes subtipos histológicos. Así, las mutaciones KRAS, BRAF y ERBB2 se observan en aproximadamente dos tercios de los carcinomas serosos de bajo grado, mientras que las mutaciones en TP53 son raras. También los carcinomas serosos de bajo grado muestran aberraciones en la vía de señalizaciones Wnt que involucra mutaciones somáticas de CTNNB1, que codifica para la catenina beta, PTEN y PIK3CA (9).

Los carcinomas mucinosos de ovario (mEOC) presentan mutaciones en KRAS en más del 50% de los casos. Datos recientes han demostrado polimorfismos de nucleótidos (SNPs) en KRAS y BRAF asociados a los tumores mucinosos pero no a otros tipos tumorales (10). La relevancia de las mutaciones KRAS en la predicción de no respuesta y en una supervivencia más corta en pacientes con cáncer colorrectal tratados con anticuerpos monoclonales anti EGFR está bien establecido. Además de KRAS, el papel como biomarcadores del status de BRAF y PTEN se ha investigado en cáncer colorrectal, y resultados preliminares sugieren una asociación con el resultado terapéutico con Cetuximab, pero requiere de una confirmación y validación a mayor escala (11). Estas aproximaciones no han sido trasladadas al campo de los cánceres mucinosos de ovario, pero dadas las analogías y similares eventos moleculares en el mEOC con los tumores colorrectales sería lógico investigar en esta línea (12).

Los carcinomas de células claras son únicos en el hecho de que se asocian a un alto porcentaje de mutaciones constitutivas de PIK3CA. Aunque en los cánceres

de endometrio de células claras se han descrito activación de KRAS y disfunción de PTEN, los eventos moleculares de los carcinomas de células claras se reiteran desconocidos en gran medida (13).

Los carcinomas serosos de alto grado se caracterizan por presentar mutaciones en TP53 en más del 80% de los casos y amplificación de CCN1, que codifica para la ciclina E1, pero raramente se encuentran las mutaciones descritas en las tumoraciones del grupo I, tales como KRAS, BRAF, ERBB2, PTEN, CTNNB1 y PIK3CA.

Con respecto a la célula de origen de los cánceres de ovario, se ha observado en múltiples estudios la presencia de carcinomas *in situ* y precozmente invasivos en las trompas de Falopio de mujeres con predisposición genética para el desarrollo de cáncer de ovario. Este hecho ha conducido a que los carcinomas de trompa se hayan incluido como parte del espectro clínico asociado a las mutaciones heredadas en los genes BRCA. Posteriormente a estos hallazgos, se ha propuesto que una proporción de carcinomas de ovario podrían desarrollarse como resultado de la implantación de células malignas desde el carcinoma tubárico en el ovario (14,15). Una observación importante en este sentido fue el hecho de que más de un 70% de cánceres serosos papilares ováricos y peritoneales de alto grado, esporádicos, no hereditarios, mostraban afectación de la mucosa tubárica o incluso lo que hoy se denomina carcinoma intraepitelial seroso tubárico (STICs, "serous tubal intraepithelial carcinomas") (16). Esta observación propició un importante apoyo a la idea de que los STICs, la mayoría de los cuales se encuentran en las fimbrias, podrían ser el origen de los carcinomas serosos de ovario de alto grado en mujeres con mutaciones hereditarias de BCRA y en mujeres que no tienen factores conocidos predisponentes para cáncer de ovario. Argumentos adicionales serían la identificación de STICs en especímenes obtenidos de cirugías profilácticas en personas con predisposición hereditaria al cáncer de ovario, en los cuales el análisis microscópico de los ovarios no demostró presencia de carcinoma invasivo, y el hecho de que la mayoría de las lesiones STICs muestran sobreexpresión de TP53, exactamente igual que los carcinomas serosos papilares de alto grado. En los casos donde las lesiones STICs se han observado de manera concomitante con cánceres ováricos, no sólo se ha observado una similar morfología, sino también idénticas mutaciones en TP53, lo que indicaría una relación clonal entre ambas lesiones. Posteriores evidencias que implicarían aún más al epitelio de la trompa de Falopio tubárico como origen celular de cáncer de ovario más que el epitelio de la superficie ovárica provienen de estudios de expresión de perfil de genes. En los carcinomas de alto grado estos perfiles de expresión de genes están más relacionados con las trompas de Falopio que con el epitelio de la superficie ovárica (8,17). La noción de que los carcinomas serosos papilares de bajo y alto grado se desarrollarían a partir de la implantación directa del epitelio tubárico en el ovario para formar quistes de inclusión que serán posteriormente el origen de los carcinomas serosos de ovario, aunque no ha podido aún ser totalmente demostrada, sin duda constituye una seria teoría alternativa a la de la clásica metaplasia a partir del mesotelio (epitelio de superficie del ovario).

adecuado de validación no se ha llevado a cabo. Las alteraciones o actividad de más de un único gen podría ser un potencial biomarcador. La expresión de perfiles de genes podría ser útil en la predicción del pronóstico y la respuesta al tratamiento. Algunos de los posibles biomarcadores de tejido en cáncer de ovario han sido ciclinas, pRB, p53, factores de transcripción, EGFR, kalikreinas 15 y 9 o metaloproteínasa de la matriz 9 (MMP-9), entre otros. Posibles biomarcadores séricos son CA12,5, kalikreinas 6 y 10, VEGF o citoquinas (interleuquinas 6 y 7).

La identificación de biomarcadores de respuesta incluyendo biomarcadores de imagen funcional y otras medidas alternativas o sustitutivas de actividad como la estabilización de la enfermedad deben de integrarse entre los objetivos tradicionales de evaluación de actividad en los ensayos clínicos. La validación de biomarcadores útiles en la clínica hasta el momento se ha revelado como una tarea difícil en cáncer de ovario.

POTENCIALES DIANAS TERAPÉUTICAS

En cáncer de ovario se ha producido un incremento importante en el número de nuevos compuestos o agentes estudiados. En la tabla I se recogen los compuestos y las dianas moleculares que están siendo objeto de estudio actual. La información actual sugiere que las respuestas al tratamiento y la toxicidad pueden variar dependiendo de la constitución genética de los cánceres así como también de las variaciones genéticas en diferentes poblaciones. Los estudios de farmacogenómica pueden ayudar a entender el papel de la genética de poblaciones además de la biología tumoral individual en enfermas con cáncer de ovario (20).

En cáncer de ovario se requiere la identificación de subgrupos de pacientes basados en patrones genómicos y activación de vías bioquímicas que permitan diseñar ensayos clínicos apropiados para estos subgrupos. La selección de nuevos compuestos para estudios clínicos no debería de ser empírica, sino basarse en un conocimiento de la biología de los cánceres de ovario, particularmente de los factores que controlan el crecimiento tumoral y la resistencia al tratamiento (21). Muchas moléculas inhibitorias de pequeño tamaño y anticuerpos monoclonales que están dirigidas contra eventos cruciales moleculares, están entrando en ensayos clínicos. En general, las tres áreas que más atención están recibiendo son: a) los mecanismos externos que afectan al crecimiento tumoral, como la angiogénesis; b) las vías de señalización intracelulares y c) cambios genéticos, somáticos o germinales, que pueden hacer a los cánceres de ovario más sensibles o resistentes a terapias específicas. Otra área que está recibiendo atención en el momento actual es la inmunoterapia de los cánceres de ovario (21,22).

ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos desde la vasculatura preexistente, es

TABLA I
NUEVOS COMPUESTOS DE TERAPIA MOLECULAR EN
CÁNCER DE OVARIO

<i>Dianas</i>	<i>Agentes en estudio en cáncer de ovario</i>
Angiogénesis	Bevacizumab (Avastin [®]), pazopanib (votrient [®]), Cediranib (Recentin [®]), sorafenib (Nexavar [®]), BIBF-1120 (Vargatef [®]), Afibercept, Sunitinib (Sutent [®]) AMG-386 (tie)
Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	Erlotinib (Tarceva [®])
ERBB2	Trastuzumab, pertuzumab
mTOR	Temsirolimus, everolimus, deforolimus (ridaforolimus), sirolimus
PTEN/AKT	Perifosina, PBI-05204, GSK 2141795
PI3K/mTOR	XL147, PX-866, PI-103, GDC-0941, BKM120
Inhibidores de Src	AZD0530, Dasatinib
Inhibidores de la proteína quinasa C (beta)	Enzastaurina (LY317615)
Receptor para el factor derivado de las plaquetas (PDGFR)	Pazopanib (Votrient [®]), Cediranib (Recentin [®]), BIBF-1120 (Vargatef [®]), IMC-3G3
Receptor de folato alfa	Farletuzumab (Morab 003)
Receptor para el factor de crecimiento fibroblástico (FGFR)	BIBF-1120 (Vargatef [®])
Inhibidores de la PARP-I	ABT-888 (Veliparib [®]), AZD 2281 (Olaparib [®]), AGO 14699, BSI-201 (Iniparib [®]), INO-1001, MK 4827, GPI21016

un componente crítico para el crecimiento tumoral y las metástasis. Este proceso está controlado por un número de citoquinas y factores genéticos, entre los cuales destaca los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y sus receptores. La familia de factores de crecimiento vascular consiste al menos de 7 glicoproteínas estructuralmente parecidas. Las funciones de los VEGFs está mediada por la unión a los receptores con actividad tirosina quinasa VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) y VEGFR-3 (Flt-4). Se piensa que el VEGFR-2 es responsable de la mayoría de los efectos proangiogénicos asociados a la actividad de VEGFs

TABLA III
DIFERENCIAS MÁS IMPORTANTES ENTRE LOS ESTUDIOS
GOG0218 Y ICON-7

	GOG0218	ICON 7
Reclutamiento/brazos	1.873/3	1.528/2
Citorreducción óptima	35%	74%
Histología serosa	85%	69%
Histología células claras	1%	8%
Dosis de Bevacizumab	15 mg/m ²	7,5 mg/m ²
Tratamientos planeados de Bevacizumab	5+16	5+13
Control de placebo	Sí	No
Criterio de progresión por CA12.5	Sí	No

por el momento. A la luz de estos resultados, el tratamiento con carboplatino, taxol y Bevacizumab puede ser considerado rama control para futuros estudios fase III. Además, estos estudios proporcionan apoyo para continuar investigando intervenciones terapéuticas orientadas a inhibir los procesos de angiogénesis tumoral. Ambas investigaciones se han acompañado de una importante investigación translacional. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, a pesar de estos positivos resultados, en el futuro tendrá que buscarse una respuesta para las siguientes cuestiones: ¿cuáles son las dosis, el esquema de administración y la duración de la terapia con Bevacizumab más adecuadas? También sería importante conocer cuáles son las enfermas que más probablemente se beneficiarán del tratamiento con Bevacizumab. Por último, la resistencia a los compuestos antiangiogénicos finalmente ocurre. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a este proceso de resistencia son poco conocidos (34).

Con respecto a otros agentes antiangiogénicos, se dispone de una menor información acerca de VEGF trap, previamente mencionado. VEGF trap puede redu-

cir la ascitis además de la carga tumoral en modelos preclínicos (35,36). En un estudio fase II en enfermas con carcinoma de ovario recurrente resistente a platino en el que se administró VEGF trap a dosis de 2 ó 4 mg/kg de peso cada dos semanas vía intravenosa, se observó una tasa de remisión del 8% y una tasa de beneficio clínico del 41% a las 4 semanas, con resolución de la ascitis en el 29% de las enfermas (37).

Varios estudios con inhibidores de tirosina quinasa con actividad antiangiogénica mediada por su capacidad inhibitoria sobre los receptores (VEGFRs) están en marcha. Los resultados de un estudio fase II han mostrado que Pazopanib tiene actividad en cáncer de ovario recurrente. Pazopanib inhibe la actividad tirosina quinasa asociada a VEGFRs, PDGFR y c-kit. En enfermas con enfermedad medible, el tratamiento con Pazopanib a dosis de 800 mg diarios arrojó una tasa de respuestas del 18%. 11 de 36 enfermas evidenciaron una remisión por criterios de CA12.5, con una mediana hasta la respuesta de 29 días y una mediana de duración de respuesta de 113 días (38). Pazopanib e Indetanib (BIBF 1120, Vargatef[®]) están actualmente siendo evaluados en estudios fase III en cáncer de ovario (Tabla IV). Este último agente, Indetanib, es un agente triple inhibidor de VEGFR, PDGFR y FGFR que ejerce una inhibición sostenida del VEGFR con un buen perfil de toxicidad a dosis de hasta 250 mg diarios dos veces al día (39). Este fármaco ha sido evaluado como terapia de mantenimiento en enfermas recurrentes en un estudio fase II controlado con placebo (40). 84 enfermas que habían respondido a la terapia previa (segunda línea) fueron asignadas de manera aleatoria a recibir 250 mg, dos veces al día, durante 9 meses, o placebo. La PFS a las 36 semanas en las enfermas tratadas con BIBF 1120 como mantenimiento fue de 15,6% frente a un 2,9% para placebo. La mediana de tiempo a la progresión (RECIST) fue de 4,8 para las tratadas con BIBF 1120 y de 2,8 para placebo.

Cediranib (AZD2171, Recentin[®]) también ha demostrado una actividad relevante en cáncer de ovario recurrente. Estudios fase II han demostrado eficacia en enfermas recurrentes platino sensibles y platino resistentes. A dosis de 30 mg diarios, Cediranib mostró eficacia, alcan-

TABLE IV
TIROSINA QUINASA (TKSI) CON ACTIVIDAD ANTIANGIOGÉNICA EN DESARROLLO EN CÁNCER DE OVARIO

Compuesto	Ensayo/ patrocinador	Línea de tratamiento	Diseño	Objetivo primario	Estado actual
Cediranib (AZD2171 Recentin [®])	ICON-6 (Ensayo GCIG)/ Tratamiento basado en platino	Recurrente (segunda línea, platino sensibles)	3 brazos, controlado placebo	PFS y OS	Activo
Pazopanib (Votrient [®])	Pharma/ AGO-OVAR 16	Primera línea (sólo mantenimiento)	2 brazos, controlado con placebo	PFS	Cerrado
BIBF 1120 (Indetanib, Vargatef [®])	AGO-OVAR 12 Carboplatino y paclitaxel	Primera línea	2 brazos controlado con placebo	PFS	Abierto

finalizó su reclutamiento con 835 enfermas en Febrero de 2008 y sus resultados se presentaron en ASCO 2011. Este estudio lleva acompañado un intenso programa de investigación translacional que sin duda aportará conocimiento sobre el valor de la inhibición del EGFR en cáncer de ovario (21,51).

Vía de señalización PI3k-Akt

Esta vía tiene un papel importante en la regulación de varios procesos biológicos como la apoptosis, metabolismo, angiogénesis, proliferación celular y crecimiento celular. La desregulación genética de componentes de la vía PI3k-akt conduce a la activación de señales responsables de la oncogénesis (52). Estas alteraciones moleculares podrían ser dianas terapéuticas o marcadores pronósticos o de respuesta al tratamiento a la terapia. Esta vía también está implicada en la resistencia a terapias dirigidas contra dianas terapéuticas y agentes citotóxicos convencionales (53). La activación de la vía de la quinasa PI-3 (PI3k) se observa en un alto porcentaje de cánceres de ovario. Un pequeño grupo de tumores presentan mutaciones en el gen que codifica para la quinasa PI3, pero una proporción mayor de casos presentan amplificación del gen. Así, las mutaciones y amplificaciones genéticas del gen PIK3CA que codifica para subunidad catalítica p110alfa de PI3k han sido observadas en cáncer de ovario. Sin embargo, las mutaciones de PIK3R1, que codifica para la subunidad reguladora p85alfa, se ha observado con menos frecuencia en cáncer de ovario que las alteraciones de PI3kCA (51). En algunos estudios se ha observado que el número de copias de PI3kCA está aumentado en torno a un 40% de los cánceres de ovario, aunque la verdadera proporción no se conoce con exactitud, lo que conduce a un incremento de la transcripción de PIK3CA, aumento de la expresión de p110alfa y de la actividad PI3k. La amplificación de PI3kCa se ha observado en todos los subtipos de cáncer de ovario y guarda una relación inversa con la presencia de mutaciones de PIK3CA, cuya presencia parece estar aumentada en los tumores endometrioides y de células claras en comparación con los cánceres de histología serosa (54).

—*Alteraciones en PTEN.* El homólogo de la fosfatasa y tensina (PTEN) es una fosfatasa dual, lipídica y de proteína, que cataliza la conversión de fosfoinositol 3,4,5-trifosfato a fosfoinositol 4, 5-bifosfato. La señalización de PI3k se inhibe por PTEN a través de la defosforilación del fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato, el cual es el producto lipídico de PI3ks Clase I. Este proceso inhibe la proliferación celular dependiente de PI3k/Akt, migración y vascularización tumoral. En oncología, PTEN está con frecuencia inactivado a través de mutaciones, deleciones o por silenciamiento epigenético (51). Las alteraciones de PTEN han sido implicadas en cáncer de ovario, especialmente en la etiología de los tumores de histología endometrioide. La mayoría de los tumores con mutaciones en PTEN eran grado 1 y/o se diagnosticaron en etapa I, sugiriendo que la inactivación de PTEN es un suceso relativamente temprano

en la génesis tumoral (55). Se ha sugerido que la reducción en la expresión de PTEN se asocia a una corta supervivencia libre de enfermedad en enfermas tratadas con cirugía citorrreductora y quimioterapia basada en taxanos y platinos (56).

—*Alteraciones de Akt.* Las aberraciones de Akt pueden ser consecuencia de alteraciones PI3k o de PTEN, o de mutaciones de receptores relacionados con actividad tirosina quinasa, tales como EGFR y VEGFR, u oncogenes como Ras y SRC. La sobreexpresión de Akt o su hiperactividad podría mediar resistencia a quimioterapia o radioterapia. En líneas celulares se ha observado que que sobreexpresan Akt1 o que mostraron amplificación de Akt2 fueron resistentes a paclitaxel, en contraste con células con bajo nivel de expresión de Akt (57). Estudios realizados sobre líneas de cáncer de ovario humanas OVCAR-3 indican que el desarrollo de resistencia a la apoptosis inducida por cisplatino va ligada al incremento de la transcripción de PI3kCA y la reducción de la expresión de PTEN (activación de PI3k/Akt) (58). La combinación de inhibidores de la vía PI3k/Akt con quimioterapia podría ser una estrategia racional y efectiva en cáncer de ovario (51).

—*Terapia dirigida a mTOR.* La quinasa de los mamíferos serina-treonina diana de la rapamicina (mTOR) juega un importante papel en el crecimiento celular, metabolismo y autofagia. La activación de mTOR contribuye a la patogénesis de muchos tumores (59). El entramado de señalización de mTOR es muy complejo y el tratamiento con rapamicina conduce a diferentes respuestas en diferentes tipos celulares. Diferentes análogos de la rapamicina (“rapalogs”) con capacidad inhibitoria de mTOR han entrado en ensayos clínicos, tales como el temsirolimus (CCI-779, Torisel®), everlimus (RAD-001) o el ridaforolimus (antes deforolimus o AP23573). Estos compuestos han demostrado eficacia clínica en un rango de tumores, entre los que se encuentra el cáncer de endometrio (51,59). Se espera que estos positivos hallazgos iniciales en varios tipos de cáncer y en cáncer de endometrio en particular, puedan trasladarse al ámbito del cáncer de ovario, sobre todo a los cánceres endometrioides. Sin embargo, aunque el interés de estos compuestos es claro, a pesar de que se han puesto en marcha algunos estudios en cáncer de ovario, sobre todo con temsirolimus, estos agentes no han sido aún adecuadamente evaluados en cáncer de ovario.

TERAPIA DIRIGIDA FRENTE AL RECEPTOR DE FOLATO ALFA

Un transportador de folatos, el receptor de folatos alfa, es capaz de transportar folatos a través de una endocitosis mediada por el receptor. Tiene una limitada expresión en tejidos normales. El receptor de folatos alfa está sobreexpresado en varios tumores humanos, entre ellos, los tumores de ovario, endometrio y mama (51). La mayoría de los cánceres de ovario sobreexpresan los receptores de folato. Esta particularidad ofrece oportunidades de tratamiento selectivo (60). El Farletuzumab (Morab 003) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al receptor alfa de folatos que inhi-

ovario de alto grado podrían tener defectos que conferirían sensibilidad a los inhibidores de la PARP (68). Algunos estudios están siendo llevados a cabo para evaluar la actividad de los inhibidores de la PARP en carcinomas serosos de alto grado BRCA negativos (69). Los inhibidores de la PARP constituyen un área muy activa de investigación, en la que toda la comunidad internacional está interesada. Actualmente están en marcha o planificados estudios con inhibidores de la PARP en combinación con quimioterapia en enfermas recurrentes y como tratamiento de mantenimiento.

OTRAS ESTRATEGIAS BASADAS EN DIANAS MOLECULARES

La vía del factor 1 de crecimiento de la insulina (IGF-1R) juega un importante papel en la supervivencia celular, y ambos, receptores y ligandos están presentes en las células de cáncer de ovario. El eje del factor de crecimiento insulínico (IGF) juega un papel esencial en la regulación del crecimiento celular, diferenciación y apoptosis, angiogénesis, metástasis y confiere radiorresistencia y resistencia a varios fármacos (70). El estímulo de los ligandos sobre el IGF-1R inicia una cascada de eventos que puede conducir a la activación de vías mitogénicas (Ras/Raf/MAPK) y vías antiapoptóticas (PI3k/Akt/mTOR), lo que puede llevar a la proliferación, transformación y supervivencia de las células tumorales.

En células tumorales se han evaluado diferentes sistemas terapéuticos, como anticuerpos monoclonales, pequeñas moléculas inhibitorias o terapias antisentido se han explorado en años recientes para modular la función de IGF-1R. Varios agentes están en evaluación en el momento actual, tanto como agentes únicos como en combinación con quimioterapia.

La vía de señalización Hedgehog (Hh) representa una nueva diana terapéutica en cáncer de ovario. Hh regula las interacciones epiteliales y mesenquimales en una variedad de tejidos durante el periodo embrionario. Recientes investigaciones sugieren que la disrupción de la vía de señalización Hh podría ser beneficiosa en un amplio rango de tumores. GDC-0449, un antagonista de la vía Hh de administración oral que actualmente está en desarrollo clínico, posee actividad antitumoral en una variedad de xenoinjertos tumorales humanos y líneas celulares (71).

Otros compuestos que están en avanzado estado de desarrollo clínico en el momento actual son los anticuerpos monoclonales Abagovomab y Catumaxomab. Abagovomab mimetiza el antígeno tumoral CA12.5 y produce respuestas inmunitarias específicas anti CA12.5 humorales y celulares (72,73). En los últimos años, se ha llevado a cabo un estudio fase III en el que Abagovomab se ha administrado como terapia de mantenimiento en enfermas con cáncer de ovario avanzado en remisión completa tras primera línea de tratamiento, y cuyos resultados son esperados durante el 2011.

Catumaxumab (Removab®) es un anticuerpo monoclonal biespecífico trifuncional, que presenta dos regiones de unión dirigidas a la molécula de adhesión celular

EpCAM y al antígeno de células T CD3. Debido a que EpCAM se expresa en la mayoría de los tumores sólidos pero no en tejidos de origen mesotelial, Catumaxumab representa una terapia específica. Este fármaco ha sido recientemente aprobado en Europa para el tratamiento intraperitoneal de la ascitis maligna en enfermas con tumores positivos para EpCAM y cuya terapia estándar haya sido ya empleada o no esté disponible (74). Catumaxomab aún está en fase de desarrollo clínico y podría tener un papel terapéutico en otras fases más tempranas de cáncer de ovario.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Para el futuro, se atisba la introducción de tratamientos específicos para grupos definidos de pacientes, sobre la base de características morfológicas, moleculares y el conocimiento de biomarcadores predictivos. El cáncer de ovario no será abordado como una enfermedad única. Una efectiva colaboración internacional, de la academia con la industria farmacéutica y de las enfermas permitirá optimizar los pasos para contestar la mayoría de las cuestiones científicas abiertas en el momento actual en un tiempo razonablemente corto.

CORRESPONDENCIA:

A. Casado Herráez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario San Carlos. Madrid
E-mail: acasado.hcsc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin D, M. Bray, F. Ferlay, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Bukowski RM, Ozols RF, Markman M: The management of recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 34: S1-15, 2007.
3. Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer: Current status and new treatments. *Semin Oncol* 33; S3-11, 2006.
4. Bradley J, Monk, Thomas J, Herzog et al. Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2010. Published Ahead of Print on June 1, 2010 as 10.1200/JCO.2009.25.4037
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
6. Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implication for biomarker studies. *PLoS Medicine* 2008; 5(12): 1749-60.
7. Shih I, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis. A proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-8.
8. Kurman RJ, Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34 (3): 433-44.
9. Cho KR, Shih I. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 287-313.
10. Quayle L, Song H, Ramus SJ, et al. Tagging single-nucleotide polymorphisms in candidate oncogenes and susceptibility to ovarian cancer. *Br J Cancer*, 2009; 100(6): p. 993-1001.
11. Laurent-Puig, P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(35): p. 5924-30.

56. Lee YK, Park NH. Prognostic value and clinicopathological significance of p53 and PTEN in epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 2009; 112 (3): 475-80.
57. Page C, Lin HJ, Jin Y, et al. Overexpression of Akt/AKT can modulate chemotherapy-induced apoptosis. *Anticancer Res* 2000; 20 (1A): 407-16.
58. Lee S, Choi EJ, Jin C, et al. Activation of PI3k/Akt pathway by PTEN reduction and PIK3CA mRNA amplification contributes to cisplatin resistance in an ovarian cancer cell line. *Gynecol Oncol* 2005; 97 (1): 26-34.
59. Bernstam FM, González-Angulo AM. Targeting the mTOR network for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2278-87.
60. Markert S, Lassmann S, Gabriel B, et al (2008) Alpha-folate receptor expression in epithelial ovarian carcinoma and non-neoplastic ovarian tissue. *Anticancer Res* 28(6A): 3567-72.
61. Armstrong DK, Coleman R, White AJ, et al. Efficacy and safety of farletuzumab, a humanized monoclonal antibody to folate receptor alpha, in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer subjects: preliminary data from a phase-2 study. *Eur J Cancer* 2009; 7 (Suppl) (2): 8000 abstract (pag. 449).
62. Symanonowski JT, Maurer AH, Naumann RW, et al. Use of 99mTc-EC20 (a folate-targeted imaging agent) to predict response to therapy with EC145 (folate-targeted therapy) in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (15 s): 5034 abstract (pág. 398s).
63. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly (ADP-Ribose) polymerase in tumours from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361:123-134.
64. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: Poly (ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double strand break repair. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3785-90.
65. Audeh MW, Carmichel J, Penson RT, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10)60893-8.
66. Fong PC, Yap TA, Boss DS, 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: 2512-9.
67. Jacinto FV, Esteller M. Mutator pathways unleashed by epigenetic silencing in human cancer. *Mutagenesis* 2007; 22: 247-53.
68. Konstantinopoulos PA, Spentzos D, Karlan BY, et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3555-61.
69. Gelmon KA, Hirte HW, Robidoux A, et al. Can we define tumours that will respond to PARP inhibitors? A phase II correlative study of olaparib in advanced serous ovarian cancer and triple negative breast tumours. *J Clin Oncol* 2010; 28 (15s): abstract 3002 (pág.233s).
70. Huang F, Greer A, Hurlburt W, et al. The mechanisms of differential sensitivity to an insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor (BMS 536924) and rationale for combining with EGFR/HER2 inhibitors. *Cancer Res* 2009; 69 (1): 161-70.
71. Chen X, Horiuchi A, Kikuchi N, et al. Hedgehog signal pathway is activated in ovarian carcinomas, correlating with cell proliferation: its inhibition leads to growth suppression and apoptosis. *Cancer Sci* 2007; 98: 68-76.
72. Phase I Study of Abagovomab in Patients with Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. Sabbatini P, Dupont J, Aghajanian C, et al. *Clin Cancer Res* 2006;12: 5503-10.
73. Pfisterer J, du Bois A, Sehouli J, et al. The anti-idiotypic antibody abagovomab in patients with recurrent ovarian cancer. A phase I trial of the AGO-OVAR. *Annals of Oncology* 17; 2006: 1568-77
74. Sebastian M. Review of catumaxomab in the treatment of malignant ascitis. *Cancer Manag Res* 2010; 8: 2: 283-6.