

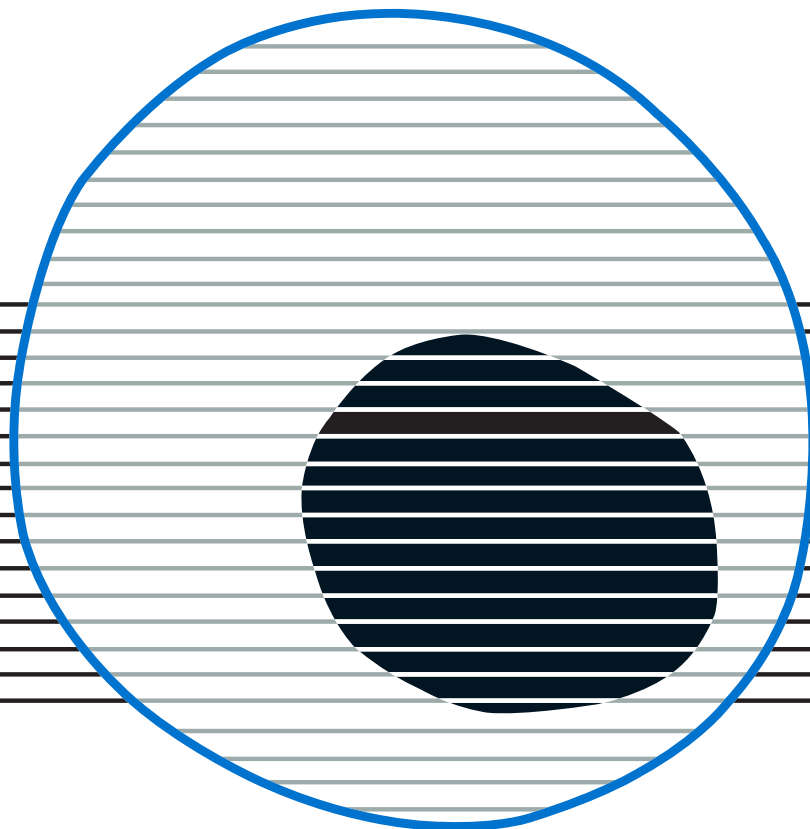
revisiones en

# CÁNCER

SEPTIEMBRE • OCTUBRE 2024

CÁNCER GINECOLÓGICO (II)

VOLUMEN 38. NÚMERO 5. PÁGS. 187-272



revisiones en

# CÁNCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2024. 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 almacenaje 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.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 64,00 € - Médicos Especialistas 95,00 € - Organismos y Empresas 152,00 €  
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

C/ Orense, 11, 4.ª - 28020 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: [suscripc@grupoaran.com](mailto:suscripc@grupoaran.com)

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

---

# CÁNCER

Septiembre • Octubre 2024

---

## Sumario

---

Vol. 38

N.º 5

Manejo integral del cáncer de cérvix <i>J. F. Cueva Bañuelos, P. Palacios Ozores, M. E. Arias Baltar, C. Rodríguez López, D. Pereiro Corbacho, M. T. Curiel García, A. S. Cortegoso Mosquera, M. L. Couselo Paniagua, A. Vilar Lagares, A. M. Varela Pazos</i>	187
Inmunoterapia: un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de cérvix <i>L. Sánchez-Lorenzo, L. Montero, A. Gallego, Á. Vizcay, A. González-Martín</i>	198
Cirugía del cáncer epitelial de ovario <i>P. J. Coronado Martín, M. Fasero Laiz</i>	208
Nuevos tratamientos para el cáncer de ovario quimiorresistente: una revisión sistemática <i>M. Gangolles Dols, P. Giménez-Bonafé</i>	221
Papel de los inhibidores de la PARP en cáncer de ovario <i>A. Casado, M. Marrero, M. García, A. Cabello, G. Marquina</i>	238
Abordaje integral del cáncer de ovario avanzado <i>J. Pedregosa Barbas, A. Pertejo Fernández, B. Castelo Fernández, A. Redondo Sánchez</i>	264

revisiones en

---

# CÁNCER

September • October 2024

---

## Summary

---

Vol. 38

No. 5

Comprehensive management of cervical cancer <i>J. F. Cueva Bañuelos, P. Palacios Ozores, M. E. Arias Baltar, C. Rodríguez López, D. Pereiro Corbacho, M. T. Curiel García, A. S. Cortegoso Mosquera, M. L. Couselo Paniagua, A. Vilar Lagares, A. M. Varela Pazos</i>	187
Immunotherapy. A paradigm shift in the treatment of cervical cancer <i>L. Sánchez-Lorenzo, L. Montero, A. Gallego, Á. Vizcay, A. González-Martín</i>	198
Surgery of the epithelial ovarian cancer <i>P. J. Coronado Martín, M. Fasero Laiz</i>	208
New treatments for chemoresistant ovarian cancer. A systematic review <i>M. Gangolles Dols, P. Giménez-Bonafé</i>	221
Role of PARP inhibitors in ovarian cancer <i>A. Casado, M. Marrero, M. García, A. Cabella, G. Marquina</i>	238
Comprehensive approach to advanced ovarian cancer <i>J. Pedregosa Barbas, A. Pertejo Fernández, B. Castelo Fernández, A. Redondo Sánchez</i>	264

# Manejo integral del cáncer de cérvix

## Comprehensive management of cervical cancer

Juan F. Cueva Bañuelos<sup>1</sup>, Patricia Palacios Ozores<sup>1</sup>, María Efigenia Arias Baltar<sup>2</sup>, Carmela Rodríguez López<sup>1</sup>, Diego Pereiro Corbacho<sup>1</sup>, María Teresa Curiel García<sup>1</sup>, Alexandra S. Cortegoso Mosquera<sup>1</sup>, María de la Luz Couselo Paniagua<sup>3</sup>, Ana Vilar Lagares<sup>2</sup>, Ana María Varela Pazos<sup>3</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Oncología Médica, <sup>2</sup>Ginecología y <sup>3</sup>Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña

### Resumen

El cáncer de cérvix es una de las neoplasias más frecuentes en mujeres en países en desarrollo. Resulta fundamental para reducir su incidencia la prevención primaria mediante la vacunación contra el virus del papiloma humano, así como la detección precoz con programas de cribado. Una vez desarrollado, el tratamiento depende del estadio. La cirugía (histerectomía o en casos seleccionados traquelectomía) está indicada especialmente en estadios iniciales. La radioterapia (externa y braquiterapia) se indica también en estadios iniciales, de intermedio o alto riesgo de recaída tras la cirugía; y en enfermedad localmente avanzada, en ambos casos con o sin concomitancia con quimioterapia. La quimioterapia es el tratamiento fundamental en la enfermedad avanzada, así como en ciertos casos localmente avanzados como inducción previa a quimiorradioterapia. Bevacizumab añadido a la quimioterapia ha mostrado mejorar la supervivencia en enfermedad avanzada. Recientemente, la inmunoterapia se ha incorporado al tratamiento, tanto en enfermedad localmente avanzada como avanzada, tras demostrar beneficio en supervivencia.

#### Palabras clave:

Cáncer de cérvix.  
Cuello uterino.  
Cirugía. Radioterapia.  
Quimiorradioterapia.  
Quimioterapia.  
Inmunoterapia.

### Abstract

Cervical cancer is one of the most frequent neoplasms in women in developing countries. Primary prevention with vaccination against human papillomavirus, as well as early detection with screening programs, are essential to reduce its incidence. Once developed, treatment depends on the stage. Surgery (hysterectomy or in certain cases trachelectomy) is indicated especially in the early stages. Radiotherapy (external and brachytherapy) is indicated in early stages of intermediate or high risk of relapse after surgery; and in locally advanced disease, in both cases with or without concomitant chemotherapy. Chemotherapy is the mainstay treatment in advanced disease, as well as in certain locally advanced cases as an induction prior to chemoradiation. Bevacizumab added to chemotherapy in advanced disease has shown to improve survival. Recently, immunotherapy has also been incorporated into treatment, both in locally advanced and advanced disease, after demonstrating survival benefit.

#### Keywords:

Cervix cancer.  
Cervix. Surgery.  
Radiotherapy.  
Chemoradiotherapy.  
Chemotherapy.  
Immunotherapy.

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

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

Cueva Bañuelos JF, Palacios Ozores P, Arias Baltar ME, Rodríguez López C, Pereiro Corbacho D, Curiel García MT, Cortegoso Mosquera AS, Couselo Paniagua ML, Vilar Lagares A, Varela Pazos AM. Manejo integral del cáncer de cérvix. Rev Cáncer 2024;38(5):187-197

DOI: 10.20960/revcancer.00091

#### Correspondencia:

Juan F. Cueva Bañuelos. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. Rúa da Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela, A Coruña  
e-mail: jfcueva@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CC) supone hoy en día el cuarto tumor en prevalencia y mortalidad en mujeres a nivel mundial (1). En España, según el informe epidemiológico Cifras del Cáncer 2024, que edita anualmente la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2), estima para el CC 2259 casos nuevos anuales, con una prevalencia total de 39 758 casos para el año 2020. Según el mismo informe, en 2022, 655 mujeres fallecieron por su causa, y su supervivencia a los 5 años en el periodo 2008-2013 fue del 65,5 % (2). En todo caso, las tasas de prevalencia y mortalidad por países son muy dispares. Se relaciona principalmente con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), responsable de la gran mayoría del CC con sus subtipos 16 y 18, detectados en más del 90 % de los tumores malignos de cuello uterino (3) (Tabla I). El acceso a la prevención primaria mediante vacunación (implantada ya en España) difiere mucho también entre distintas partes del mundo (4). Lo mismo ocurre con la prevención secundaria, a través de programas de cribado, que permiten diagnosticar la enfermedad en estadios preinvasivos o precoces, potencialmente tratables de forma curativa (5).

**Tabla I.** Virus del papiloma humano: tipos de alto y bajo riesgo de causar cáncer de cuello uterino

<b>Tipos de alto riesgo (oncogénicos o asociados al cáncer)</b>	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73 y 82
<b>Tipos de bajo riesgo (no oncogénicos)</b>	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 y 81

Una vez desarrollado, el CC suele cursar de manera asintomática en su etapa inicial, añadiéndose síntomas variables a medida que la enfermedad avanza, como dolor abdominal y/o pélvico, metrorragia, dispareunia y otros (6). Una citología positiva o la detección de variantes de alto riesgo del VPH debería ser seguida de exploración ginecológica y colposcopia. Si en la exploración se aprecian lesiones visibles, la biopsia es obligada.

De manera práctica podemos dividir a nivel histopatológico el CC en carcinoma escamoso (80 %) y adenocarcinoma (20 %), pero existen otros tipos histológicos histológicas de menor relevancia epidemiológica (7). En el subtipo escamoso, desde la aparición de lesiones precursoras hasta el cáncer invasivo, pueden pasar años de evolución. Además, en su última clasificación, la OMS clasifica también el CC como asociado o independiente de la infección por el VPH, como VPH-A o VPH-I, respectivamente. Estos últimos se encuadran sobre todo en la histología adenocarcinoma. Se sabe además que los CC VPH-A presen-

tan mejor respuesta a los tratamientos y una evolución clínica y pronóstico más favorables que los HPV-I (8).

Una vez diagnosticada la enfermedad, la resonancia magnética (RMN) pélvica resulta una técnica fundamental para su evaluación a nivel local. La tomografía axial computarizada (TAC) o preferentemente la tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada (PET-TAC) deben emplearse para valorar una posible afectación ganglionar pélvica y/o paraaórtica, y/o a distancia en estadios precoces de alto riesgo. Algunos grupos recomiendan confirmación anatomopatológica ganglionar (biopsia o linfadenectomía), sobre todo si hay sospecha en paraaórticos. Además, si existe obstrucción urinaria con alteración de la función renal, debe corregirse antes del tratamiento.

Finalmente, antes de diseñar una correcta aproximación terapéutica hemos de estadificar la enfermedad, para lo que nos basamos en la última actualización de la FIGO, de 2018 (9) (Tabla II).

## CIRUGÍA DEL CÁNCER DE CÉRVIX

### Cirugía inicial

El tratamiento del CC debe adaptarse a las características histológicas, estadio, edad, comorbilidades y deseos genésicos de la paciente. Los estadios iniciales, con tumor confinado al cérvix o con invasión incipiente de vagina, sin afectación parametrial ni ganglionar, pueden ser manejados quirúrgicamente o con radioterapia (RT), con resultados oncológicos similares. Las ventajas de la primera opción son que ofrece una mejor preservación de la capacidad vaginal, función sexual y ovárica e incluso permite, en determinados casos, preservar la fertilidad. De este modo, es un tratamiento generalmente seleccionado para pacientes más jóvenes. En caso de mujeres con riesgo quirúrgico elevado por comorbilidades o edad, en estadios más avanzados o enfermedad voluminosa, el tratamiento con RT permite controlar la enfermedad evitando los riesgos asociados a la cirugía.

La cirugía está indicada en estadios IA a IB2 y puede considerarse en IB3 y IIA. En estadios más iniciales (IA) la histerectomía simple (sin resección parametrial) es suficiente. Sin embargo, a partir de IB es necesario resecar tejido parametrial y un rodete de tejido vaginal (histerectomía radical). Puede realizarse por vía abdominal (Wertheim-Meigs) o vaginal (Schauta). Los ovarios pueden preservarse en mujeres jóvenes.

El CC tratado quirúrgicamente requiere una estadificación ganglionar quirúrgica (salvo estadios IA sin afectación lin-

Tabla II. Estadificación FIGO 2018

<b>Estadio I</b>	<p>El tumor está confinado al cérvix</p> <p>IA. Carcinoma invasivo diagnosticado solo microscópicamente con máxima profundidad de invasión &lt; 5 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IA1. Invasión estromal &lt; 3 mm</li> <li>- IA2. Invasión estromal ≥ 3 mm y &lt; 5 mm</li> </ul> <p>IB. Carcinoma invasivo con máxima profundidad de invasión &gt; 5 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IB1. Invasión estromal ≥ 5 mm y &lt; 2 cm de dimensión mayor</li> <li>- IB2. Carcinoma invasivo ≥ 2 cm de dimensión mayor</li> <li>- IB3. Carcinoma invasivo ≥ 4 cm de dimensión mayor</li> </ul>
<b>Estadio II</b>	<p>El tumor invade el útero, pero no se extiende más allá de tercio inferior vaginal ni a la pared pélvica</p> <p>IIA. Afecta a tercio superior de vagina sin afectar a parametrios</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IIA1. ≤ 4 cm de dimensión mayor</li> <li>- IIA2. &gt; 4 cm de dimensión mayor</li> </ul> <p>IIB. Afecta a parametrios</p>
<b>Estadio III</b>	<p>El tumor invade el tercio inferior vaginal o se extiende a pared pélvica o causa hidronefrosis o afectación de ganglios</p> <p>IIIA. Afecta a tercio inferior de vagina</p> <p>IIIB. Afecta a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionando</p> <p>IIIC. Presenta afectación ganglionar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IIIC1. Pélvica</li> <li>- IIIC2. Paraaórtica</li> </ul>
<b>Estadio IV</b>	<p>El tumor afecta más allá de la pelvis verdadera, o mucosa de vejiga o recto, o a distancia a otros órganos</p> <p>IVA. Afecta a órganos pélvicos adyacentes</p> <p>IVB. Afecta a otros órganos distancia</p>

fovascular) (10). Una vez excluida la presencia de adenopatías por estudios de imagen, la técnica de elección para el estadiaje ganglionar es la linfadenectomía pélvica. En las últimas décadas, la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) previa a la linfadenectomía ha mostrado mejor detección de metástasis microscópicas. Identificando, mediante esta técnica, los principales ganglios de drenaje de cada hemipelvis, se extirpa una limitada cantidad de tejido que se somete a un estudio histológico e inmunohistoquímico exhaustivo, detectando pequeños volúmenes de enfermedad (11). La presencia de metástasis ganglionares en el estudio histológico es indicación de RT, lo que incrementa la probabilidad de efectos adversos (EA), sin mejorar los resultados, por lo que ha de evitarse. Así, la realización de la BSGC como primer paso quirúrgico ofrece la posibilidad de realizar un estudio intraoperatorio del ganglio, permitiendo abortar el abordaje quirúrgico si se demuestra enfermedad ganglionar, en favor de la RT, minimizando así la morbilidad de la combinación (10). En el momento en el que se realiza esta revisión, no existe evidencia suficiente como para abandonar el estadiaje ganglionar mediante linfadenectomía pélvica por la BSGC a partir de estadio IB.

El ensayo LACC supuso un cambio radical en la práctica clínica en la cirugía del CC. Este estudio multicéntrico randomizado comparó un abordaje mínimamente invasivo (laparoscopia convencional o robótica) frente a la laparotomía abdominal clásica. Sus resultados, aunque discutidos, mostraron mayor tasa de recidivas y mortalidad (seis veces superior) con la cirugía mínimamente invasiva (12). Por ello, las guías actuales desaconsejan este abordaje, excepto en tumores menores de 2 cm, extirpados completamente mediante conización (13).

Las mujeres en edad fértil con deseo genésico pueden mantener la capacidad reproductiva con procedimientos que resecan el parametrio y/o parte del cérvix, conservando la parte superior del cérvix y el útero. Los datos disponibles muestran un buen perfil de seguridad en tumores menores de 2 cm limitados al cérvix, de los tipos histológicos más frecuentes asociados a HPV. El tamaño tumoral y presencia de afectación linfovascular determinan la extensión de la resección necesaria y el pronóstico obstétrico posterior, siendo óptimo en los casos tratados con conización cervical y más desfavorables cuando se requiere traquelectomía radical. Estas mujeres deben ser manejadas en comité multidisciplinar con especialistas

en medicina reproductiva y en centros con experiencia en estas técnicas específicas (14).

### Cirugía de la recaída

Las recidivas de CC se pueden clasificar como únicas o múltiples; a distancia, centrales o laterales en la pelvis; y tras cirugía primaria o tras RT radical. Se aconseja la confirmación histológica de la recidiva (o de la persistencia) y la realización de una reestadificación de la extensión de la enfermedad. El pronóstico ha de ser sopesado muy detenidamente frente a la morbilidad causada por los tratamientos, puesto que se puede afectar muy seriamente a la calidad de vida de la paciente. Por ello debe ser tratado en centros con experiencia suficiente. En cuanto a la enfermedad a distancia, sólo la oligometastásica es susceptible de valorar un tratamiento radical, de nuevo sopesando riesgos y beneficio esperado.

La cirugía se puede emplear como rescate en pacientes previamente irradiadas. Las recidivas centrales pueden tratarse con exenteración pélvica. Se desaconseja la histerectomía salvo en pacientes seleccionadas dado que la tasa de recidiva es muy elevada. Las recidivas laterales únicas pueden researse si no implican afectación extensa de la pared pélvica, aunque deben tratarse posteriormente con RT. No está claro que la resección quirúrgica aporte beneficio respecto a la RT (si no ha sido empleada previamente) en estos casos (13).

## RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE CÉRVIX

El tratamiento radioterápico (RT) es eficaz en cualquier estadio de enfermedad locorregional del CC. Aunque puede emplearse de forma radical también en estadios iniciales en pacientes no aptas o que rechazan la intervención quirúrgica, su indicación más frecuente se encuentra a partir de estadios IB3 sin evidencia de enfermedad a distancia. El tratamiento consiste en radioterapia externa (RTE) y braquiterapia (BQT). Se han observado peores resultados oncológicos cuando se sustituye la dosis de BQT por RTE, pues las dosis totales alcanzadas sólo con externa son mucho menores. Por esta razón se considera la asociación de RTE y BQT (intracavitaria o intersticial) como el tratamiento estándar. Si no se pudiesen realizar, se considerará la administración de una sobreimpresión mediante RTE (15).

La administración de quimioterapia (QT) concomitante durante RTE con derivados de platino tiene un efecto radiosensibilizante, por lo que debe acompañar los esquemas de tratamiento de las pacientes sin contraindicación para la misma. La RTE se aplica con una dosis total

de 45-50 Gy (1,8-2 Gy por fracción) y QT con agente único concomitante, de forma estándar cisplatino (40 mg/m<sup>2</sup> semanal), aunque carboplatino (semanal, AUC 2) puede sustituirlo en caso de estar contraindicado. Los mejores resultados se obtienen con esquemas que administran el tratamiento en un periodo ininterrumpido de 7 semanas. Las paradas o retrasos en el tratamiento se asocian a peores resultados oncológicos (16).

Los hallazgos clínicos y de imagen (RMN, TAC y PET) se utilizan para delimitar los volúmenes a tratar con RTE, que incluyen el tumor cervical, útero, parametrios, vagina y ganglios linfáticos pélvicos. En casos de riesgo, se tratarán los ganglios paraaórticos hasta los vasos renales. Las adenopatías metastásicas se tratan con una sobreimpresión sobre los ganglios afectados. Los volúmenes a tratar con BQT son los tejidos infiltrados en el momento del diagnóstico y el tumor presente tras la administración de RTE, así como los tejidos adyacentes. El empleo de aplicadores intracavitarios que canalizan el canal cervical y la cavidad uterina, aplicadores vaginales de la morfología adecuada a cada caso y, en determinados casos, agujas para su administración intersticial, permiten junto con las técnicas de imagen (RMN, TAC o ecografía transrectal), guiar la colocación y posicionar los aplicadores, con una adecuada conformación de la dosis a nuestro volumen de tratamiento, y minimizando la dosis en los órganos de riesgo adyacentes. Existen diferentes fraccionamientos de BQT que nos permiten conseguir dosis (EQD2) de 40 a 45 Gy, y así alcanzar totales entre RTE y BQT de 85 a 95 Gy (EQD2). La administración del tratamiento mediante radioterapia de intensidad modulada (IMRT) guiada por imagen permite optimizar la administración de la dosis a los volúmenes objetivo, minimizando la incertidumbre asociada al movimiento, ajustando así los márgenes y reduciendo la dosis en órganos en riesgo. Se ha evidenciado una menor tasa de EA con esta modalidad de tratamiento (17).

### Radioterapia en la recaída

La enfermedad multifocal o con afectación extensiva de la pared pélvica se considera incurable. La quimiorradioterapia (QT-RT) es el tratamiento de elección de las recidivas centrales de la pelvis en pacientes inicialmente tratadas con cirugía que no recibieron tratamiento RT previo. La enfermedad recidivante lateropélvica puede tratarse con una combinación de cirugía y radioterapia externa o QT-RT con BQT intersticial.

## TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD INICIAL

Alrededor del 45 % de las pacientes en nuestro medio se diagnostican en estadios precoces (IA, IB1 y IB2). Tras la ciru-



gía, la indicación de tratamiento adyuvante dependerá de la estratificación de riesgo establecido en la pieza quirúrgica:

- *Riesgo bajo*: ningún factor adverso considerado de riesgo.
- *Riesgo intermedio* (criterios de Sedlis): existencia de invasión linfovascular, invasión profunda de 1/3 estroma cervical o tumor > 4 cm. Suponen un incremento de riesgo de recurrencia (RR) o muerte del 30 % con cirugía sola.
- *Riesgo alto* (criterios de Peters): márgenes afectados, invasión parametrial o existencia de afectación ganglionar. Suponen con cirugía sola un RR del 40 % y un 50 % de riesgo de muerte.

Las pacientes con riesgo bajo no *precisan* tratamiento adyuvante. Para las pacientes estratificadas como de alto riesgo el tratamiento de QT-RT con *cisplatino*-5FU comparado con RT adyuvante reduce el RR (63 vs. 80 %; HR 2,01) y mejora la supervivencia global (SG) (71 vs. 81 %; HR 1,96), a costa de mielotoxicidad (18). Por ello, y a la vista de sus resultados en enfermedad localmente avanzada es razonable el empleo de la monoterapia con cisplatino (CDDP) concomitante con RT.

Sin embargo, en las pacientes con riesgo intermedio, el valor de la QT-RT está por clarificar. En un análisis retrospectivo del grupo americano GOG, que incluyó a casi 130 pacientes con dos o más factores de riesgo intermedio tratados con QT-RT basada en platino en comparación con RT, se aprecia mejora en el riesgo de recaída local (9 vs. 23 %,  $p$  0,049) y una tendencia hacia una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años (90 vs. 78 %; HR 2,82, IC 95 %: 0,99-8,02), sin mejorar la SG (19).

### Tratamiento sistémico en la enfermedad localmente avanzada

El CC localmente avanzado (CCLA) incluye un grupo muy heterogéneo de tumores con estadios FIGO muy dispares que abarcan desde IB3 a IVA de la FIGO 2018. Durante más de 20 años se ha considerado la QT-RT concurrente como tratamiento estándar en este escenario, pero en los últimos años se han comunicado avances que han modificado el tratamiento en este un grupo importante de pacientes. Cinco estudios aleatorizados y el metaanálisis de 15 estudios de la Cochrane de 2010, con 3458 pacientes, demuestran que QT-RT concomitante frente a RT sola aporta un incremento absoluto en SG a los 5 años del 6 % (HR 0,81) y una reducción absoluta en el RR del 8 % (HR 0,78) (20), a costa de incrementar la toxicidad hematológica y gastrointestinal.

La QT que se ha considerado estándar es CDDP 40 mg/m<sup>2</sup> (con un máximo total de 70 mg) durante 5-6 semanas coincidiendo con la RT externa. Este esquema ofrece eficacia si-

milar y menor toxicidad que las combinaciones CDDP-5FU o CDDP-gemcitabina. Carboplatino semanal a dosis AUC de 2 es la opción alternativa en casos no elegibles para CDDP. Cuando analizamos el beneficio en SG de QT-RT en relación con el estadio, se observa que es mayor en estadios I y II (10 %) frente al de estadios III-IVa (3 %). Por ello se han ensayado diferentes estrategias para mejorar estos resultados en los casos más avanzados.

### QT neoadyuvante seguida de cirugía frente a QT-RT

Dos grandes estudios aleatorizados, el ensayo hindú de Gupta (21) y el EORTC-55994 (22), exploraron la estrategia de QT neoadyuvante (QTNA) seguida de cirugía frente a QT-RT estándar, y ambos fracasaron en demostrar incremento en SG, siendo incluso peor la SLP con neoadyuvancia. Por lo tanto, QT-RT permanecería como el estándar. Sin embargo, en ciertas zonas de Europa, Asia y Sudamérica, donde el acceso a la RT puede ser limitado, la QTNA precirugía puede ser una opción adecuada. Existe evidencia también de que se ha mostrado eficaz en el manejo del CC durante el embarazo o en preservación de fertilidad, efectuando cirugía conservadora tras ella, pero seleccionando muy cuidadosamente a las candidatas.

### QT adyuvante tras QT-RT o RT

El potencial papel de la QT adyuvante tras QT-RT concurrente o RT radical ha sido estudiada en varios ensayos fase II y fases III con resultados contradictorios. En un ensayo fase III mexicano se incluyen 515 pacientes con estadios IIB-IVA, aleatorizados a CDDP-gemcitabina concurrente con RTE y BQT, seguido de 2 ciclos de CDDP-gemcitabina adyuvante, frente a QT-RT estándar con CDDP. Se demuestran mejoras significativas en SLP (74 frente 65 %,  $p$  = 0,029) y SG (HR 0,68, 95 % CI: 0,49-0,95,  $p$  = 0,022) a 3 años, a expensas de un aumento notable de la toxicidad en el brazo de QT adyuvante (23).

Sin embargo, en el ensayo fase III OUTBACK (ANZGOG 0902 / GOG0274) se aleatorizaron 919 pacientes, estadios IB2-IVA, a QT-RT estándar frente QT-RT seguida de QT adyuvante con 3 ciclos de carboplatino-paclitaxel. No se apreció beneficio ni en SG (71 % vs. 72 %, HR 0,90; IC 95 %, 0,70-1,17) ni en SLP a 5 años (61 % vs. 63 %; HR 0,86; IC 95 %, 0,69-1,07). Se produjeron además EA de grado  $\geq$  3 en el 81 frente al 62 %. No hubo diferencias entre subgrupos, excepto en pacientes < 60 años (vs.  $\geq$  60), que obtuvieron mejores SG y SLP con RT-QT + QTA (24).

En un metaanálisis de 2023 se incluyeron 15 ensayos (incluido OUTBACK), con 4041 pacientes. Las HR para SLP y SG fueron 0,81 (IC 95 %: 0,67-0,96) y 0,69 (IC 95 %: 0,51-0,93), respectivamente. Sin embargo, los análisis

de subgrupos mostraron que para ensayos aleatorizados o con tamaño muestral más grande ( $n > 100$ ), no había mejores SLP y SG. Además, la adyuvancia indujo mayor toxicidad hematológica ( $p < 0,05$ ) (25).

Finalmente, el ensayo RTOG 0724, presentado en ASCO 2024, también concluye que el uso de QT adyuvante tras QT-RT en pacientes con CC de alto riesgo (estadios IA2, IB o II) tras una histerectomía radical, no aporta beneficio ni en SLP ni en SG (26).

Por tanto, hasta la fecha la evidencia sugiere que la QT adyuvante tras QT-RT no ofrece un claro beneficio adicional en supervivencia y su empleo permanece controvertido.

### QT neoadyuvante o de inducción seguida de RT o QT-RT

Aunque algunos pequeños estudios parecían mostrar resultados prometedores, hasta la comunicación en ESMO 2023 del estudio INTERLACE la administración de QTNA o de inducción previa a RT o QT-RT no había demostrado claramente su beneficio. En este ensayo, se exploran 6 semanas de carboplatino AUC2 + paclitaxel seguido (1 semana después) de QT-RT concurrente con CDDP semanal frente a la QT-RT estándar. Se incluyeron 500 pacientes con CC estadios (FIGO 2008) IB1N+, y IB2 a IVa independiente del estado ganglionar. El 75 % eran estadio II, 15 % estadios III-IVa y un 60 % eran N-. A 5 años, la QTNA seguida de QT-RT muestra beneficio en sus objetivos coprimarios, con incremento significativo en la SLP de 73 % vs. 64 % (HR 0,65; IC 95 %: 0,46-0,91); y en la SG de 80 % vs. 72 % (HR 0,61; IC 95 %: 0,40-0,91). El control local en ambos brazos es muy similar (84 %), pero con QTNA se aprecia reducción de las recaídas a distancia (12 % vs. 20 %). Todo ello con un incremento manejable de mielo- y neurotoxicidad (27). Es un estudio importante, a tener en cuenta en ciertos casos, y especialmente en países donde la inmunoterapia no esté disponible o en áreas geográficas en las que un difícil acceso a la RT pudiera retrasar el inicio del tratamiento.

### Nuevos agentes en CCLA: inmunoterapia

La inmunoterapia (ICI) ya había demostrado eficacia en CC metastásico, recurrente o persistente (ver más adelante). Por ello se han diseñado varios ensayos clínicos en CCLA en combinación con QT-RT. En el fase III CALLA no se consigue demostrar beneficio en SLP o en SG al añadir durvalumab (anti-PD-L1) al tratamiento estándar con QT-RT concomitante con CDDP (20,4 frente a 20,3 meses) (28).

Es el KEYNOTE-A18 el primer ensayo clínico en el que se demuestra beneficio de la ICI en CCLA, lo que supone

un hito en el manejo de esta enfermedad. Se trata un fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se compara QT-RT estándar con CDDP frente a añadir pembrolizumab (anti-PD1) durante la QT-RT concurrente y posterior tratamiento adyuvante con 15 ciclos de pembrolizumab cada 6 semanas. Se aleatorizaron 1060 pacientes, 462 con estadios IB2-IIIB (N+) y 596 pacientes III-IVA, según FIGO 2014. Entre los criterios de estratificación se incluía el estadio III-IVA frente a IB2-IIIB N+. Los resultados iniciales mostraron beneficio en sus dos objetivos coprimarios, significativo en SLP con HR 0,70 (IC 95 %: 0,55-0,89,  $p = 0,0020$ ) y fuerte tendencia en SG con HR 0,73 (IC 95 %: 0,49-1,07), con SG a los 24 meses del 87,2 vs. 80,8 %, todo ello independiente de la expresión de PD-L1 (29). En la actualización de los resultados presentados en ESMO 2024, las tasas de SLP a los 36 meses continúan superiores en el grupo con pembrolizumab (69 vs. 57 %), con HR para progresión o muerte de 0,68 (IC 95 %: 0,56-0,80). La SG a los 36 meses fue también superior (82,6 vs. 74,8 %) con pembrolizumab, con una HR ya significativa (IC 0,67; 95 %: 0,50-0,90). Los EA de grado  $\geq 3$  fueron del 75 % en el grupo de pembrolizumab frente al 69 % en el estándar, sin diferencias en la calidad de vida entre ambas ramas. De interés resulta el análisis exploratorio por estadios, apreciándose en III-IVA y con pembrolizumab una tasa de eventos de SLP del 21 % vs. 31 % (HR 0,59; IC 95 %: 0,43-0,82). En IB2-IIIB, la HR para SLP fue de 0,91 (IC 95 %: 0,63, 1,31) (30).

Así pues, hasta 2023 el tratamiento estándar del CCLA era QT-RT concurrente. Pero los estudios INTERLACE con QTNA (o de inducción) en una población heterogénea, y especialmente el KEYNOTE A18 con pembrolizumab en una población de mal pronóstico, han revolucionado este escenario. Sus resultados positivos establecen ahora las dudas acerca de cómo encajar ambas aproximaciones (si procede) o cómo seleccionar una u otra según las diferentes poblaciones.

## TRATAMIENTO SISTÉMICO EN LA ENFERMEDAD AVANZADA, NO INMUNOTERAPIA

El riesgo de recurrencia del CC oscila entre el 16 y el 30 % en las primeras etapas y hasta un 70 % en el CCLA. La mayoría de las recaídas ocurren dentro de los 2 primeros años después del diagnóstico. Las pacientes con metástasis a distancia son raramente curables. En casos muy seleccionados se puede valorar el tratamiento local (31).

### Primera línea

Durante muchos años, la QT estándar para el tratamiento del CC avanzado fue CDDP en monoterapia (50 mg/m<sup>2</sup> i. v. cada 3 semanas), con tasas de respuestas (RO) bajas

(20 %) y SG cortas (6-8 meses). Los dobletes basados en CDDP con topotecán o paclitaxel mostraron mayores RO y SLP en comparación con la monoterapia. En 2004, en un estudio fase III, el doblete CDDP 50 mg/m<sup>2</sup> y paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> se comparó con CDDP. Las RO fueron de 36 % *versus* 19 % ( $p = 0,002$ ) y la SLP fue 4,8 *versus* 2,8 meses, a favor del doblete ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en SG (8,8 frente 9,7 meses) (32). En 2005, se comparó en otro ensayo fase III CDDP en monoterapia *versus* CDDP más topotecán (0,75 mg/m<sup>2</sup> días 1-3 cada 3 semanas). El doblete mostró de nuevo mejores resultados, con SG 9,4 *versus* 6,5 meses ( $p = 0,017$ ), SLP de 4,6 *versus* 2,9 meses ( $p = 0,014$ ) y tasas de RO de 27 % *versus* 13 %. Fue el primer estudio que demostró un incremento de la supervivencia de una combinación frente a la monoterapia de CDDP en CC avanzado (33). En ambos estudios se observó que la tasa de RO era inferior en las pacientes que habían recibido previamente tratamiento con QT-RT. Retrospectivamente se identificaron 5 factores que predecían una respuesta deficiente para las combinaciones basadas en CDDP: PS-ECOG > 0, presencia de enfermedad pélvica, QT (basada en platino)-RT previa, etnia afroamericana e intervalo desde diagnóstico a primera recurrencia menor de 1 año (34).

Posteriormente, un gran ensayo fase III (GOG-204), comparó 4 regímenes basados en CDDP, con paclitaxel, topotecán, gemcitabina o vinorelbina. Ninguna combinación se mostró superior a CDDP-paclitaxel en SG. Sin embargo, la tendencia en RO (29 %), SLP (5,8 meses) y SG (12,8 meses) favoreció a esta combinación, que permaneció como régimen estándar por eficacia y perfil de toxicidad (35).

El factor de crecimiento endotelial vascular promueve la angiogénesis, mediador de la progresión de la enfermedad en el CC. Se había observado que el antiangiogénico bevacizumab (BEV) tenía actividad como agente único en la enfermedad avanzada previamente tratada. En un ensayo fase III, GOG 240, con diseño factorial 2 x 2, se estudió si añadir BEV a la QT incrementaba la SG. Se incluyeron pacientes con estadio IVB o enfermedad recurrente/persistente, PS 0-1, y enfermedad medible. Se randomizaron a CDDP (50 mg/m<sup>2</sup>) con paclitaxel (135 o 175 mg/m<sup>2</sup>) *versus* topotecán (0,75 mg/m<sup>2</sup> días 1-3) con paclitaxel (135 o 175 mg/m<sup>2</sup>), y con o sin BEV (15 mg/kg), cada 3 semanas. Añadir BEV a la QT se asoció con mejores SG (16,8 *versus* 13,3 meses; HR 0,765; IC 95 %: 0,62-0,95;  $p = 0,0068$ ) y RO (48 % frente a 36 %,  $p = 0,008$ ). Con BEV se mostró también mayor incidencia de hipertensión  $\geq$  grado 2 (25 % frente a 2 %), eventos tromboembólicos  $\geq$  grado 3 (8 % frente a 1 %) y fistulas gastrointestinales  $\geq$  grado 3 (3 % frente a 0 %) (36).

De este modo, la combinación CDDP-paclitaxel-bevacizumab se consideró como el nuevo estándar, en ausencia de contraindicación para BEV. En 2015, en un ensayo fase III

de no inferioridad se compararon CDDP-paclitaxel cada 3 semanas *versus* carboplatino AUC5 y paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, en pacientes con CC avanzado que habían recibido una o ninguna línea de tratamiento con platino. Carboplatino-paclitaxel no fue inferior a CDDP-paclitaxel. No obstante, en un análisis *post-hoc*, entre quienes no habían recibido CDDP previamente, la SG fue menor con carboplatino (13 *versus* 23,2 meses (HR 1,571) (37). En 2020, se publicaron los resultados del ensayo fase II CECILIA, que incluyó 150 pacientes a recibir carboplatino AUC 5, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> y bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas. El mantenimiento con BEV posterior estaba permitido. Se excluyeron pacientes con afectación de vejiga o recto, antecedente de fístula o perforación gastrointestinal o resección intestinal o QT-RT reciente. El objetivo era determinar la incidencia de perforaciones o fístulas. El 11,3 % de las pacientes presentaron uno o más eventos de fístula: perforación/fístula gastrointestinal en 4,7 % (1,9-9,4 %), fístula gastrointestinal-vaginal en 4,0 % (1,5-8,5 %) y genitourinaria en 4,7 % (1,9-9,4 %). Esta incidencia fue similar a lo observado en el GOG-240 (38).

### Líneas posteriores

Antes de la llegada de los nuevos agentes dirigidos y de la ICI, en las pacientes que progresaban a una primera línea, se valoraron diferentes agentes citotóxicos, como vinorelbina, topotecán, gemcitabina o nab-paclitaxel, entre otros. Las tasas de RO respuesta eran muy bajas y su duración muy corta.

Tisotumab vedotin (TV) es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido al factor tisular. En un ensayo fase II se incluyeron pacientes con CC avanzado en progresión durante o después del doblete de platino con BEV. Recibieron 2,0 mg/kg (hasta un máximo de 200 mg) de TV intravenoso cada 3 semanas. La tasa de RO fue del 24 % (IC 95 %: 16-33). Los EA más comunes fueron alopecia (38 %), epistaxis (30 %), náuseas (27 %) y astenia (26 %) (39). Recientemente se han publicado los resultados del ensayo fase III que compara TV frente a QT elegida por el investigador (topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán, pemetrexed). Se incluyeron pacientes con progresión durante o después del tratamiento con QT estándar +/- BEV +/- anti-PD-L1. El grupo de TV presentó una reducción del 30 % en el riesgo de muerte (HR 0,70; 95 % CI: 0,54-0,89;  $p = 0,0038$ ). La SG fue de 11,5 (95 % CI: 9,8-14,9) frente a 9,5 meses (95 % CI: 7,9-10,7). Las RO fueron de 17,8 % *versus* 5,2 % (40).

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra el factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). En el estudio fase II Destiny-PanTumor02, se evaluó T-DXd (5,4 mg/kg iv cada

3 semanas) en enfermedad avanzada o metastásica con expresión de HER2 en siete cohortes de tumores, incluido CC previamente tratado. En esta cohorte ( $n = 40$ ), la tasa de RO fue del 50 % en todas las pacientes (75 % en 3+). El mayor beneficio se observó con IHC +3, con SLP de 11,9 meses (IC 95 %: 8,2-13,0) y SG de 21,1 meses (IC 95 %: 15,3-29,6). Los EA más comunes fueron náuseas (64 %), astenia (44 %), diarrea (32 %), anemia (31 %) y enfermedad pulmonar intersticial /neumonitis (11 %) (41).

## TRATAMIENTO SISTÉMICO EN LA ENFERMEDAD AVANZADA, INMUNOTERAPIA

En los últimos 10-15 años la inmunoterapia (ICI) ha supuesto un cambio de paradigma en el manejo del tratamiento sistémico del cáncer en general, incluyendo el CC. Su carcinogénesis depende en gran medida de la infección por HPV, lo que supone una elevada inmunogenicidad y justifica el desarrollo de estos fármacos. Además, la presencia de determinados biomarcadores predictores de respuesta, como la expresión de PD-L1, nos ha permitido seleccionar a aquellas pacientes que se van a beneficiar en mayor grado (42). A continuación, abordaremos una breve aproximación a sus resultados en CC, tema que será tratado más profundamente en otra revisión de esta monografía.

### Segunda línea

*Pembrolizumab* en monoterapia (200 mg iv cada 3 semanas) es la opción terapéutica aprobada por la FDA para aquellas pacientes que progresan a primera línea con QT y presentan en tejido tumoral expresión de PD-L1 por CPS  $\geq 1$ . También se ha aprobado en EE. UU. en pacientes que muestran inestabilidad de microsatélites o alta tasa mutacional en el tumor (TMB-H). En el ensayo fase II KEYNOTE 158 (43), las tasas de RO son del 15 % y la SG de 11 meses, en población pretratada y PD-L1+.

*Cemiplimab* es otro anticuerpo monoclonal, anti -D1, estudiado en este escenario. En el ensayo fase III EMPOWER se evaluó en monoterapia tras fallo a tratamiento con platino, frente a QT a elección del investigador. Se mostró superioridad significativa en SG, 12 frente a 8 meses, HR 0,69 (IC 95 %: 0,56-0,84;  $p < 0,001$ ), independientemente del estado de PD-L1 (44).

*Nivolumab*, en el ensayo fase I-II CHECKMATE 358, con una cohorte de pacientes de CC. Un grupo recibió nivolumab iv, otro nivolumab más ipilimumab, y otro nivolumab más ipilimumab durante 4 ciclos seguido de nivolumab. El análisis de las 19 pacientes tratadas con nivolumab en monoterapia mostró una tasa RO del 26,3 % y una SG

a 12 meses del 77,5 % (45). Por contra, en el ensayo fase II NRG-GY002, nivolumab mostró baja actividad antitumoral en 25 pacientes, sin RO y con SG a los 6 meses del 78,4 % (46).

### Primera línea

*Pembrolizumab*. Los prometedores resultados mencionados anteriormente en segunda línea, favorecieron su incorporación a la primera línea. En el ensayo clínico fase III KEYNOTE 826 se analiza la eficacia de pembrolizumab combinado con QT, con (63 %) o sin (37 %) bevacizumab (BEV), en paciente ( $n = 617$ ) con CC recurrente o metastásico sin tratamiento previo y estratificados por estado de PD-L1 y uso o no de BEV. El PD-L1 por CPS fue 0 en 69 pacientes,  $\geq 1$  en 548 y CPS  $\geq 10$  en 317. El análisis de resultados mostró aumento de SLP y de SG para el grupo con pembrolizumab frente a placebo, con SLP de 10,4 vs. 8,2 meses (HR 0,77;  $p < 0,001$ ) y SG a 24 meses del 53 % vs. 41,7 % respectivamente (HR 0,64,  $p < 0,001$ ). La tasa de RO fue también significativamente mayor (68,1 % vs. 50,2 %). El beneficio se observó independientemente del uso o no de BEV. En el pequeño subgrupo de pacientes CPS  $< 1$  (11,2 %) apenas se mostró eficacia, con HR cercanas a 1 en SLP y en SG (47). En los resultados finales del estudio, presentados en ASCO 2023, con seguimiento de 39 meses, añadir pembrolizumab continuaba mostrando mejores resultados en pacientes con CPS  $\geq 1$ , con SG de 28,6 vs. 16,5 y SLP de 10,5 vs. 8,2 meses (48). Estos resultados han hecho que sea ya una realidad entre las opciones de tratamiento de primera línea para estas pacientes.

*Atezolizumab*. El ensayo clínico fase III BEATcc, también en pacientes con CC recurrente o avanzado, comparaba QT con o sin BEV frente a un grupo con similar esquema de tratamiento al que se le añadía el anti PD-L1 atezolizumab. Los resultados para SLP mostraron medianas de 13,7 frente a 10,4 meses, a favor del brazo con atezolizumab (HR 0,62; 95 % CI: 0,49-0,78,  $p < 0,0001$ ), con SG medianas de 32,1 versus 22,8 meses (HR 0,68; 95 % CI 0,52-0,88,  $p = 0,0046$ ) (49). Estos resultados refuerzan la evidencia del uso de inmunoterapia en este escenario.

## FUTURO

En el año 2020 la Organización Mundial de la Salud publicó una estrategia para la eliminación del CC, considerándolo como un problema global de salud pública, mediante la consecución de 3 objetivos por todos países para el año 2030, abarcando los diferentes escenarios de la enfermedad: a) vacunación contra el HPV en el 90 % de niñas menores de 15 años; b) cribado del 70 % de las mujeres entre 35-45 años con test de detección del HPV;



y c) tratamiento del 90 % de pacientes con lesiones precancerosas y del 90 % de pacientes con carcinoma invasivo (50). Como ya hemos visto en los apartados previos, en las áreas de prevención primaria y secundaria ya disponemos de herramientas eficaces en sus objetivos, por lo que el reto en este sentido es lograr su implementación en los diferentes sistemas de salud y en países menos desarrollados, que presentan las mayores incidencia y prevalencia de esta enfermedad.

Desde el punto de vista del tratamiento de la enfermedad, a pesar de todas las mejoras señaladas en la presente revisión, permanecen varias cuestiones por responder, especialmente respecto a la ICI: ¿cuál es el mejor momento para su uso (neoadyuvante, adyuvante o metastásico)?; ¿cuál es la mejor pauta, monoterapia o enfoques combinados?; ¿cuál es el mejor tratamiento para los tumores PD-L1-?; ¿podría ser interesante una combinación de inhibidores de PD1/PD-L1 con QT u otros inhibidores de puntos de control como CTLA-4, LAG3 o TIGIT?; ¿cuál es el tratamiento más adecuado del subtipo histológico adenocarcinoma, con menor expresión de PD-L1?; ¿cuál será el impacto de estos fármacos en pacientes con enfermedad localmente avanzada?; ¿y cuál sería el impacto de la ICI en estadios más tempranos, incluso en escenario preinvasivo, puesto que tal vez podrían eliminarse las células malignas evitando la progresión a cáncer invasivo?

Además de las cuestiones anteriores, y precisamente por ellas, en el área de tratamiento los esfuerzos se centran principalmente en las nuevas terapias inmunológicas. Algunas de ellas están en desarrollo para diferentes tipos de tumores sólidos y hematológicos, como por ejemplo los CAR-T, terapia celular adoptiva con linfocitos T quiméricos, obtenidos del paciente, pero modificados en su receptor para detectar las células tumorales, en desarrollo en algunos tumores sólido de origen vírico (51). De forma más específica en CC, por una parte existen ensayos con nuevos fármacos en línea con los ya disponibles en la práctica clínica, buscando mejorar los resultados actuales: nuevos inmunoterápicos, algunos que producen un bloqueo dual sobre diferentes proteínas del sistema inmune (PD/PD-L1, CTLA-4, TIGIT, INF-g...) o nuevas combinaciones entre ellos; nuevos fármacos conjugados (ADC) y, de forma más minoritaria, terapias antiangiogénicas (52).

Por otra parte y como aproximación más innovadora, se están ensayando diferentes tipos de terapia celular y vacunas terapéuticas, que buscan inducir una respuesta específica de las células T contra los epítomos E6/E7 del VPH (presentados por células tumorales/displásicas), utilizando diferentes tipos de mecanismos: inyección de células presentadoras de antígenos, autólogas mediante la incorporación de ARNm o fabricadas con epítomos inmunogénicos del VHP16 [NCT05357898, NCT04084951]; vacuna in-

tramuscular de ADN que codifica proteínas E6 y E7 virales y una proteína proinflamatoria, en combinación con atezolizumab [NCT04405349]; administración de TIL (linfocitos infiltrantes de tumores, autólogos) [NCT05475847]; o una vacuna diseñada a partir de glóbulos rojos fabricados con epítomos inmunogénicos del VPH16 [NCT04892043] (53,54). Este podría ser probablemente un mejor enfoque, evitando la toxicidad de la ICI. En ASCO de 2023 ya se comunicaron resultados de la vacuna TG4001, dirigida contra el VPH, en fase de investigación para tratar tumores asociados al virus en combinación con ICI (55).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229-63.
2. Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM. Las cifras del cáncer en España. Madrid: SEOM; 2024.
3. Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford GM. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *Lancet* 2024;404(10451):435-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01097-3
4. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019;393(10167):169-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X
5. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7
6. Weiderpass E, Labrèche F. Malignant tumors of the female reproductive system. *Saf Health Work* 2012;3(3):166-80. DOI: 10.5491/SHAW.2012.3.3.166
7. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn L-C. 2020 WHO classification of female genital tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021;81(10):1145-53. DOI: 10.1055/a-1545-4279
8. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC): a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am J Surg Pathol* 2018;42(2):214-26. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000986
9. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155(Suppl 1):28-44. DOI: 10.1002/ijgo.13865
10. Cibula D, Dostalek L, Hillemanns P, Scambia G, Jarkovsky J, Persson J, et al. Completion of radical hysterectomy does not improve survival of patients with cervical cancer and intraoperatively detected lymph node involvement: ABRAX international retrospective cohort study. *Eur J Cancer* 2021;43(3):88-100. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.10.037
11. Dunder P, Cibula D, Nemejcova K, Tichá I, Bárto M, Jaksa R. Pathologic Protocols for Sentinel Lymph Nodes Ultrastaging in Cervical Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144:1111-20. DOI: 10.5858/arpa.2019-0249-RA
12. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, López A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(20):1895-904. DOI: 10.1056/NEJMoa1806395
13. Cibula D, Raspollini MR, Plaschamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(5):649-66. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004429

14. Smith ES, Moon AS, O'Hanlon R, Leitao MM, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, et al. Radical Trachelectomy for the Treatment of Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2020;136(3):533-42. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003952
15. Mahmoud O, Kilic S, Khan AJ, Beriwal S, Small Jr W. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option-theories and applications. *Ann Transl Med* 2017;5(10):207. DOI: 10.21037/atm.2017.03.102
16. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova, D, Meder H, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology/ European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(4):641-55. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001216
17. Lin Y, Chen K, Lu Z, Zhao L, Tao Y, Ouyang Y, et al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol* 2018;13(1):177. DOI: 10.1186/s13014-018-1126-7
18. Peters III WA, Liu PY, Barret II RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared with Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606
19. Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, Suzuki O, Yoshioka Y, Sasano T, et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IB2 cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23 (3):567. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31828703fd
20. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMA). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD008285.
21. Gupta S, Mashewari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Chopra SS, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients with Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1548-55. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9985
22. Kenter GG, Greggi S, Vergote I, Katsaros D, Kobierski J, van Doorn H, et al. Randomized Phase III Study Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Chemoradiation in Stage IB2-IIB Cervical Cancer: EORTC-55994. *J Clin Oncol* 2023;41(32):5035-43. DOI: 10.1200/JCO.22.02852
23. Dueñas A, Zarbá J, Patel F, Alcedo C, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1678-85. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9663
24. Mileshkin LR, Moore KN, Barnes E, GebSKI V, Narayan K, King MY, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(5):468-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00147-X
25. Ma X, Fang J, Zhang L, Huang Y, Shen H, Ma X, et al. Efficacy and safety of adjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol / Hematol* 2023;184:103953. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.103953
26. Jhingran A, Gray HJ, Moughan J, Weidhaas J, Hirschey R, Salhepour M, et al. Adjuvant chemotherapy following concurrent chemoradiation (CRT) in patients with high-risk early-stage cervical carcinoma following radical hysterectomy: Results of NRG oncology/RTOG 0724/GOG-0724. *J Clin Oncol* 2024;42(s16):abstr 5504. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.5504
27. McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, Diez P, Farrelly L, Kent C, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/S1470-6736(24)01438-7
28. Monk BJ, Toita T, Wu X, Vázquez Limón JC, Tarnawski R, Mandai M, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(12):1334-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00479-5
29. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk, locally advanced cervical cancer: The randomized, double-blind, phase 3 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study). *ESMO Congress 2023, LBA38*. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.032
30. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2024;403(10434):1341-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9
31. Manso L, Ramchandani-Vaswani A, Romero I, Sánchez-Lorenzo L, Bermejo-Pérez MJ, Estévez-García P, et al. SEOM-GEICO Clinical Guidelines on cervical cancer 2023. *Clin Transl Oncol* 2024;26(11):2771-82. DOI: 10.1007/s12094-024-03604-3
32. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3113-9. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.170
33. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4626-33. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.021
34. Moore DH, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2010;116(1):44-9. DOI: 10.1016/j.jgygno.2009.09.006
35. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649-55. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.8909
36. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748
37. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33(19):2129-35. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4391
38. Redondo A, Colombo N, McCormack M, Dreosti L, Nogueira-Rodrigues A, Scambia G, et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2020;159(1):142-9. DOI: 10.1016/j.jgygno.2020.07.026
39. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, Gonzalez-Martin A, Randall L, Cibula D, et al. Efficacy and safety of tisetumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(5):609-19. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00056-5
40. Vergote I, González Martín A, Fujiwara K, Kalbacher E, Bagameri A, Ghamande S, et al. InnovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisetumab vedotin vs. investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer. *Annals of Oncology* 2023;34(S2):S1254-S1335. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.029

41. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(1):47-58. DOI: 10.1200/JCO.23.02005
42. Mezache L, Panizza B, Nyinawabera A, Nuovo GJ. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol* 2015;28(12):1594-602. DOI: 10.1038/modpathol.2015.108
43. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019;37(17):1470-8. DOI: 10.1200/JCO.18.01265
44. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):544-55. DOI: 10.1056/NEJMoa2112187
45. Oaknin A, Moore K, Meyer T, López-Picazo Gonzalez J, Devriese LA, Amin A, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1-2, open-label, multicohort trial. *Lancet Oncol* 2024;25(5):588-602. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00088-3
46. Santin AD, Deng W, Frumovitz M, Buza N, Bellone S, Huh W, et al. Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002). *Gynecol Oncol* 2020;157(1):161-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.12.034
47. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Cáceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021;385(20):1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2112435
48. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Cáceres MV, Hasegawa K, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 2023;41(36):5505-11. DOI: 10.1200/JCO.23.00914
49. Oaknin A, Gladieff L, Martinez-Garcia J, Villacampa G, Takekuma M, De Giorgi U, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2024;403(10421):31-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02405-4
50. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020.
51. Nguyen R, Doubrovina E, Mousset CM, Jion BY, Okada R, Zhang X, et al. Cooperative Armoring of CAR and TCR T Cells by T Cell-Restricted IL15 and IL21 Universally Enhances Solid Tumor Efficacy. *Clin Cancer Res* 2024;30(8):1555-66. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1872
52. Giudice E, Mirza MR, Lorusso D. Advances in the Management of Recurrent Cervical Cancer: State of the Art and Future Perspectives. *Curr Oncol Rep* 2023;25:1307-26. DOI: 10.1007/s11912-023-01463-9
53. Official website of the United States Government, octubre 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov>
54. Burmeister CA, Khan SF, Schafer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, et al. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res* 2022;13:200238. DOI: 10.1016/j.tvr.2022.200238
55. Le Torneau L. Immunogenicity and clinical activity of tipapkinogen sovavicev (TG4001), an HPV-16 cancer vaccine: A randomized phase 2 study in advanced anogenital cancers. *J Clin Oncol* 2023;41. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.2630

# Inmunoterapia: un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de cérvix

*Immunotherapy. A paradigm shift in the treatment of cervical cancer*

Luisa Sánchez-Lorenzo<sup>1</sup>, Ligia Montero<sup>2</sup>, Alejandro Gallego<sup>1</sup>, Ángel Vizcay<sup>2</sup>, Antonio González-Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica. Cancer Center. Clínica Universidad de Navarra. Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Oncología Médica. Cancer Center. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

## Resumen

El cáncer de cérvix sigue siendo un importante problema para las mujeres en todo el mundo, a pesar de ser en gran medida prevenible mediante la vacunación y los programas regulares de cribado. En estadios avanzados, la enfermedad se asocia con un pronóstico desfavorable y, durante décadas, las opciones de tratamiento han ofrecido mejoras limitadas, con una tasa de supervivencia global que rara vez superaba los 17 meses. Recientemente, sin embargo, los ensayos clínicos que evaluaron el papel de los inhibidores de puntos de control inmunitarios — tanto como monoterapia como en combinación con quimioterapia — han transformado el panorama terapéutico, logrando resultados sin precedentes. Dado que la inmunoterapia ha redefinido el estándar de atención para el cáncer de cuello uterino metastásico, recurrente y persistente, esta revisión tiene como objetivo proporcionar un análisis exhaustivo de las opciones terapéuticas actuales y señalar áreas clave para futuras investigaciones.

### Palabras clave:

Cáncer de cérvix.  
Inmunoterapia.  
Terapia sistémica.  
Terapia dirigida.  
Quimioterapia.

## Abstract

Cervical cancer remains a major health burden for women worldwide, despite being largely preventable through vaccination and regular screening. In advanced stages, the disease is associated with a poor prognosis, and for decades, treatment approaches brought limited improvements, with an overall survival rate of no more than 17 months. Recently, clinical trials evaluating immune checkpoint inhibitors—both as monotherapies and in combination with chemotherapy—have transformed the therapeutic landscape, yielding unprecedented outcomes. As immunotherapy has redefined the standard of care for metastatic, recurrent, and persistent cervical cancer, this review aims to provide an in-depth analysis of current therapeutic options and pinpointing key areas for future research.

### Keywords:

Cervical cancer.  
Immunotherapy.  
Systemic therapy.  
Targeted therapy.  
Chemotherapy.

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

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

Sánchez-Lorenzo L, Montero L, Gallego A, Vizcay Á, González-Martín A. Inmunoterapia: un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de cérvix. Rev Cáncer 2024;38(5):198-207

DOI: 10.20960/revcancer.00095

### Correspondencia:

Luisa Sánchez-Lorenzo. Departamento de Oncología Médica. Cancer Center. Clínica Universidad de Navarra. C/ Del Marquesado de Sta. Marta, 1. 28027 Madrid  
e-mail: lsanchezl@unav.es



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix (CC) es la cuarta neoplasia más común entre las mujeres a nivel mundial, con aproximadamente 661 021 casos nuevos y 348 189 muertes estimadas en 2022. Alrededor del 80-90 % de estos diagnósticos y fallecimientos ocurren en países de ingresos bajos y medios, como América Central y del Sur, el Caribe, África subsahariana y el sur de Asia, donde la tasa de mortalidad es 18 veces mayor en comparación con los países más ricos (1).

Las pacientes con CC localmente avanzado generalmente son tratadas con una combinación de quimiorradioterapia (CRT) y braquiterapia, ya que ambos demostraron mejorar la supervivencia global (SG) en comparación con el tratamiento con radioterapia externa exclusivamente (2-4). Sin embargo, las tasas de supervivencia a largo plazo permanecen en aproximadamente un 50 % para las pacientes con enfermedad en estadio FIGO IIIA-C1 (4-6) y son aún peores para aquellas con estadio IIIC2 por afectación de los ganglios linfáticos paraaórticos (6,7). Para las pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica, el tratamiento estándar previo con quimioterapia combinada y bevacizumab resultaba en una supervivencia media de 17 meses, aproximadamente (8). Hasta hace poco, los beneficios de las terapias sistémicas de segunda línea eran limitados.

La inmunoterapia es una opción emergente respaldada por numerosos estudios. En primer lugar, la infección crónica por el virus del papiloma humano (VPH) es la causa de casi todos los casos de CC, siendo los serotipos 16 y 18 responsables de aproximadamente el 70 % de los casos de CC (9,10). La integración de las oncoproteínas virales E6 y E7 del VPH en el genoma celular permite su expresión no regulada, creando un entorno propicio para más mutaciones genéticas relacionadas con la supervivencia de las células tumorales y la evasión inmunológica. Esta supresión del sistema inmunológico es un paso clave en el desarrollo del CC.

Por su origen relacionado con el VPH, el CC muestra una elevada infiltración de linfocitos. La presencia o ausencia de células inmunitarias infiltrantes en el tumor tiene un valor pronóstico en el CC. En particular, la presencia aumentada de linfocitos T CD8+ se ha relacionado con una mayor supervivencia y mejores resultados de eficacia frente a la terapia estándar en pacientes con CC. A pesar de esta infiltración de células T, el crecimiento tumoral puede persistir, ya que las células cancerosas infectadas por VPH pueden modular el microambiente inmune para crear un estado protumorigénico de supresión y evasión inmunológica, a través de diversos mecanismos (11-14).

El ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1), es un biomarcador de infección cervical por VPH, sobreexpresado y detectable mediante inmunohistoquímica. Específicamente, PD-L1 se expresa en células involucradas en la respuesta inmune, en particular en linfocitos T activados, linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, algunas células epiteliales y células presentadoras de antígenos, especialmente bajo condiciones inflamatorias. Además, PD-L1 es expresado por las células tumorales como un mecanismo inmune adaptativo, para escapar de las respuestas antitumorales, transmitiendo una señal supresora a los linfocitos T y provocando una disminución de la respuesta inmune tras su unión con los receptores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) o B7.1. En un reciente estudio, la tasa de positividad para PD-L1 en el CC de células escamosas (SCC) fue del 91 %, en el adenocarcinoma de tipo usual fue del 60 %, mientras que el adenocarcinoma de células en anillo de sello tuvo la positividad más baja, un 50 %. Cabe destacar que el carcinoma tipo "glassy", el adenocarcinoma mesonefrico y el carcinoma invasivo mucosecretor mostraron tasas de positividad para PD-L1 del 100 %, aunque el tamaño de la muestra en estos subtipos fue reducido (15). La importancia pronóstica de PD-L1 sigue siendo controvertida; sin embargo, el estudio de Heeren y cols. reveló que no solo la expresión, sino también el patrón de expresión, podría tener un impacto relevante en el pronóstico (16).

La carga mutacional tumoral (TMB), que mide el número total de mutaciones somáticas no sinónimas por área codificante del genoma tumoral, se ha posicionado como un biomarcador en tumores avanzados (17-19). Estudios anteriores han identificado una prevalencia del 15-16 % de TMB elevado en CC avanzado, generalmente definido como  $\geq 10$  mutaciones/Mb (20,21). En el estudio multicohorte KEYNOTE-158, que incluyó pacientes con CC, aquellos con un TMB de  $\geq 175$  mutaciones/exoma (equivalente a  $\geq 10$  mutaciones/Mb según FoundationOne® CDx) fueron identificados como un posible subgrupo con una respuesta tumoral robusta a pembrolizumab (20,22). En el estudio de Ota et al, se describió que los CC con TMB elevado por su alto número de mutaciones y perfiles genéticos complejos, pueden ser más agresivos y resistentes a las terapias no inmunológicas actuales, conduciendo a una menor SG (23). Sin embargo, las discrepancias entre estudios han dado lugar a diversas teorías e interpretaciones sobre el valor pronóstico TMB, que podrían estar relacionadas con variaciones en los regímenes de tratamiento, los métodos utilizados para medir el TMB y los umbrales empleados para categorizarlo como alto o bajo.

Finalmente, en el tratamiento del CC localmente avanzado, la radioterapia no solo incrementa la generación y presentación de antígenos, sino que también potencia la activación de células T y dendríticas, y eleva los niveles de citocinas proinflamatorias (23).

En esta revisión, nos centraremos en los datos más relevantes publicados o presentados sobre ensayos clínicos que exploran la inmunoterapia en el CC, especialmente los inhibidores de puntos de control, en diferentes contextos de la enfermedad, desde localmente avanzado hasta persistente, recurrente o metastásico, tanto en tratamientos de primera línea como en segunda y posteriores, y son expuestos en el orden cronológico en que han sido desarrollados

## CÁNCER DE CÉRVIX METASTÁSICO EN SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES

El tratamiento del CC tras progresión a primera línea de tratamiento, en pacientes que mantenían buen estado general, se basaba en varios ensayos de fase II que mostraron cierta eficacia de la monoquimioterapia, aunque con tasas de respuesta muy modestas. Es destacable que cemiplimab fue el primer tratamiento en demostrar un incremento significativo en la SG tras la progresión a la primera línea de tratamiento (24).

Actualmente, considerando los resultados que se expondrán más adelante del KEYNOTE A-18 y del KEYNOTE-826, será necesario valorar si las pacientes con CC han recibido tratamiento previo con inmunoterapia al evaluar las alternativas terapéuticas disponibles.

### Inmunoterapia en monoterapia

Los primeros resultados de la inmunoterapia en pacientes con CC recurrente o metastásico que habían progresado a una primera línea los tenemos de un estudio fase Ib, el KEYNOTE-028. En este estudio, se incluyeron 24 pacientes con CC recurrente o metastásico PD-L1+ previamente tratadas (63 % con  $\geq 2$  líneas) que recibieron pembrolizumab. Se observó una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 17 %, con una duración media de 5,4 meses y una mediana de SG de 11 meses (25). Posteriormente, se publicó el estudio fase II KEYNOTE-158, que incluyó 98 pacientes con CC tratadas con al menos una línea previa de quimioterapia, de las cuales un 79 % expresaban PD-L1. Todas recibieron tratamiento con pembrolizumab trisemanal a dosis de 200 mg, con una TRO del 14,3 % en las pacientes PD-L1+, con un 91 % de ellas obteniendo una duración de respuesta  $\geq 6$  meses (26). Estos resultados llevaron a la aprobación de pembrolizumab por la FDA en el año 2018 para pacientes con CC PD-L1+ que habían progresado tras una línea de quimioterapia previa.

El estudio fase 3 EMPOWER-Cervical-1/GOG-3061/ENGOT-cx9 randomizó a pacientes con CC recurrente

o metastásico que habían progresado después de al menos una línea previa de quimioterapia con platino (con o sin bevacizumab) y no habían recibido previamente tratamiento con inmunoterapia. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir cemiplimab, un anti-PD-L1, o monoquimioterapia (pemetrexed, gemcitabina, topotecán, irinotecán o vinorelbina), con independencia del estado de PD-L1. El objetivo principal fue la SG, analizada de manera jerárquica primero en pacientes con SCC y luego en la población por intención de tratar (ITT) (24).

En pacientes con SCC, la mediana de SG fue significativamente mayor con cemiplimab (10,9 vs. 8,8 meses; HR 0,69; IC 95 %, 0,56-0,85;  $p = 0,0023$ ), así como en la población por ITT (11,7 vs. 8,5 meses; HR, 0,65; IC 95 %, 0,54-0,79;  $p < 0,001$ ). Además, se realizó un análisis exploratorio de la SG según el estado de PD-L1. Cemiplimab aumentó la SG frente a la quimioterapia en pacientes, tanto con PD-L1  $\geq 1$  % (HR 0,61; IC 95 %, 0,45 a 0,83), como con PD-L1  $< 1$  % (HR 0,65; IC 95 %, 0,42-0,98). A finales del año 2022, la EMA aprobó cemiplimab para el tratamiento de pacientes con CC recurrente o metastásico, independientemente del estado de PD-L1, tras la progresión a un tratamiento de quimioterapia basada en platino (24).

### Combinaciones de inmunoterapia

Como en otros tumores, lo siguiente que se ha explorado es si la combinación de diferentes inmunoterapias podría aumentar la efectividad. En el estudio fase I/II CheckMate-358, se evaluó inicialmente el papel de nivolumab 240 mg bisemanal en pacientes con CC, con hasta dos terapias sistémicas previas, mostrando una TRO del 26,3 %, independientemente del estado de PD-L1, y una mediana de SG de 21,9 meses. La segunda parte de este mismo estudio evaluó la combinación de ipilimumab + nivolumab a dos dosis diferentes: nivolumab 3 mg/kg bisemanal + ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg x 4 ciclos cada 3 semanas seguido de nivolumab 240 mg bisemanal, en la misma población. Los resultados de las primeras 90 pacientes incluidas destacaron por un beneficio significativo en ambos brazos de tratamiento, siendo más notable en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad recurrente o metastásica. Se observó una TRO del 31 % y del 40 %, respectivamente, con 8 pacientes mostrando respuesta completa (RC), independientemente de la expresión de PD-L1. La mediana de duración de la respuesta en las pacientes sin tratamiento previo todavía no había sido alcanzada, con un perfil de efectos adversos manejable y acorde a lo previamente reportado para la combinación (27).

Sin embargo, la combinación de atezolizumab y tiragolumab, un anticuerpo anti-TIGIT que bloquea este punto de control inmunitario y suprime la actividad de los linfocitos T mediante varios mecanismos, no mostró un beneficio clínico significativo en el estudio de fase II SKYCRAPER-04. En la población por ITT, con un total de 171 pacientes, la TRO fue del 19,0 % en las pacientes que recibieron la combinación, comparado con el 15,6 % en aquellas que recibieron atezolizumab en monoterapia (28). Por otro lado, esta misma combinación fue evaluada en el estudio fase II Advantig-202, que investigaba la eficacia y seguridad de tislelizumab ± ociperlimab, un anti-TIGIT IgG1 Fc intacto humanizado, en pacientes con CC recurrente o metastásico en progresión a  $\geq 1$  líneas previas. En el análisis de seguridad, la TRO fue del 22,5 %, con 13 respuestas completas, y el 76,8 % tuvo una respuesta mantenida  $\geq 6$  meses. En pacientes con tumores PD-L1+ (PD-L1  $\geq 5$  %) la TRO fue del 26,2 %, con 10 respuestas completas (29).

También se han estudiado las proteínas de fusión bifuncionales, siendo el bintrafusp alfa (M7824) la primera en su clase, combinando un "atrapador" de TGF- $\beta$  y un anti-PD-L1. Tras los datos favorables de seguridad del estudio fase I; el fase II del fármaco en monoterapia tras progresión a quimioterapia basada en platino mostró una TRO del 21,9 %, con un 54,9 % con respuesta mantenida durante  $\geq 6$  meses y un perfil de seguridad manejable (30).

Se han explorado combinaciones de inmunoterapia no solo con quimioterapia o con otras inmunoterapias, sino también con otros fármacos, con resultados prometedores. En el estudio innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057, tisotumab vedotin (TV) un anticuerpo conjugado dirigido (ADC) contra el factor tisular, ha demostrado beneficio en su objetivo primario de SG en comparación con una monoquimioterapia. Un 28 % de las pacientes randomizadas a TV habían recibido inmunoterapia previa (31). Asimismo, en el ensayo clínico fase Ib/II innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 en su rama F evaluó la combinación de TV + pembrolizumab en pacientes con CC en segunda o tercera línea de tratamiento. La TRO fue del 35,3 % y mediana de duración de la respuesta fue de 14,1 meses (32).

Otra estrategia evaluada es la combinación de inmunoterapia con un inhibidor tirosina-cinasa. En el estudio fase II LIO-1, con lucitanib + nivolumab en pacientes con CC metastásico o recurrente en progresión a  $\geq 1$  líneas previas, se observó una TRO del 31,8 %. Los eventos adversos fueron manejables y consistentes con los previamente reportados para lucitanib y nivolumab, así como con otros agentes de ambas clases (33).

## CÁNCER DE CÉRVIX PERSISTENTE, RECURRENTE Y METASTÁSICO EN PRIMERA LÍNEA

Las pacientes con CC metastásico al diagnóstico constituyen  $< 10$  % de los casos de enfermedad avanzada. Principalmente, esta población está formada por mujeres que sufren recidivas tras el tratamiento locorregional, no candidatas a tratamiento con intención radical. El riesgo de recurrencia aumenta con el estadio de la enfermedad, desde un 10-20 % en etapas iniciales hasta un 50-70 % en enfermedad localmente avanzada. La terapia sistémica es este contexto tenía clásicamente una intención meramente paliativa, pero los resultados con inmunoterapia han cambiado el panorama, y se debe proponer tratamiento en todos los casos que no presenten contraindicaciones (34).

En 2014, la incorporación de bevacizumab a la quimioterapia basada en platino y paclitaxel se estableció como el tratamiento estándar para el CC metastásico, logrando una mejora estadísticamente significativa de la SG, que se incrementó de 13,3 meses a 16,8 meses (HR 0,77; IC 95 % 0,62-0,95;  $p = 0,0068$ ) (8,35). A la progresión de la enfermedad no se contaba con un esquema de tratamiento de elección debido a la limitada eficacia de los regímenes de quimioterapia en líneas posteriores.

En base a los resultados del estudio KEYNOTE-158 comentado previamente, se diseñó el estudio KEYNOTE-826. Se trata de un ensayo fase III, aleatorizado, que evalúa el beneficio de agregar pembrolizumab al tratamiento estándar, en pacientes con CC persistente, recurrente o metastásico. Un total de 617 pacientes (72 % con SCC y 28 % con adenocarcinoma) fueron randomizadas en una proporción 1:1 a recibir pembrolizumab trisemanal a dosis fija de 200 mg hasta 35 ciclos junto con una quimioterapia basada en platino hasta 6 ciclos, con o sin bevacizumab a criterio del investigador. Los objetivos primarios duales del estudio fueron la SLP y SG, y como criterios de estratificación se incluyeron la presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, el uso de bevacizumab y la expresión de PD-L1 determinada por CPS.

El 63 % de las pacientes recibió tratamiento con bevacizumab, el 56 % había recibido CRT previa y el 20 % presentaba enfermedad metastásica *de novo*. En cuanto a PD-L1, el 37 % presentaba un CPS entre 1-10, el 50 % un CPS  $> 10$  y solo un 11 % tenía un CPS  $< 1$ . En las pacientes con PD-L1 positivo, la adición de pembrolizumab mostró un incremento estadísticamente significativo en términos de SLP (10,4 vs. 8,2 meses; HR 0,62; IC 95 % 0,50-0,77;  $p < 0,001$ ) y de SG (28,6 vs. 16,5 meses; HR 0,60; IC 95 % 0,49-0,74;  $p < 0,001$ ) (36,37). Con estos resultados, la EMA y la FDA aprobaron pembrolizumab en combinación

con quimioterapia, con o sin bevacizumab, para el tratamiento de CC PD-L1+ persistente, recurrente o metastásico, en abril de 2022 y octubre de 2021, respectivamente.

A finales de 2023, se publicaron los resultados del ensayo BEATcc (ENGOT-cx10/GEICO68-C/JGOG1084/GOG-3030) un estudio de fase III, abierto y aleatorizado, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de agregar el anti-PD-L1, atezolizumab, a la quimioterapia estándar y bevacizumab en pacientes con CC metastásico, persistente o recurrente, independientemente del estado de expresión de PD-L1. Las pacientes fueron randomizadas en una proporción de 1:1 a recibir quimioterapia (cisplatino 50mg/m<sup>2</sup> o carboplatino AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>) y bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días, con o sin atezolizumab 1200 mg. Los objetivos primarios duales del estudio fueron la SLP y la SG. Los factores de estratificación incluyeron la CRT previa, la histología (adenocarcinoma vs. carcinoma de células escamosas) y el tipo de platino utilizado (cisplatino vs. carboplatino). De las 410 pacientes incluidas, el 64 % había recibido CRT y el 22 % presentaba enfermedad metastásica al diagnóstico. En este análisis interino, en la rama de atezolizumab se observó un incremento de la SLP (13,7 vs. 10,4 meses; HR 0,62; IC 95 % 0,49-0,78;  $p < 0,0001$ ) y de la SG (32,1 vs. 22,8 meses; HR 0,68; IC 95 % 0,52-0,88;  $p < 0,0046$ ), manteniéndose este beneficio en los subgrupos especificados en el protocolo (38).

Aunque los dos estudios no son directamente comparables, los resultados de las pacientes incluidas en el BEATcc

son ligeramente superiores. Estas diferencias podrían atribuirse a que en el estudio KEYNOTE-826, el uso de bevacizumab fue opcional y quedó a criterio del investigador, mientras que en el BEATcc su administración era obligatoria. En el análisis de subgrupos en función del uso de bevacizumab del KEYNOTE-826, aunque todas parecían beneficiarse de la adición de pembrolizumab, los datos de SLP y la SG fueron mucho más favorables en aquellas que recibieron bevacizumab, como se recoge en la tabla I (39). Esta posible actividad sinérgica entre la inmunoterapia y el antiangiogénico podría haber contribuido a una reprogramación del microambiente tumoral, aumentando así la efectividad de la inmunoterapia.

Tras comprobar el beneficio clínico de añadir inhibidores de PD-1/PD-L1, la siguiente estrategia que se está probando es la combinación de distintos tipos de inmunoterapias. En este contexto, en abril de 2024, se publicaron los resultados del estudio COMPASSION-13, un estudio fase II, abierto y multicéntrico desarrollado en China para investigar la seguridad y eficacia de cadonilimab en combinación con la quimioterapia estándar en primera línea de tratamiento de CC recurrente y/o metastásico (39). Cadonilimab, es un anticuerpo biespecífico dirigido contra PD-1 y CTLA-4, aprobado en China para el tratamiento de CC en segunda línea. El ensayo tenía tres brazos: cadonilimab a 10 mg/kg más quimioterapia (A-10), cadonilimab a 15 mg/kg más quimioterapia (A-15), y cadonilimab a 10 mg/kg más quimioterapia y bevacizumab (B-10). El objetivo principal fue la seguridad y los secundarios TRO, la SLP y la SG. El perfil de seguridad de cadonilimab

**Tabla I.** Análisis de subgrupos según el tratamiento con bevacizumab del ensayo clínico KEYNOTE-826

Subgrupo	Mediana de SG rama de pembro (meses)	Mediana de SG rama placebo (meses)	SG, HR (IC 95 %)	Mediana de SLP rama de pembro (meses)	Mediana de SLP, rama placebo	SLP; HR (IC 95 %)
CPS $\geq$ 1 c/ bevacizumab (346)	43,9	23,0	0,60 (0,45-0,79)	15,3	10,3	0,56 (0,43-0,73)
CPS $\geq$ 1 s/ bevacizumab (202)	17,5	11,9	0,61 (0,44-0,79)	7,0	6,0	0,61 (0,44-0,85)
Todas las pacientes c/ bevacizumab (389)	37,6	22,5	0,61 (0,47-0,80)	15,2	10,2	0,57 (0,45-0,73)
Todas las pacientes s/ bevacizumab (228)	17,1	12,6	0,67 (0,49-0,91)	6,3	6,2	0,69 (0,50-0,94)



más quimioterapia con o sin bevacizumab fue similar a los efectos adversos conocidos de cada agente por separado. La TRO fue comparable en los brazos de cadonilimab sin bevacizumab (66,7 % en A-10 y 68,8 % en A-15), pero alcanzó el 92,3 % en el brazo B-10 con bevacizumab (40). Un ensayo clínico confirmatorio de fase III está en curso.

Recientemente, el TV ha demostrado seguridad en primera línea al combinarlo con inmunoterapia en el ensayo clínico fase Ib/II innovaTV 205-GOG-3024-ENGOT-cx8. En la rama E con TV + pembrolizumab, se observó una TRO del 40,6 %, una SLP de 5,3 meses (IC 95 % 4,0-12,2 meses), y la SG que no había sido alcanzada en el momento del análisis. Se registraron eventos adversos de grado  $\geq 3$  en el 66,7 %, siendo la neuropatía ocular o periférica la causa más común de discontinuación del TV (32). Estos resultados, junto con los obtenidos en la rama D con TV + carboplatino en primera línea, respaldan la evaluación de tripletes o cuatripletos de TV, carboplatino y pembrolizumab, con o sin bevacizumab, en el mismo contexto de primera línea (32).

## CÁNCER DE CÉRVIX LOCALMENTE AVANZADO

El estándar de tratamiento del CC localmente avanzado no había cambiado desde los años 90. Sin embargo, la incorporación de la inmunoterapia al arsenal terapéutico para el tratamiento del CC recurrente o metastásico impulsó el desarrollo de ensayos clínicos que exploraron su uso en el contexto de la enfermedad localmente avanzada.

El ensayo GOG-9929 investigó la adición secuencial del inhibidor de punto de control anti-CTLA4, ipilimumab, después de la CRT en pacientes con estadios FIGO 2009 IB2-IIA con ganglios linfáticos paraaórticos positivos y estadios IIB-IVA con ganglios pélvicos positivos. Se incluyeron 21 pacientes, con al menos 2 ciclos de ipilimumab. La SLP y la SG a los 12 meses fueron del 81 % y 90 %, respectivamente, lo que se compara favorablemente con estudios históricos de pacientes con afectación ganglionar (41). Los resultados revelaron un aumento en la expresión de los marcadores de activación de células T y de PD-1 después de la CRT que se mantuvo o aumentó durante la terapia subsiguiente con ipilimumab (42).

El estudio fase I NiCOL evaluó la seguridad y tolerabilidad de nivolumab, en combinación con CRT y como terapia de mantenimiento en 16 pacientes con CC localmente avanzado (FIGO 2018 IB3-IVA), con o sin afectación ganglionar. La TRO fue del 93,8 % y la SLP a 2 años fue del 75 %, cumpliendo con los objetivos preespecificados.

Sin embargo, 3 pacientes experimentaron toxicidades limitantes de dosis de grado 3 en forma de diarrea, daño ureteral complicado y linfopenia (43).

En el fase II UVA-LACC-PD201 se incluyeron 52 pacientes con CC estadios FIGO 2009 IB-IVA con afectación ganglionar. Estas pacientes fueron randomizadas a recibir pembrolizumab, concomitante o después de la CRT. Se describieron toxicidades de grado 3 en el 44 %, grado 4 en el 21 % pero sin reportarse toxicidades de grado 5. No hubo diferencias significativas en los efectos adversos entre los dos grupos de tratamiento (44).

Estos datos sugirieron que la inmunoterapia concomitante con la CRT era tolerable, sin una toxicidad sinérgica excesiva. Los hallazgos obtenidos impulsaron la activación de ensayos aleatorizados, que exploraran el papel de diferentes inhibidores de puntos de control inmunológico en el contexto del CC localmente avanzado.

El estudio CALLA, un ensayo aleatorizado de fase III, fue el primero en evaluar la eficacia de durvalumab combinado con CRT, seguido de una fase de mantenimiento de hasta 24 ciclos, en pacientes con CC localmente avanzado. Se incluyeron 770 pacientes con estadios FIGO 2009 IB2 a IIB con ganglios positivos, y estadios III-IVA. Los resultados iniciales mostraron que la adición de durvalumab a la CRT no mejoró significativamente la SLP (76 % vs. 73,3 %; HR 0,84; IC 95 % 0,65-1,08;  $p = 0,174$ ) ni la SG (HR 0,78; IC 95 % 0,65-1,10;  $p = 0,156$ ) en comparación con la CRT estándar. Sin embargo, la adición de durvalumab a la CRT tampoco aumentó la toxicidad, ni afectó a la calidad de vida durante el tratamiento (45).

El estudio fase III KEYNOTE-A18/ENGOT-Cx11 evaluó la adición de pembrolizumab a la CRT seguido de un periodo de mantenimiento vs. CRT en pacientes con CC localmente avanzado (estadios FIGO 2014 IB2-IIB con ganglios positivos o III-IVA). En un análisis intermedio con una mediana de seguimiento de 29,9 meses, la rama experimental mostró una tasa de SLP a 36 meses estadísticamente significativa (69,3 % vs. 56,9 %; HR 0,68; IC 95 %: 0,56-0,84). En pacientes con estadios III-IVA, pembrolizumab redujo el riesgo instantáneo en un 43 % (HR 0,57; IC 95 %: 0,39-0,83), beneficio no observado en pacientes con estadios IB2-IIB (HR 0,89; IC 95 %: 0,55-1,44) (46). Estos resultados llevaron a la aprobación de pembrolizumab por la FDA en enero de 2024 para pacientes con CC localmente avanzado estadios FIGO 2014 III-IVA. La tasa de SG a 36 meses de la rama de pembrolizumab, también alcanzó su objetivo primario especificado (82,6 % vs. 74,8 %; HR 0,67; IC 95 %: 0,50-0,90;  $p = 0,0040$ ) (46).

A pesar de las limitaciones inherentes a la comparación entre ensayos, las diferencias entre los estudios KEYNO-

TE-A18 y CALLA, recogidas en la tabla II, podrían contribuir a los hallazgos discrepantes. La cohorte del estudio KEYNOTE-A18 parecía tener un mayor riesgo intrínseco en comparación con la del estudio CALLA, lo cual se refleja en una menor tasa de SLP a 24 meses en la rama control (45,46).

Otros ensayos relevantes, aunque aún sin resultados, son ATOMICC y ATEZOLACC. ATOMICC es un estudio fase II randomizado que compara dostarlimab como tratamiento de mantenimiento frente a seguimiento en pacientes con CC que alcanzaran una RC o respuesta parcial tras la CRT, cuyo objetivo principal es SLP. Incluye estadios FIGO 2009 IB2, IIA2 e IIB con  $\geq 2$  ganglios pélvicos positivos, IIIA-IVA o cualquier estadio con al menos 1 ganglio linfático paraaórtico (47). El ATEZOLACC, otro fase II randomizado, evalúa el uso de atezolizumab concomitante y después de la CRT en una población de CC localmente avanzado de alto riesgo, con SLP como objetivo principal (48).

El bloqueo de la vía PD-1, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, ha acelerado el progreso de la inmunoterapia neoadyuvante. En apenas tres años, se pasó del primer informe sobre el uso neoadyuvante de un anti-PD-1 en cáncer de pulmón no microcítico a la aprobación

de la FDA para la combinación de un anti-PD-1 y quimioterapia en cáncer de mama triple negativo. Estos avances han motivado la evaluación de la inmunoterapia neoadyuvante en el tratamiento del CC localmente avanzado.

El estudio fase I NRG-GY017 incluyó 36 pacientes con CC localmente avanzado estadios IB-IVA con ganglios linfáticos paraaórticos positivos y IIB-IVA con ganglios positivos. Las pacientes fueron randomizadas a recibir atezolizumab, antes y concurrente con la CRT en el brazo A o concurrente con la CRT en el brazo B. Se observó una expansión clonal de células T en tumor y en sangre periférica independientemente de la secuenciación; pero la mayor parte de la expansión ocurrió durante la irradiación (49). El estudio fase II COLIBRI incluyó 40 pacientes con CC localmente avanzado estadios FIGO 2018 IB3-IVA que recibieron un ciclo de ipilimumab y nivolumab antes de la CRT, seguido de un mantenimiento con nivolumab durante 6 meses. El estudio evidenció un incremento en la ratio de linfocitos CD8+/FOXP3+ tras la administración de ipilimumab y nivolumab, asociado con un mejor resultado clínico. Las RC al final del tratamiento fueron un 82,5 % y las respuestas parciales del 10 %, aunque habrá que esperar hasta 2025 para tener los resultados de SLP y SG (50).

**Tabla II.** Diferencias en el diseño, características iniciales y SLP entre los ensayos CALLA y KEYNOTE A-18

Estudio	CALLA	KEYNOTE A-18
N.º de pacientes	770	1060
Población del estudio	Estadios IB2-IIB N+ o IIIA-IVA N+	Estadios IB2-IIB N+ o IIIA-IVA N+
Inmunoterapia	Durvalumab, anti-PD-L1	Pembrolizumab, anti-PD-1
Definición de N+	$\geq 1$ LN $\geq 10$ mm dimensión del eje corto	$\geq 2$ LN $\geq 15$ mm dimensión del eje corto
Objetivo primario	SLP	SLP/SG
Proporción de PD-L1	- 91,9 % (SP263) + - 4,5 % desconocido	- 94,3 % (22C3 CPS > 1) + - 0,9 % desconocido
Proporción de carcinomas epidermoides	83,3 %	83,3 %
Proporción de estadios III-IV	65,5 %	56,4 %
Proporción de N+	74 %	83,3 %
Proporción de ganglios paraaórticos	11 %	22 %
SLP a 24 meses	65,9 % vs. 62,1 %	67,8 % vs. 57,3 %
Calidad de vida	Sin diferencias	Sin diferencias
Efectos adversos grado $\geq 3$	51 % con durvalumab vs. 51 % con placebo	67 % con pembrolizumab vs. 60 % con placebo

El estudio fase I GOTIC-018 evaluó la seguridad y eficacia de nivolumab administrado antes y durante la CRT, en pacientes con CC localmente avanzado (estadios FIGO 2008 IB2-IVA). La cohorte A recibió nivolumab con la CRT y un año de mantenimiento, mientras que la cohorte B recibió el mismo tratamiento, pero con 2 dosis iniciales de nivolumab antes de la CRT. Se incluyeron 30 pacientes, 15 por cohorte, con interrupción de nivolumab en 10 pacientes de la cohorte A y 8 de la cohorte B. La TRO fue del 100 % en la cohorte A y del 93,3 % en la cohorte B. En ambas cohortes, el 73,3 % de los pacientes lograron una RC y la SLP a los 12 meses fue del 100 % en los 29 pacientes evaluables (51).

El estudio NACI, un ensayo fase II de brazo único, valoró la eficacia de la quimio-inmunoterapia neoadyuvante en el tratamiento del CC localmente avanzado. Incluyó a 85 pacientes con CC (FIGO 2018 estadios IB3, IIA2, o IIB/IIIC1r con diámetro  $\geq 4$  cm), que recibieron 1 ciclo de quimioterapia con carboplatino y nab-paclitaxel, seguido de 2 ciclos adicionales combinados con el anti-PD-1 camrelizumab. Las pacientes que mostraron estabilidad o progresión como mejor respuesta fueron tratadas con CRT, mientras que aquellas con respuesta completa o parcial fueron sometidas a cirugía radical. La TRO, fue del 98 %, incluyendo un 19 % de RC. El 95 % de las pacientes se sometieron a cirugía, y un 38 % lograron RC patológica (52).

Actualmente existen varios ensayos en curso evaluando diferentes estrategias de combinación de la inmunoterapia con quimioterapia, ADC y/o radioterapia para CC localmente avanzados cuyos resultados se esperan con interés. La selección de pacientes que más se benefician de la inmunoterapia sigue siendo un desafío y es fundamental disponer de biomarcadores más allá de la expresión de PD-L1. Quizás la integración de la información molecular a la información clínica podrá suponer una mejora en la estratificación de riesgo, permitiendo ajustar la intensidad del tratamiento y, en consecuencia, optimizar los resultados terapéuticos.

## NUEVOS HORIZONTES DE LA INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE CÉRVIX

Las líneas más prometedoras en marcha consisten en el empleo de vacunas terapéuticas, terapia celular adoptiva, terapias dirigidas, y la combinación de varias de estas estrategias terapéuticas. Su objetivo es mejorar la respuesta inmune antitumoral, poniendo de manifiesto la necesidad de un conocimiento más profundo del microambiente tumoral y su impacto en la respuesta terapéutica.

Las vacunas han demostrado beneficios cuando se combinan con la quimioterapia, favoreciendo la aparición de una respuesta inmune específica contra el tumor mediante la inactivación de células mieloides. El ISA101, un péptido sintético largo derivado de las proteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano (HPV) 16, se probó en 77 pacientes con CC avanzado, metastásico o recurrente. Este tratamiento mostró una tasa de control de la enfermedad de un 43 % (53). Actualmente, se encuentra en reclutamiento un estudio fase II de brazo único que estudia la ISA-101b en combinación con cemiplimab como tratamiento de segunda línea para CC recurrente o metastásico.

Por otro lado, se ha observado que la concentración de células dendríticas (CDs) es baja en los CC, mientras que la de las células T reguladoras (Treg) es más alta, lo que puede estar significativamente asociado con la persistencia del VPH de alto riesgo. En consecuencia, las CD gradualmente pierden su capacidad para presentar antígenos a las células tumorales. Las vacunas de células dendríticas (VCD) funcionan presentando antígenos del VPH a las células inmunitarias innatas y adaptativas. Se llevó a cabo un ensayo clínico fase I en pacientes con CC estadios I-II tratadas con VCD, con datos de respuesta de células T CD4+ y respuesta inmune humoral específica para el CC (54).

En el campo de la terapia celular adoptiva se han desarrollado tres técnicas principales: los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), los linfocitos T modificados mediante ingeniería genética y la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T). Existe evidencia sobre la correlación entre el fenotipo de las TIL (TCDB8+ específicas) y el incremento en la SG y el SLP en pacientes con tumores sólidos, incluido el CC. Este tipo de terapia tiene como principal beneficio la infusión de linfocitos T específicos, permitiendo un tratamiento personalizado. También existen datos de varios estudios fase II que exploran este concepto con resultados prometedores, aunque exigen también una logística y coordinación importante para el manejo del protocolo y toxicidades asociadas (12). Algunas investigaciones están utilizando anti-PD-1 para aumentar la citotoxicidad de los TIL.

Las CAR-T ya cuentan con indicaciones para el tratamiento de linfomas y mieloma múltiple, aunque todavía no se han consolidado como una opción terapéutica en tumores sólidos, a pesar de los numerosos ensayos clínicos en curso. Entre las principales limitaciones de la investigación se encuentran la falta de dianas adecuadas, el impacto del microambiente tumoral en los tumores sólidos, así como los desafíos relacionados con la producción y, especialmente, los elevados costes de estos tratamientos.

Varios ensayos clínicos están explorando el uso de las CAR-T para el tratamiento del CC. Dos estudios fase I están evaluando CAR-T dirigidas contra CD22

(NCT04556669) y CD70 (NCT05518253). Otro ensayo clínico fase I (NCT03356795) está investigando múltiples dianas para la terapia con CAR-T en CC, incluyendo GD2, PSMA, MUC1 y mesotelina, pero aún sin resultados. Un ensayo fase I/II con CAR-T dirigida a mesotelina fue cerrado prematuramente por bajo reclutamiento y además dentro de los 15 pacientes reclutados la mejor respuesta fue una estabilización de la enfermedad. Esto indica que el desarrollo de las CAR-T en tumores ginecológicos aún está en fases muy tempranas.

## CONCLUSIÓN

La incorporación de los inhibidores de punto de control al arsenal terapéutico del CC ha conseguido cambiar la historia natural de esta enfermedad, demostrando un incremento significativo de la SG en 2.<sup>a</sup> y 1.<sup>a</sup> línea de enfermedad metastásica, así como en CC localmente avanzado. A pesar de este hito aún existe un gran número de pacientes que progresan o recaen y precisan que sigamos investigando en nuestras aproximaciones de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229-63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5802-12. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4368
3. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:111-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.033
4. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, et al. Cisplatin chemoradiotherapy vs radiotherapy in FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:506-13. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5179
5. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53. DOI: 10.1056/NEJM199904153401502
6. Wright JD, Matsuo K, Huang Y, et al. Prognostic performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines. *Obstet Gynecol* 2019;134:49-57. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003311
7. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1015-23. DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00267-3
8. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390:1654-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0
9. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2013;382:889-99. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27. DOI: 10.1056/NEJMoa021641
11. Shah W, Yan X, Jing L, et al. A reversed CD4/CD8 ratio of tumor-infiltrating lymphocytes and a high percentage of CD4(+)FOXP3(+) regulatory T cells are significantly associated with clinical outcome in squamous cell carcinoma of the cervix. *Cell Mol Immunol* 2011;8: 59-66. DOI: 10.1038/cmi.2010.56
12. Komdeur FL, Prins TM, van de Wall S, et al. CD103+ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-reactive intraepithelial CD8+ T cells associated with prognostic benefit and therapy response in cervical cancer. *Oncoimmunology* 2017;6:e1338230. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1338230
13. Martins PR, Machado CMT, Coxir SA, et al. Cervical cancer patients that respond to chemoradiation therapy display an intense tumor infiltrating immune profile before treatment. *Exp Mol Pathol* 2019;111:104314. DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.104314
14. Heeren AM, van Luijk IF, Lakeman J, et al. Neoadjuvant cisplatin and paclitaxel modulate tumor-infiltrating T cells in patients with cervical cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68: 1759-67. DOI: 10.1007/s00262-019-02412-x
15. Huang RSP, Haberberger J, Murugesan K, et al. Clinicopathologic and genomic characterization of PD-L1-positive uterine cervical carcinoma. *Mod Pathol* 2021;34(7):1425-33. DOI: 10.1038/s41379-021-00780-3
16. Heeren AM, Punt S, Bleeker MC, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Mod Pathol* 2016;29:753-63. DOI: 10.1038/modpathol.2016.64
17. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 2019;51(2):202-6. DOI: 10.1038/s41588-018-0312-8
18. Cao J, Yang X, Chen S, et al. The predictive efficacy of tumor mutation burden in immunotherapy across multiple cancer types: A meta-analysis and bioinformatics analysis. *Transl Oncol* 2022;20:101375. DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101375
19. Cristescu R, Aurora-Garg D, Albright A, et al. Tumor mutational burden predicts the efficacy of pembrolizumab monotherapy: a pan-tumor retrospective analysis of participants with advanced solid tumors. *J Immunother Cancer* 2022;10(1):e003091. DOI: 10.1136/jitc-2021-003091
20. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1353-65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
21. Shao C, Li G, Huang L, et al. Prevalence of High Tumor Mutational Burden and Association with Survival in Patients with Less Common Solid Tumors. *JAMA Netw Open* 2020;3(10):e2025109. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25109
22. Aurora-Garg D, Qiu AAP, et al. Large-scale evaluation of concordance of genomic scores in whole exome sequencing and Foundation Medicine comprehensive genomic platform across cancer types. *J Immunother Cancer* 2019;7:318.
23. Ota N, Yoshimoto Y, Darwis NDM, et al. High tumor mutational burden predicts worse prognosis for cervical cancer treated with radiotherapy. *Jpn J Radiol* 2022;40(5):534-54. DOI: 10.1007/s11604-021-01230-5
24. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):544-55. DOI: 10.1056/NEJMoa2112187
25. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results from the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(36):4035-41. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.5471



26. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019;37(17):1470-8. DOI: 10.1200/JCO.18.01265
27. Oaknin A, Moore K, Meyer T, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1-2, open-label, multicohort trial. *Lancet Oncol* 2024;25(5):588-602. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00088-3
28. Salani R, McCormack M, Kim YM, et al. A non-comparative, randomized, phase II trial of atezolizumab or atezolizumab plus tiragolumab for programmed death-ligand 1-positive recurrent cervical cancer (SKYSCRAPER-04). *Int J Gynecol Cancer* 2024;34(8):1140-8. DOI: 10.1136/ijgc-2024-005588
29. Lee JY, Wu L, Boonyapipat S, et al. 744MO AdvanTIG-202: phase II randomized, multicenter, open-label study of tislelizumab (TIS) with or without oiperlimab (OCI) in patients (pts) with previously treated recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer (CC). *Ann Oncol* 2023;34:S509-S510. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1923
30. Birrer M, Li G, Yunokawa M, et al. Bintrafusp Alfa for Recurrent or Metastatic Cervical Cancer After Platinum Failure: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol* 2024:e242145. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.2145
31. Vergote IB, Gonzalez Martin A, Fujiwara K, et al. innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer. Abstract presented at: ESMO Congress 2023, October 20-24, 2023.
32. Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, O'Ceirbhail RE, et al. Tisotumab Vedotin in Combination with Carboplatin, Pembrolizumab, or Bevacizumab in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: Results from the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 Study. *J Clin Oncol* 2023;41(36):5536-49. DOI: 10.1200/JCO.23.00720
33. Oaknin A, Backes F, Van Nieuwenhuysen E, et al. LIO-1: Initial phase 2 experience of lucitanib + nivolumab in patients with metastatic or recurrent cervical cancer (NCT04042116; ENGOT-GYN3/AGO/LIO) (034). *Gynecologic Oncology* 2022;166:S24. DOI: 10.1016/S0090-8258(22)01252-5
34. Gadducci A, Tana R, Cosio S, et al. Treatment options in recurrent cervical cancer (Review). *Oncology Letters* 2010;1:3-11. DOI: 10.3892/ol.00000001
35. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10103):1654-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0
36. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. KEYNOTE-826 Investigators. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021;385(20):1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2112435
37. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 2023;41(36):5505-11. DOI: 10.1200/JCO.23.00914
38. Oaknin A, Gladieff L, Martínez-García J, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2024;403(10421):31-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02405-4
39. Lorusso D, Colombo N, Monk BJ, et al. Pembrolizumab + chemotherapy for first-line treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: bevacizumab subgroup analysis based on protocol-specified final overall survival results of KEYNOTE-826. *IJGC* 2023;33:A1 ESGO 2023 Oral presentation. DOI: 10.1136/ijgc-2023-ESGO1
40. Lou H, Cai H, Huang X, et al. Cadonilimab Combined with Chemotherapy with or without Bevacizumab as First-Line Treatment in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (COMPASSION-13): A Phase 2 Study. *Clin Cancer Res* 2024;30(8):1501-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3162
41. Mayadev JS, Enserro D, Lin YG, et al. Sequential Ipilimumab After Chemoradiotherapy in Curative-Intent Treatment of Patients with Node-Positive Cervical Cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(1):92-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3857
42. Da Silva DM, Enserro DM, Mayadev JS, et al. Immune Activation in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Ipilimumab Following Definitive Chemoradiation (GOG-9929). *Clin Cancer Res* 2020;26(21):5621-30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0776
43. Rodrigues M, Vanoni G, Loap P, et al. Nivolumab plus chemoradiotherapy in locally-advanced cervical cancer: the NICOL phase 1 trial. *Nat Commun* 2023;14:3698. DOI: 10.1038/s41467-023-39383-8
44. Duska LR, Scalici JM, Temkin SM, et al. Results of an early safety analysis of a study of the combination of pembrolizumab and pelvic chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Cancer* 2020;126(22):4948-56. DOI: 10.1002/cncr.33136
45. Monk BJ, Toita T, Wu X, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(12):1334-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00479-5
46. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024;404(10460):1321-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01808-7
47. Garcia-Duran C, Grau F, Villacampa G, et al. ATOMICC trial: a randomized, open-label, phase II trial of anti-PD1, dostarlimab, as maintenance therapy for patients with high-risk locally advanced cervical cancer after chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer* 2022;ijgc-2022-003370 Online ahead of print. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003370
48. Roussy G; Cancer Campus, Grand Paris. Randomized Phase II Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab in Locally Advanced Cervical Cancer; Clinical Trial Registration NCT03612791; clinicaltrials.gov. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03612791> (accessed on 3 January 2023)
49. Mayadev J, Zamarin D, Deng W, et al. Safety and immunogenicity of Anti PD-L1 (Atezolizumab) given as an immune primer or concurrently with extended field chemoradiotherapy for node positive locally advanced cervical cancer: an NRG Oncology trial (O24). *Gynecol Oncol* 2022;166(suppl 1):S18-S19. DOI: 10.1016/S0090-8258(22)01242-2
50. Ray-Coquard IL, Kaminsky-Forrett MC, Ohkumna R, et al. In situ immune impact of nivolumab + ipilimumab combination before standard chemoradiation therapy (RTCT) for FIGO IB3-IVA in patients (pts) with cervical squamous carcinoma: COLIBRI trial, a GINECO study. *J Clin Oncol* 2023;41(16\_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.5501
51. Nakamura K, Yabuno A, Satoh T, et al. Efficacy and final safety analysis of pre- and co-administration of nivolumab (Nivo) with concurrent chemoradiation (CCRT) followed by Nivo maintenance therapy in patients (pts) with locally advanced cervical carcinoma (LACvCa): Results from the phase I trial, GOTIC-018. *J Clin Oncol* 2023;41(16\_suppl) 5514. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.5519
52. Li K, Chen J, Hu Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus camrelizumab for locally advanced cervical cancer (NACI study): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(1):76-85. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00531-4
53. Ding H, Zhang J, Zhang F, et al. Effectiveness of combination therapy with ISA101 vaccine for the treatment of human papillomavirus-induced cervical cancer. *Front Oncol* 2022;12:990877. DOI: 10.3389/fonc.2022.990877
54. Hato L, Vizcay A, Eguren I, et al. Dendritic Cells in Cancer Immunology and Immunotherapy. *Cancers* 2024;16:981. DOI: 10.3390/cancers16050981

# Cirugía del cáncer epitelial de ovario

*Surgery of the epithelial ovarian cancer*

Pluvio J. Coronado Martín<sup>1</sup>, María Fasero Laiz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Complutense de Madrid. Sección de Ginecología Oncológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Instituto de Salud de la Mujer. Madrid. Real Academia Nacional de Medicina de España. Madrid. <sup>2</sup>Universidad Francisco Vitoria. Madrid. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Sanitas La Zarzuela. Madrid. Clínica COROFAS Menopause. Madrid

## Resumen

La cirugía es un componente esencial, junto con la quimioterapia, en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario (CEO). Su objetivo principal es la citorreducción máxima o resección completa del tumor (RO) ya que la presencia de enfermedad residual ensombrece el pronóstico. Existen varios enfoques quirúrgicos según la etapa de la enfermedad: citorreducción primaria, de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante, secundaria para recidivas y cirugía conservadora en estadios iniciales para preservar la fertilidad. La elección del tipo de cirugía depende de la extensión del tumor y el estado de la paciente. La evaluación preoperatoria y el manejo multidisciplinario son claves para optimizar los resultados, destacando la importancia de realizar el tratamiento en centros especializados. Además, la introducción de nuevas tecnologías y fármacos sigue abriendo perspectivas prometedoras en el manejo del CEO. En estadios iniciales la citorreducción primaria es de elección. La laparotomía sigue siendo el estándar, aunque técnicas mínimamente invasivas como la laparoscopia y la cirugía robótica están ganando aceptación por su menor morbilidad. En estadios avanzados, la cirugía debe plantearse con intención curativa para conseguir la eliminación de todo el tumor visible. Los ensayos recientes plantean que la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo se podría equiparar a la citorreducción primaria con el fin reducir la morbilidad, sin comprometer la supervivencia. No obstante, esta técnica es de elección ante una evaluación preoperatoria que no permita la citorreducción completa, bien por la extensión del tumor o el estado del paciente.

### Palabras clave:

Cáncer epitelial.  
Cirugía. Cáncer  
de ovario.

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

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

Coronado Martín PJ, Fasero Laiz M. Cirugía del cáncer epitelial de ovario. Rev Cáncer 2024;38(5): 208-220

DOI: 10.20960/revcancer.00090

©Copyright 2024 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).  
[Rev Cáncer 2024;38(5):208-220]

### Correspondencia:

Pluvio J. Coronado Martín. Sección de Ginecología Oncológica. Hospital Clínico San Carlos. C/ Doctor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid  
e-mail: pcoronadom@gmail.com

## Abstract

Surgery is an essential component, along with chemotherapy, in the treatment of epithelial ovarian cancer (CEO). Its main goal is maximal cytoreduction or complete resection of the tumor (RO) since the presence of residual disease casts a shadow on the prognosis. There are several surgical approaches depending on the stage of the disease: primary debulking, interval debulking after neoadjuvant chemotherapy, secondary debulking for recurrences and conservative surgery in early stages to preserve fertility. The choice of the type of surgery depends on the extent of the tumor and the patient's condition. Preoperative evaluation and multidisciplinary management are key to optimize the results, highlighting the importance of performing the treatment in specialized centers. In addition, the introduction of new technologies and drugs continues to open promising perspectives in the management of CEO. In early stages primary cytoreduction is of choice. Laparotomy remains the standard, although minimally invasive techniques such as laparoscopy and robotic surgery are gaining acceptance due to their lower morbidity. In advanced stages, surgery should be approached with curative intent to achieve removal of all visible tumor. Recent trials suggest that neoadjuvant chemotherapy followed by interval surgery could be equated to primary cytoreduction in order to reduce morbidity, without compromising survival. However, this technique is the technique of choice when a preoperative evaluation does not allow complete cytoreduction, either because of the extent of the tumor or the patient's condition.

### Keywords:

Epithelial cancer.  
Surgery. Ovarian cancer.

## INTRODUCCIÓN

La cirugía junto a la quimioterapia se ha situado como el tratamiento de elección del cáncer epitelial de ovario (CEO). Hoy en día, el CEO no está considerado como una sola enfermedad, de hecho, puede considerarse que hay al menos 5 subtipos histológicos diferentes que tienen diferentes factores de riesgo identificables, orígenes celulares, alteraciones moleculares, características clínicas y tratamientos (1-3). En todos los casos, la cirugía ocupa un lugar indiscutible como primera intención terapéutica, sobre todo en las etapas iniciales. Sin embargo, en los tumores en estadios avanzados con diseminación peritoneal, aunque la cirugía sigue siendo de primera intención, la evidencia actual está situando a la quimioterapia un lugar preferente como terapia neoadyuvante, con el fin de obtener un mayor beneficio de la cirugía y una menor morbilidad a la paciente.

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

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

La cirugía del cáncer de ovario, epitelial o no epitelial, tiene un papel más allá de la citorreducción tumoral, ya que es necesaria para hacer una correcta estadificación de la enfermedad y su adecuada ejecución tiene, además, proyección pronóstica (2). Aunque, es incuestionable que la estadificación correcta de la paciente con CEO es posquirúrgica, se debe realizar una serie protocolizada de exploraciones previas a la intervención para valorar lo más certeramente posible el grado de extensión de la enfermedad. De ello se derivará la mejor actitud a tomar para conseguir el máximo beneficio de la terapia.

Aunque en esta revisión nos reframos en particular al CEO por ser el más común, los criterios que se exponen a continuación son aplicables a cualquier tipo de cáncer de ovario.

## EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Antes de comenzar a valorar los tipos de cirugía posibles en el cáncer de ovario, es recomendable realizar una serie de preparativos y estudios previos destinados a lograr una intervención eficaz y con los mínimos riesgos a la paciente, e incluso valorar si es subsidiaria de una cirugía de inicio con buena citorreducción, o bien, si esta no va a ser posible. En primer lugar, como todo acto médico debe realizarse una correcta anamnesis en busca de factores de riesgo y comorbilidades que puedan alterar la elección del tratamiento.

### Diagnostico diferencial de la tumoración ovárica con sospecha de malignidad

La actitud clínica ante una masa anexial sospechosa tiene como objetivo identificar la posible naturaleza maligna,

con el objetivo de derivar a la paciente al equipo adecuado para su estudio y tratamiento. Tras la anamnesis y exploración física se recomienda el uso de técnicas de imagen.

La *ecografía transvaginal con Doppler* es de elección. Existen diferentes recursos para el diagnóstico ecográfico de masas anexiales sospechosas de malignidad:

1. El patrón de reconocimiento, que se basa en la valoración subjetiva de un ecografista experimentado y sigue siendo la mejor estrategia diagnóstica.

2. Sistemas de puntuación creados por la International Ovarian Tumor Analysis (IOTA), que ha desarrollado las reglas simples y los modelos matemáticos basados en la regresión logística (4,5). Estos modelos usan criterios objetivos y reproducibles basados en la morfología ecográfica de las lesiones anexiales y han sido validados de forma prospectiva, demostrando ser bastante fiables y cercanas a la evaluación subjetiva de un ecografista experto. La ventaja de estos modelos es que son fiables incluso en las manos de usuarios con diferentes niveles de experiencia en ultrasonidos.

El uso de *marcadores tumorales* es recomendable ante la sospecha de malignidad. No son diagnósticos en sí mismos, pero ayudan a orientarlo. Se recomienda solicitar el CA-125 y en mujeres menores de 40 años añadir alfafetoproteína y beta-HCG para descartar tumores no epiteliales. El antígeno CA-125 se encuentra elevado en la mayoría de los CEO no mucinosos (6). Los niveles séricos patológicos se consideran superiores a 35 UI/ml en posmenopáusicas y superiores a 65 UI/ml en la premenopausia (7,8). Su concentración en suero se incrementa progresivamente con el aumento y diseminación del tumor, siendo casi una constante en casos de diseminación tumoral y por tanto un predictor para estimar el volumen tumoral. Se pueden detectar niveles séricos elevados de CA-125 en el 50 % de las pacientes con CEO en estadio I y en el 80-90 % de los estadios III-IV. En estadios iniciales la sensibilidad es baja, puesto que puede resultar elevado en procesos benignos (como endometriosis) y otros cánceres, como endometrio, cérvix o incluso pulmón. Un estudio colaborativo americano que analiza el cribado de los cánceres de próstata, pulmón, colon y ovario (estudio PLCO) y otro inglés sobre el cribado de CEO (estudio UKCTOCS) han demostrado que el cribado multimodal del CEO con ecografía transvaginal y determinación de CA-125 no tiene impacto en la mejora de la mortalidad global (9,10).

Otro marcador que puede ser útil en el diagnóstico del CEO es la glicoproteína 4 del epidídimo humano, denominada HE4, así como el *algoritmo ROMA* (algoritmo del riesgo de malignidad ovárica que combina los valores de CA-125 y HE4 asociado al estatus menopáusico). El HE4

es más sensible y específico que el CA-125 en la detección de CEO (11). Un reciente metaanálisis determinó que ROMA es el mejor marcador para diferenciar el CEO de las masas ováricas benignas y con mayor precisión diagnóstica en comparación con HE4 y CA-125 en mujeres posmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas, HE4 es el mejor predictor del CEO, pero precisa más estudios (12).

La elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA) y/o del CA 19,9 puede orientar hacia un tumor epitelial de estirpe mucinosa, y con ello implica que debe hacerse diagnóstico diferencial entre tumor ovárico primario y metástasis de adenocarcinomas gastrointestinales (13).

## ESTADIFICACIÓN Y PREPARACIÓN PREOPERATORIA

La estadificación prequirúrgica consiste en determinar la extensión de la afectación tumor mediante una serie técnicas, no quirúrgicas. Se trata de identificar si existe o no afectación de la cavidad abdominal, así como extraabdominal y a distancia, explorando sobre todo los órganos en donde se hace más frecuente la metastatización del tumor: hígado y pulmón (14). Con el avance de la tecnología y los conocimientos científicos estas técnicas son cada vez más precisas y fiables, siendo el grado de correlación entre ellas y el verdadero estadio tumoral tras la cirugía bastante bueno.

La estadificación preoperatoria se realizará inicialmente mediante la elaboración de una correcta historia clínica en la que se recojan los síntomas y signos aportados por la paciente. En el cáncer de ovario con frecuencia escasean o son anodinos, siendo común su aparición en etapas avanzadas de la enfermedad. Se ha referido que las metrorragias, el dolor abdominal, las náuseas o la astenia son síntomas mucho más comunes entre las mujeres que padecen CEO (15). Se deberá hacer un examen completo pélvico y abdominal con valoración de masas y ascitis, un examen torácico en busca de derrame pleural y nódulos pulmonares.

Los marcadores séricos de utilidad clínica reconocida en el diagnóstico de extensión del CEO son el CA-125, el HE4 y el algoritmo ROMA. Existe una buena correlación de los valores en suero de CA-125, HE4 y ROMA con el estadio de la FIGO y un pronóstico más adverso de la enfermedad (11,16,17), siendo ROMA el que mejor predice la diseminación peritoneal (18). Además, se ha visto que valores del ROMA por encima del tercer tercil pueden tener una significación de mal pronóstico (19).

Los métodos de diagnóstico por imagen como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM)

irán dirigidos sobre todo a valorar la extensión del tumor a la cavidad peritoneal, ganglios linfáticos o a distancia. Aunque la ecografía puede determinar la extensión tumoral, sus bondades en este campo son más limitadas frente a las otras técnicas. El PET-TAC tiene una eficacia limitada en comparación con la RM y el TC (20), pero es una herramienta factible para la evaluación objetiva de la carga tumoral y su distribución anatómica (21). Estas técnicas de imagen resultan especialmente útiles en caso de que se presente la enfermedad en un estadio supuestamente avanzado, puesto que permiten valorar la extensión de la enfermedad e incluso pueden resultar de gran ayuda en la evaluación inicial de la resecabilidad quirúrgica del tumor (22). Una de las técnicas que actualmente se están promulgando para evaluar la resecabilidad de un tumor de ovario en fase avanzada es la laparoscopia. Esta técnica se comentará más abajo.

### Preparación preoperatoria

Una vez diagnosticado y realizado el estudio preoperatorio de extensión, se debe preparar a la paciente para la cirugía. En términos generales las pautas recomendadas son el uso de antibioterapia profiláctica con antibióticos de amplio espectro como las penicilinas o cefalosporinas y una profilaxis antitrombótica que se realizará con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y compresión de los miembros inferiores (a ser posible con medios neumáticos). El inicio del tratamiento con HBPM se realizará 12 h antes de la intervención y se mantendrá al menos 7 días. Estudios recientes recomiendan el uso de este tratamiento durante un total de 28 días para hacerlo más eficaz (23), aunque esto no se ha comprobado en un estudio aleatorizado realizado en nuestro centro (24). La preparación intestinal anterógrada con soluciones evacuantes no se recomienda sistemáticamente. En casos en los que el estudio de extensión refleje una posibilidad de afectación del trayecto ureteral o que sugieran un acto quirúrgico difícil sería aconsejado el uso de cistoscopia seguido de cateterización ureteral previo a la cirugía. Con esta medida se puede reconocer correctamente el trayecto del uréter y así prevenir sus posibles lesiones.

### Cirugía del cáncer de ovario en aparente estadio inicial (I-IIA)

El objetivo de toda cirugía de cáncer de ovario es la resección completa del tumor y valorar la extensión de la enfermedad. El diagnóstico de los estadios iniciales sólo es posible tras la exclusión de metástasis abdominales o retroperitoneales mediante una exploración quirúrgica extensa y rigurosa. La metodología de esta inspección quirúrgica se basa en las vías naturales de diseminación y extensión del cáncer epitelial de ovario, ha sido recomendada por la European Guidelines for Staging of Ovarian

Cancer del grupo ginecológico de la EORTC (25), la FIGO (26) y la SEGO (27), y debe incluir los pasos y procedimientos descritos en la tabla I.

La laparotomía es la vía recomendada actualmente (28). Esta permite la exploración completa de la cavidad abdominal y disminuye el riesgo de ruptura iatrogénica de la masa tumoral. No obstante, la evidencia actual no ha demostrado que la vía mínimamente invasiva sea inferior a la laparotomía en seguridad oncológica, por lo que puede considerarse para la estadificación (29).

El objetivo de los procedimientos de estadificación no es otro que diagnosticar la enfermedad oculta en forma de implantes microscópicos (20-30 % de los casos) (30). La estadificación exclusiva mediante técnicas de imagen únicamente es insuficiente. Por ello, la estadificación intraperitoneal es fundamental a la hora de la detección de enfermedad oculta. La afectación linfática está presente en aproximadamente el 13 % de las pacientes (31). La linfadenectomía sistemática no ha demostrado beneficio en la supervivencia en estadios iniciales teniendo un papel principalmente pronóstico (32).

**Tabla I.** Pasos obligatorios en la estadificación del cáncer de ovario

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

\*Valorar conservación si la paciente tiene deseos genésicos.



En el caso de tumores de bajo potencial de malignidad o *borderline*, la estadificación puede obviar la linfadenectomía, ya que la diseminación ganglionar es baja y la supervivencia es muy buena a pesar de que exista afectación de los mismos. Además, no existe ningún tratamiento adyuvante adecuado para estos tumores (33,34).

### Cirugía del cáncer de ovario en aparente estadio avanzado (IIB-IV)

La cirugía de citorreducción (CCR) o *debulking* en los casos avanzados de cáncer de ovario tiene una finalidad terapéutica demostrada. El objetivo de la CCR ha de ser la exéresis completa o RO de cualquier tumor visible sin dejar enfermedad residual macroscópica, dado que el volumen de enfermedad residual tras la cirugía impactará en pronóstico final de las pacientes (35). Los tipos de cirugía en el cáncer de ovario están expuestos en la tabla II.

La CCR está considerada como uno de los gestos más relevantes en el tratamiento inicial del CEO, ya que, junto a la quimiosensibilidad del tumor, es el factor pronóstico independiente más importante asociado a la supervivencia (36). Según la cantidad de enfermedad residual tras esta primera citorreducción, la cirugía se clasificará en cirugía óptima o subóptima (Tabla II). Como se puede observar en la figura 1 y a partir de los datos de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Clínico San Carlos, el tipo de cirugía influye de forma significativa en la supervivencia global de las pacientes, siendo claramente menor en los casos de cirugía subóptima.

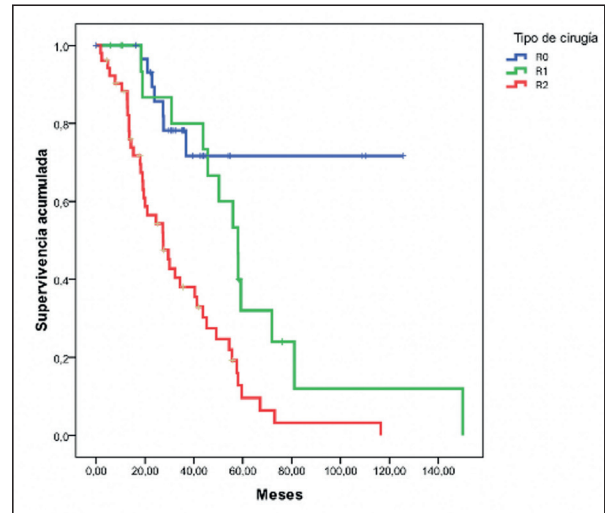


Fig. 1. Supervivencia global según el tipo de cirugía realizado en el cáncer epitelial de ovario en estadio III-IV. Datos de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

La laparoscopia permite realizar una biopsia diagnóstica y una evaluación de la reseabilidad quirúrgica del tumor. El objetivo de esta técnica es saber si la enfermedad es reseable con garantías quirúrgicas y oncológicas, con el objetivo de obtener una citorreducción completa (RO) y no someter a la mujer a laparotomía agresivas no resolutivas. Existen unos criterios de reseabilidad laparoscópica definidos por Fagotti y cols. (37,38). Estos criterios están recogidos en la tabla III. Esta puntuación se ha validado externamente y se ha demostrado eficaz en centros con ginecólogos oncológicos en formación (39).

Tabla II. Tipos de cirugía en el cáncer de ovario y tipos de citorreducción

Tipo de cirugía	Definición
Cirugía de estadificación	Cirugía realizada en estadios iniciales de la enfermedad para conocer su extensión real
Citorreducción primaria	Resección de la enfermedad en estadios avanzados antes del inicio de cualquier otro tratamiento
Cirugía de intervalo	Resección de la enfermedad en estadios avanzados tras haber administrado 3/4 ciclos de quimioterapia
Citorreducción secundaria	Resección de la enfermedad en recidiva
Cirugía de rescate	Rescate quirúrgico de la enfermedad en persistencia tras completar quimioterapia de primera línea
Tipos de cirugía según consenso de Vancouver (recomendada)	
Óptima (RO o completa)	Sin evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía
Subóptima (R1-R2)	Con evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía <ul style="list-style-type: none"> <li>- R1: tumor residual &lt; 1 cm</li> <li>- R2: tumor residual ≥ 1 cm</li> </ul>

**Tabla III.** Puntuación laparoscópica de Fagotti en la evaluación de la citorreducción en la cirugía del cáncer de ovario

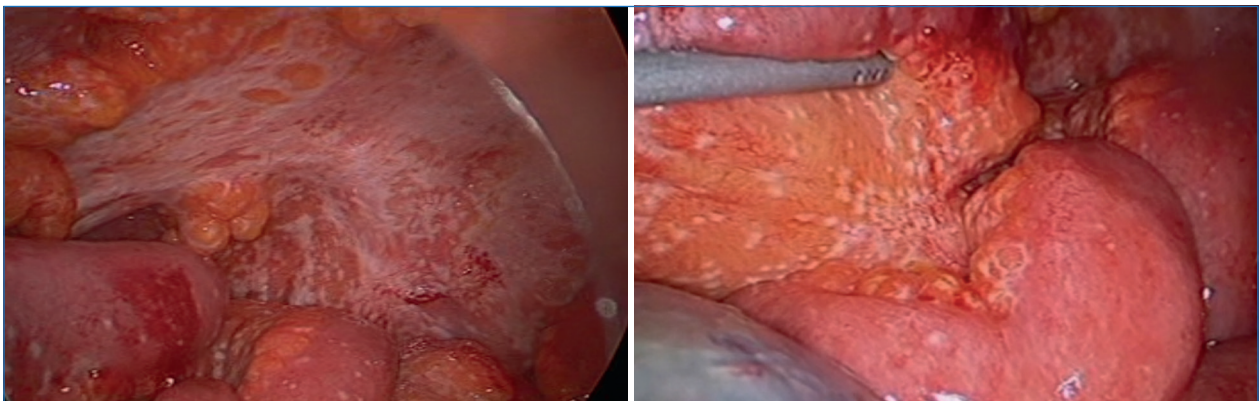
Afectación omental	0: implantes aislados 2: afectación difusa hasta la curvatura mayor gástrica
Carcinomatosis peritoneal	0: afectación limitada en determinadas regiones: gotieras, o peritoneo pélvico, que permita su resección 2: afectación masiva o miliar <i>irreseables</i>
Carcinomatosis diafragmática	0: reseccionable 2: afectación masiva o confluyente de la mayor parte de la superficie diafragmática
Raíz de mesenterio*	0: sin retracción de la raíz del mesenterio 2: nódulos o afectación del mesenterio valorada como limitación de movilización de segmentos intestinales
Afectación intestinal*	0: afectación reseccionable sin riesgo intestino corto 2: difusa que haga imposible la resección sin provocar un síndrome del intestino corto
Afectación gástrica	2: nódulos infiltrando el omento, bazo u omento gastrohepático
Metástasis hepáticas	2: cualquier lesión capsular > 2 cm
*Criterios de irreseccionabilidad: infiltración raíz del mesenterio. Afectación miliar de la serosa del intestino delgado.	
Se asigna un valor de 0 o 2 dependiendo de si la enfermedad está presente en estas ubicaciones. Si las pacientes puntúan $\geq 10$ , es muy poco probable que se produzca una citorreducción óptima. Si obtienen una puntuación < 10, se consideran candidatas a cirugía citorreductora.	

Recientemente se han otros parámetros para predecir complicaciones perioperatorias en los casos de cirugía citorreductora primaria de cáncer de ovario avanzado. Se ha determinado que el mal estado del paciente, la presencia de ascitis > 500 ml, un valor del CA-125 > 1000 UI/L y una puntuación de Fagotti  $\geq 10$  indican una tasa elevada de complicaciones si se opta por cirugía primaria de máximo esfuerzo (40) (Fig. 2).

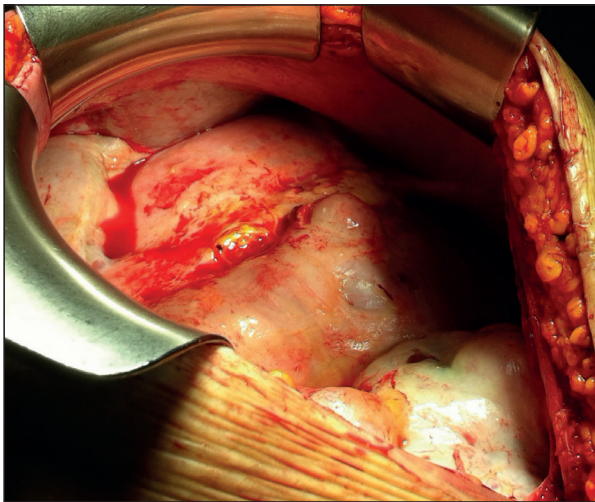
En los casos de enfermedad avanzada con diseminación peritoneal evidente (estadios FIGO (IIIb-IV) no es imprescindible la linfadenectomía para estadificar, ya que una afectación peritoneal macroscópica es al menos un estadio IIIb, independientemente del resultado del estado

de los ganglios linfáticos (26). Además, se ha demostrado que únicamente sería recomendable extirpar aquellos ganglios que están macroscópicamente afectados, ya que hacerlo de forma sistemática no mejora la supervivencia de las mujeres con este tumor y aumenta la morbilidad (41). De esta forma, los ganglios afectados macroscópicamente sólo se extirparían como parte de la demasificación que implica una cirugía de citorreducción de máximo esfuerzo.

La extensión de la enfermedad y las características de cada paciente pueden influir y limitar el resultado citorreductor deseado. Uno de los inconvenientes de esta cirugía es su alta morbilidad, debido a que requiere la extirpación,

**Fig. 2.** Exploración laparoscópica en un carcinoma de ovario avanzado con una puntuación de Fagotti > 10.

si es necesario, de aquellos órganos que estén afectados por el tumor. Así, en casos avanzados, es frecuente realizar resecciones intestinales, esplenectomías, cistectomías, hepatectomías, etc. En ocasiones, la citorreducción óptima es imposible, no consiguiéndose por ello un beneficio pronóstico para la paciente a pesar de que se le ha infligido un daño importante. En la actualidad la tasa de citorreducciones óptimas en estadios IIIC-IV varía de unas instituciones a otras y de unos pacientes a otros, habiéndose descrito como recomendable alcanzar citorreducciones en  $\geq 75\%$  de los casos (42). Por ello, se considera un indicador de calidad en el tratamiento del cáncer de ovario el manejo por un equipo multidisciplinar y en centros con más de 20 casos por año (43). Son numerosas las opiniones que definen el CEO como un tumor de tratamiento con resultados "equipo-dependientes". De esta forma, y para mejorar la tasa de cirugías óptimas, se ha planteado la posibilidad de un tratamiento quimioterápico neoadyuvante previo cuando se sospecha que la citorreducción será subóptima (44,45). No obstante, a veces esta citorreducción óptima no puede conseguirse durante la cirugía de intervalo a pesar de la quimioterapia previa (Fig. 3).



**Fig. 3.** CEO en etapa IIIC tras quimioterapia neoadyuvante. Afectación masiva de la cavidad sin que puedan identificarse claramente las estructuras abdominales. De arriba abajo se encuentran el estómago, colon transverso e intestino delgado infiltrados por el tumor.

Muchas veces se inicia una cirugía de estadificación primaria y el tumor no puede ser operado, por tanto, ya se ha infligido una importante morbilidad a la paciente. Por ello, se necesitan identificar factores preoperatorios predictivos de esta irreseabilidad y así evitar una cirugía innecesaria. En este sentido, y como se ha comentado anteriormente, la laparoscopia juega un importante papel a la hora de estudiar los casos con enfermedad avanzada con sospecha de irreseabilidad. Hasta el momento, los facto-

res predictores preoperatorios asociados a una posible cirugía subóptima y que obligarían a plantear otra estrategia en vez de intentar una cirugía primaria, como referir a la paciente a quimioterapia neoadyuvante están expuestos en la tabla IV (37,46-53). La inclusión de la RM con difusión permitiría evidenciar mejor los tumores y así hacer una mayor aproximación preoperatoria a los casos potencialmente reseables (54).

**Tabla IV.** Criterios preoperatorios que predicen la irreseabilidad y conseguir un citorreducción completa

Paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado funcional (ECOG <math>\geq 2</math>)</li> <li>- Presencia de comorbilidades que no permitan el máximo esfuerzo quirúrgico para conseguir una citorreducción R0</li> <li>- No aceptación por parte de la paciente de los riesgos y consecuencias inherentes a la citorreducción (colocación de estoma, transfusiones, etc.)</li> </ul>
Tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Afectación de la raíz del mesenterio no reseable</li> <li>- Invasión no reseable del tronco celíaco / hilio hepático</li> <li>- Afectación carcinomatosa difusa de la serosa de intestino delgado cuya resección comporte un alto riesgo de síndrome de intestino corto (longitud menor 1,5 m)</li> <li>- Afectación difusa y/o profunda de estómago, duodeno y/o cabeza-porción media de páncreas</li> <li>- Afectación pleural difusa</li> <li>- Adenopatías retroperitoneales no reseables</li> <li>- Presencia de metástasis viscerales múltiples con:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación central o multisegmentaria del parénquima hepático</li> <li>• Afectación múltiple pulmonar</li> <li>• Afectación del sistema nervioso central</li> </ul> </li> </ul>

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

Para valorar la morbilidad operatoria se ha creado el índice de complejidad quirúrgica, el cual está basado en la complejidad y el número de procedimientos realizados a la paciente (55) (Tabla V). Este índice se ha asociado con la morbilidad posoperatoria, pero no con la mortalidad





la quimioterapia neoadyuvante se ha visto como una alternativa en las pacientes con CEO avanzado (III-IV) no subsidiarias de cirugía óptima inicial. Su validez como alternativa a la citorreducción primaria ha sido soportada con 4 ensayos clínicos en fase III de diseño similar, el del grupo EORTC/NCIC europeo (44), el británico/neozelandés CHORUS (57), el japonés del grupo JCOG (58), el Italiano (SCORPION) (59) y en espera de los resultados de un quinto (estudio TRUST) (60). En todos estos estudios se compara la cirugía de citorreducción primaria *versus* la cirugía de intervalo tras 3 ciclos de platino-paclitaxel trisemanal y completando los 3 ciclos de quimioterapia restantes tras la misma. En estos estudios la quimioterapia neoadyuvante mejoró significativamente la tasa de citorreducción óptima y la morbilidad perioperatoria, pero no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia. Aunque estos hallazgos sitúan a esta práctica como recomendable, pero no como sustitutiva de la cirugía de citorreducción primaria para muchos grupos oncológicos. En nuestra experiencia, la quimioterapia neoadyuvante ha permitido mayor resecabilidad en los casos de CEO y trompa en estadio IIIC-IV. Además, se ha visto que, tras la quimioterapia neoadyuvante, hasta un 30 % de las pacientes no presentaba enfermedad residual mayor de 1 cm al realizar la cirugía de intervalo, consiguiéndose de esta forma una cirugía óptima.

Los grupos en contra de esta práctica en el CEO justifican su rechazo para considerarla como primera opción en base a que las tasas de cirugías óptimas en el grupo de citorreducción primaria eran inferiores al 60 % y porque existía alta variabilidad de la calidad quirúrgica en los diferentes grupos integrantes.

Con base en la evidencia disponible sobre la quimioterapia neoadyuvante, la Society of Gynecologic Oncology y la American Society of Clinical Oncology (61) recomiendan que todas las mujeres con sospecha o CEO invasivo en estadio IIIC-IV sean evaluadas por un oncólogo ginecológico. Las mujeres con un perfil de riesgo perioperatorio alto o una baja probabilidad de lograr la citorreducción óptima deben recibir quimioterapia neoadyuvante. Las mujeres aptas para cirugía citorreductora primaria, y con la enfermedad potencialmente resecable, pueden recibir quimioterapia neoadyuvante o cirugía citorreductora primaria. Sin embargo, se prefiere la cirugía citorreductora primaria si hay una alta probabilidad de lograr la citorreducción óptima con una morbilidad aceptable.

## CIRUGÍA CONSERVADORA DE LA FERTILIDAD EN EL CÁNCER DE OVARIO

La cirugía conservadora es aquella que respeta las estructuras de los genitales internos femeninos necesarias

para cumplir su función reproductiva. Debido a la amplia gama de tratamientos de reproducción asistida, se puede considerar como cirugía conservadora a aquella de preservar el útero, aunque se hallan extirpado ambos anejos. En este último caso, la fecundación *in vitro* con óvulo de donante (OVODON) permitiría mantener los deseos genésicos de la mujer. Es obvio decir que este tipo de intervención sólo estará indicada en mujeres jóvenes que deseen mantener sus deseos genésicos.

Existe acuerdo en recomendar este tipo de cirugía en los casos de carcinoma de ovario de bajo potencial maligno o *borderline* y en carcinomas invasores en estadios Ia/Ib G1-2. En este último caso, esta actitud no debe mermar en la práctica del resto de la estadificación quirúrgica reglada realizando una correcta cirugía de estadificación (62,63). La tasa de recidiva global tras preservación de fertilidad es del 11 % en estadios iniciales, lo cual supone resultados similares al tratamiento convencional (64). Realizar cirugía conservadora en los tipos histológicos células claras, en tumores con citología positiva para malignidad (Ic) y con grado histológico indiferenciado (G3) es motivo actual de controversia (65) por la mayor tasa de recaídas. En estadios II-IV el riesgo de recaída es poco asumible y existe una falta de evidencia de su seguridad, ya que las recurrencias (38 %) no se conoce si están relacionadas con la historia natural de la enfermedad y o con la preservación.

El problema se plantea en los aparente Ia/Ib en los que la estadificación ha incrementado el estadio *a posteriori*. En estos casos y a pesar de la controversia podría aceptarse la cirugía conservadora previamente realizada con el consentimiento de la paciente tras la nueva información sobre su enfermedad y plantear la adición de quimioterapia adyuvante asociada a una práctica de preservación de ovocitos o tejido ovárico (como la vitrificación de ovocitos) para realizar posteriormente técnicas de reproducción asistida (66).

## PROCEDIMIENTOS DE CIRUGÍA CITORREDUCTORA EN CÁNCER DE OVARIO POR CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA

La cirugía mínimamente invasiva (CMI), laparoscópica o robótica, tiene un papel limitado en el CEO ya que como técnica de citorreducción no existen estudios aleatorizados, por lo que su práctica clínica aún no puede ser recomendada de forma rutinaria. La introducción de la cirugía laparoscópica se situaría dentro de 2 situaciones posibles dependiendo de la estadificación aparente del tumor:

1. *Estadios iniciales*: se ha comprobado que en los estadios I se puede realizar una cirugía de estadificación completa mediante laparoscopia/robótica

con resultados similares a la cirugía abierta en cuanto a supervivencia (67). La manipulación del tumor deberá hacerse dentro de una bolsa y evitando su ruptura. Una reciente revisión de la Cochrane no ha encontrado ninguna evidencia de buena calidad para poder cuantificar los riesgos y beneficios de la laparoscopia en el tratamiento del CEO en estadio temprano como práctica clínica habitual (68).

- 2 *Estadios avanzados*: estudios recientes de muestra pequeña han demostrado la seguridad del abordaje CMI en los casos de CEO avanzados con una cirugía óptima en el 82 % de los casos (69). No obstante, aunque los datos son favorables, se necesitan más estudios que confirmen la seguridad en cuanto a supervivencia de este procedimiento. Por otro lado, una consideración a tener en cuenta es la posibilidad de metástasis de carcinoma de ovario en el sitio del trocar que pueden alcanzar hasta un 17 % de los casos (70), aunque suelen desaparecer tras el tratamiento quimioterápico sin necesidad de resección quirúrgica la mayoría de las veces.

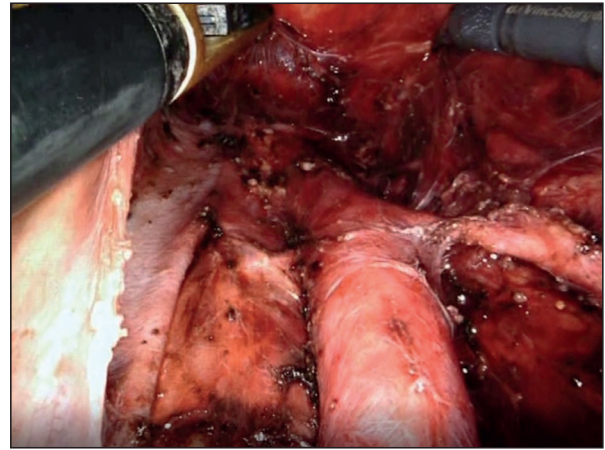
### Cirugía robótica en el cáncer de ovario

La evidencia con respecto a la cirugía robótica en mujeres con CEO es aún escasa, pero su uso está creciendo progresivamente. La cirugía robótica es la evolución tecnológica de la CMI. El sistema robótico supera las limitaciones de la cirugía laparoscópica y de la cirugía convencional, aumentando las habilidades del cirujano (71).

Probablemente la cirugía robótica tiene en la patología maligna su indicación más acertada, debido a que estas patologías suelen precisar intervenciones de mayor precisión, duración y complejidad. En este sentido, la cirugía robótica oferta al cirujano grandes ventajas gracias a la aportación de la visión tridimensional, la falta de temblor y la movilidad de sus instrumentos. Estudios previos en tumores y procedimientos onco-ginecológicos ofrecen resultados favorecedores a su uso (72-74).

El papel de la robótica en el cáncer de ovario es mucho menos claro que en el cáncer de cérvix o de endometrio. El uso de cirugía robótica en pacientes seleccionados con enfermedad en etapas iniciales puede tener un papel importante en instituciones de referencia con ginecólogos oncólogos (Fig. 5), debido a que la supervivencia a 5 años supera el 90 % con bajo deterioro de la calidad de vida de las pacientes (75).

Sin embargo, la cirugía mínimamente invasiva en pacientes con carcinoma de ovario en etapa avanzada o recurrente requiere más investigación, incluso en casos



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

seleccionados (76). En estos casos, las limitaciones a su uso incluyen la frecuente necesidad de resecciones intestinales, esplenectomías, resección de implantes en lugares de mal acceso y lesiones en el piso abdominal superior. Todo esto hace que la resección sea más compleja de lograr. Por otro lado, el robot tiene una limitación para acceder a la pelvis y la parte superior abdomen en el mismo tiempo.

Desde el punto de vista científico, el principal inconveniente es que la cirugía robótica en el CEO se limita a unas pocas series de casos y estudios comparativos con laparoscopia o laparotomía, de manera que la evidencia científica es aún escasa. El primer estudio comparativo publicado sobre cirugía robótica en el CEO fue en la clínica Mayo por Magrina y cols. (77). Se compararon 25 casos intervenidos por cirugía robótica, 29 laparoscópica y 119 laparotómica. La estancia media fue inferior en los casos robóticos y laparoscópicos comparados con la laparotomía. Los resultados fueron un mayor tiempo operatorio y una menor pérdida de sangre a favor del grupo robótico. No hubo diferencias en la supervivencia entre los grupos. Sin embargo, las pacientes sometidas a una citorreducción con dos o más procedimientos mayores, los resultados no mejoraron. Una serie más amplia analizando 89 pacientes con CEO con diseminación abdominal de los 63 que se sometieron a cirugía robótica tuvieron un mayor tiempo operatorio, una menor pérdida de sangre, una menor tasa de complicaciones y una estancia hospitalaria más corta que el grupo de laparotomía (78). En este estudio, la enfermedad residual fue similar en ambos grupos (73 % en robótica vs. 50 % en abierta,  $p = 0,880$ ). Sin embargo, este estudio presentaba un seso a favor de la robótica y fue que sus pacientes tenían más tasa de quimioterapia neoadyuvante (52 % vs. 15 %;  $p = 0,0013$ ). Este estudio no encontró diferencias en el riesgo de recurrencia o la supervivencia a 1 año entre ambos grupos.

Una revisión sistemática analizó datos de 102 pacientes en 4 estudios sobre cirugía de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante por CEO en estadio avanzado. Se logró una citorreducción completa en el 76,5 % de los pacientes (79). La estancia hospitalaria media fue de 2,4 días con una baja prevalencia de complicaciones intra y posoperatorias. Durante una mediana de seguimiento de 25,3 meses, 60 pacientes (61 %) desarrollaron enfermedad recurrente localizada principalmente en el peritoneo y los ganglios linfáticos.

Respecto a la cirugía de citorreducción secundaria robótica, se conoce que la extirpación quirúrgica de recidivas localizadas sensibles al platino puede mejorar la supervivencia (80). El primer estudio que analizó retrospectivamente 52 pacientes con CEO recurrente sometidas a cirugía de reducción secundaria (9 por laparoscopia, 33 por laparotomía y 10 por robótica) demostró que la laparoscopia y robótica se asociaron con menor pérdida de sangre y estancia hospitalaria, pero con similares tiempos operatorios, complicaciones, tasas de citorreducción completa y supervivencia que la laparotomía (81). Similares resultados obtienen otros estudios retrospectivos (82), concluyendo que los pacientes con CEO recurrente y enfermedad localizada sin carcinomatosis pueden ser candidatas para la citorreducción secundaria con asistencia robótica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehoul J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16061. DOI: 10.1038/nrdp.2016.61
- Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Abridged Republication of Guidelines from the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Obstet Gynecol* 2015;126(1):171-4. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000917
- Köbel M, Kang EY. The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification. *Cancers (Basel)* 2022;14(2):416. DOI: 10.3390/cancers14020416
- Hidalgo JJ, Ros F, Aubá M, Errasti T, Olartecoechea B, Ruiz-Zambrana Á, et al. Prospective external validation of IOTA three-step strategy for characterizing and classifying adnexal masses and retrospective assessment of alternative two-step strategy using simple-rules risk. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53(5):693-700. DOI: 10.1002/uog.20163
- Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghani S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:449-62. DOI: 10.1093/humupd/dmt059
- Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):59-64. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02057-4
- Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC Jr, Lokshin A. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2010;117(3):440-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.02.005
- Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl 3:274-81. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200511001-00015
- Buyss SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305(22):2295-303. DOI: 10.1001/jama.2011.766
- Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10022):945-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6
- Angioli R, Plotti F, Capriglione S, Aloisi A, Montera R, Luvero D, et al. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2013;128(3):579-83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.11.040
- Suri A, Perumal V, Ammali P, Suryan V, Bansal SK. Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11(1):17308. DOI: 10.1038/s41598-021-96552-9
- Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, Gabra H, Ganesan Raji, Hughes C, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Epithelial Ovarian / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:123-39. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.016
- Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2006;7(11):925-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70939-1
- Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98:212-7. DOI: 10.1097/00006250-200112000-00036
- 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. DOI: 10.1006/gyno.2002.6708
- Lennox GK, Eiriksson LR, Reade CJ, Leung F, Mojtahedi G, Atenafu EG, et al. Effectiveness of the risk of malignancy index and the risk of ovarian malignancy algorithm in a cohort of women with ovarian cancer: does histotype and stage matter? *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(5):809-14. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000442
- Ikeda Y, Hasegawa K, Kurosaki A, Miyara A, Hanaoka T, Shintani D, et al. The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as a Predictive Marker of Peritoneal Dissemination in Epithelial Ovarian Cancer Patients. *Oncol Res Treat* 2015;38(6):276-81. DOI: 10.1159/000430858
- Steffensen KD, Waldstrøm M, Brandslund I, Petzold M, Jakobsen A. The prognostic and predictive value of combined HE4 and CA-125 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(9):1474-82. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182681cfd
- Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al.; Gynecology Cancer Disease Site Group. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;126:157. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.048
- Glickman A, Paredes P, Carreras-Diéguez N, Niñerola-Baizán A, Gaba L, Pahisa J, et al. Evaluation of patients with advanced epithelial ovarian cancer before primary treatment: correlation between tumour burden assessed by [18F]FDG PET/CT volumetric parameters and tumour markers HE4 and CA125. *Eur Radiol* 2022;32(4):2200-8. DOI: 10.1007/s00330-021-08305-x
- Kang S, Park SY. To predict or not to predict? The dilemma of predicting the risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 8:viii23-viii28. DOI: 10.1093/annonc/mdr530
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al.; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975-80. DOI: 10.1056/NEJMoa012385



24. Marques de Marino P, Rial Horcajo R, Garcia Grandal T, Sanchez Hervás L, Serrano Hernando FJ, Herraiz Martínez MA, et al. Thromboprophylaxis in gynecologic cancer surgery: Is extended prophylaxis with low molecular weight heparin justified? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;230:90-5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.09.028
25. Verleye L, Ottevanger PB, van der Graaf W, Reed NS, Vergote I; Gynaecological Cancer Group (GCG) of European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery. *Eur J Cancer* 2009;45(4):517-26. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.09.031
26. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Abridged Republication of Guidelines from the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Obstet Gynecol* 2015;126(1):171-4. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000917
27. Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
28. Falcetta FS, Lawrie TA, Medeiros LR, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD005344. DOI: 10.1002/14651858.CD005344.pub4
29. Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, Bregar AJ, Wright JD, Boruta DM. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(1):50.e1-50.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.08.030
30. Trimpos JB. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:60-70. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.001
31. Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: A comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(8):1407-14. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000787
32. Bizzarri N, du Bois A, Fruscio R, De Felice F, De Iaco P, Casarin J, et al. Is there any therapeutic role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in apparent early stage epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2021;160(1):56-63. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.10.028
33. 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.
34. Cusidó M, Balagueró L, Hernandez G, Falcón O, Rodríguez-Escudero FJ, Vargas JA, et al.; Section of Gynecologic Oncology and Breast Pathology of Spanish Federation of Gynecologic Oncology (SEGO). Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):617-22. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.10.001
35. Vergote I, Gonzalez-Martin A, Lorusso D, Gourley C, Mirza MR, Kurtz JE, et al.; participants of the 6th Gynecologic Cancer Inter-Group (GCIg) Ovarian Cancer Consensus Conference on Clinical Research. Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup. *Lancet Oncol* 2022;23(8):e374-e384. DOI: 10.1016/S1473-2045(22)00139-5. Erratum in: *Lancet Oncol* 2022;23(9):e404. DOI: 10.1016/S1473-2045(22)00502-2
36. Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, Hoskins WJ, Pingle PR, Leitao MM Jr, et al. The effect of primary cytoreduction on outcomes of patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer stratified by the initial tumor burden in the upper abdomen cephalad to the greater omentum. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):351-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.11.022
37. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006;13(8):1156-61. DOI: 10.1245/ASO.2006.08.021
38. Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Cosentino F, Chiantera V, et al. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: Proof of a concept. *Gynecol Oncol* 2015;139(1):5-9.
39. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):462.e1-462.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.07.016
40. Vizzielli G, Costantini B, Tortorella L, Pitruzzella I, Gallotta V, Fanfani F, et al. A laparoscopic risk-adjusted model to predict major complications after primary debulking surgery in ovarian cancer: A single-institution assessment. *Gynecol Oncol* 2016;142(1):19-24. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.020
41. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 2019;380(9):822-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1808424.
42. Chi DS, Schwartz PE. Cytoreduction vs. neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111(3):391-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.058
43. Dahm-Kähler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johannesson L. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study. *Gynecol Oncol* 2016;142:211-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.025
44. 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 25<sup>th</sup>, 2008.
45. 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.11.002
46. 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. DOI: 10.1002/1097-0142(20011115)92:10<2585:AID-CNCR1611>3.0.CO;2-#
47. 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. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200503000-00005
48. 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. DOI: 10.1006/gyno.2002.6849
49. 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. DOI: 10.1159/000074644
50. Morice P, Dubernard G, Rey A, Atallah D, Pautier P, Pomel C, et al. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2003;197:955-63. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.06.004
51. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Taylor A, Ngeh N, Thomas H. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:25-8.
52. Eltabbakh GH, Mount SL, Beatty B, Simmons-Arnold L, Cooper K, Morgan A. Factors associated with cytoreducibility among women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;95:377-83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.07.045
53. Brockbank EC, Ind TEJ, Barton DPJ, Sheperd JH, Gore ME, A'hern R, et al. Preoperative predictors of suboptimal primary surgical cytoreduction in women with clinical evidence of advanced primary epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:42-50. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200401000-00005
54. Dhanda S, Thakur M, Kerkar R, Jagmohan P. Diffusion-weighted imaging of gynecologic tumors: diagnostic pearls and potential pitfalls. *Radiographics* 2014;34(5):1393-416. DOI: 10.1148/rg.345130131

55. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(6):676.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.10.495
56. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope RC, Wilson TO, et al. Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg* 2009;208(4):614-20. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.01.006
57. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9990):249-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6
58. Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al; Japan Clinical Oncology Group. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer* 2020;130:114-125. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.02.020
59. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V. Phase III randomized clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 2016;59:22-33. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.017
60. Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. TRUST: Trial of Radical Uprfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(8):1327-31. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000682
61. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol* 2016;143(1):3-15. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.022
62. Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J, et al.; GCCLCC and SFOG. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique). *Hum Reprod* 2005; 20:1379-85. DOI: 10.1093/humrep/deh777
63. Morice P, Wicart-Poque F, Rey A, El-Hassan J, Pautier P, Lhomme C, et al. Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;92:2412-8. DOI: 10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2412::AID-CNCR1590>3.0.CO;2-7
64. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: A systematic review of oncological issues. *Ann Oncol* 2016;27(11):1994-2004. DOI: 10.1093/annonc/mdw311
65. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1-7. DOI: 10.1006/gyno.2002.6805
66. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility Preservation in Adolescents and Young Adults with Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(32):4831-41. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8312
67. Ghezzi F, Cromi A, Siesto G, Serati M, Zaffaroni E, Bolis P. Laparoscopy staging of early ovarian cancer: our experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19 Suppl 2:S7-S13. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181bf82f3
68. Falcetta FS, Lawrie TA, Medeiros LR, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10(10):CD005344. DOI: 10.1002/14651858.CD005344.pub4.
69. Fanning J, Hojat R, Johnson J, Fenton B. Laparoscopic cytoreduction for primary advanced ovarian cancer. *JLS* 2010;14(1):80-2. DOI: 10.4293/108680810X12674612014707
70. Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(5):776-9. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200509000-00010
71. Coronado Martín PJ. Robotic surgery in gynecology: is it the future? *An R Acad Nac Med (Madr)* 2011;128(4):679-92; discussion 692-4.
72. Cantrell LA, Mendivil A, Gehrig PA, Boggess JF. Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience. *Gynecol Oncol* 2010;117(2):260-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.012
73. Coronado PJ, Fasero M, Magrina JF, Herraiz MA, Vidart JA. Comparison of perioperative outcomes and cost between robotic-assisted and conventional laparoscopy for transperitoneal infrarenal para-aortic lymphadenectomy (TIPAL). *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(4):674-81. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.01.023
74. Coronado PJ, Herraiz MA, Magrina JF, Fasero M, Vidart JA. Comparison of perioperative outcomes and cost of robotic-assisted laparoscopy, laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(2):289-94. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.006
75. Gallotta V, Certelli C, Oliva R, Rosati A, Federico A, Loverro M, et al. Robotic surgery in ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2023;90:102391. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102391. Epub 2023 Jul 12. Erratum in: *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2023;91:102419. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102419
76. Minig L, Padilla Iserte P, Zorrero C, Zanagnolo V. Robotic Surgery in Women with Ovarian Cancer: Surgical Technique and Evidence of Clinical Outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23(3):309-16. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.10.014
77. Magrina JF, Zanagnolo V, Noble BN, Kho RM, Magtibay P. Robotic approach for ovarian cancer: perioperative and survival results and comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2011;121:100-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.11.045
78. Feuer GA, Lakhi N, Barker J, Salmieri S, Burrell M. Perioperative and clinical outcomes in the management of epithelial ovarian cancer using a robotic or abdominal approach. *Gynecol Oncol* 2013;131:520-4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.022
79. Psomiadou V, Prodromidou A, Fotiou A, Lekka S, Iavazzo C. Robotic interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: current challenge or future direction? A systematic review. *J Robot Surg* 2021;15(2):155-63. DOI: 10.1007/s11701-020-01155-7
80. Petrillo M, Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Costantini B, Vizzielli G, et al. Ovarian cancer patients with localized relapse: clinical outcome and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2013;131:36-41. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.06.020
81. Magrina JF, Cetta RL, Chang YH, Guevara G, Magtibay PM. Analysis of secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer by robotics, laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2013;129:336-40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.01.015
82. Escobar PF, Levinson KL, Magrina J, Martino MA, Barakat RR, Fader AN, et al. Feasibility and perioperative outcomes of robotic-assisted surgery in the management of recurrent ovarian cancer: A multi-institutional study. *Gynecol Oncol* 2014;134:253-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.007

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

*New treatments for chemoresistant ovarian cancer. A systematic review*

Marta Gagonells Dols, Pepita Giménez-Bonafé

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

## Resumen

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

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

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

### Palabras clave:

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

## Abstract

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

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

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

### Keywords:

Ovarian cancer.  
Chemoresistance.  
Platinum.  
Immunotherapy.  
Survival.

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

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00086

### Correspondencia:

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

## INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

## SITUACIÓN ACTUAL, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## MÉTODOS

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

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

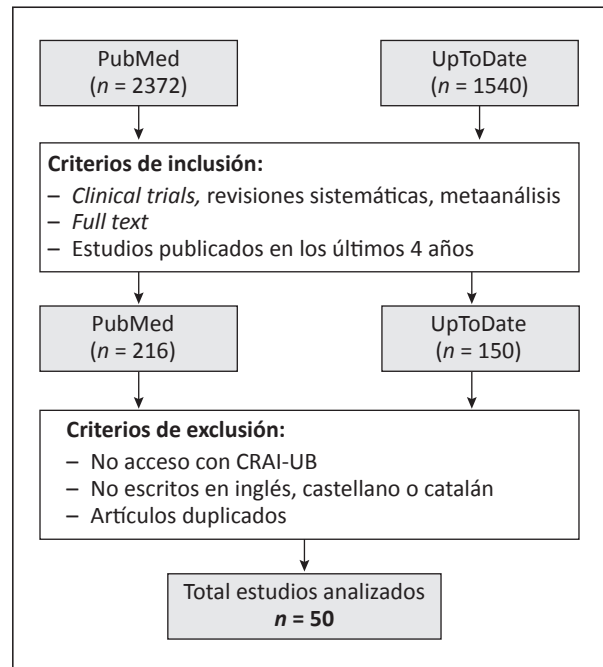


Fig. 1. Diagrama PRISMA.

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

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

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

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

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

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

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

### Células madre del cáncer

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

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

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

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

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

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

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

### Uso de inhibidores

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Continúa en la página siguiente)

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

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

(Continúa en la página siguiente)



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

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

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

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

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

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

Estas alteraciones constituyen posibles dianas terapéuticas por las siguientes razones:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Inhibidores de la vía Jak/STAT

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

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

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

### Inhibidores de la vía de Notch

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

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

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

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

### Inhibidores de la vía Wnt

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

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

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

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

### Inhibidores de la vía Hedgehog

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

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

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

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

### Inhibidores de PARP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Problemas que destacan con el uso de inhibidores de PARP:

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

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

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

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

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

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

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

## Terapias antiangiogénicas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Inmunoterapia

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

### *Immune checkpoint blockade*

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Terapia con vacunas

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

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

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

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

### **Adoptive T cell therapy**

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

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

### **Otros ensayos clínicos en curso**

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

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

## **CONCLUSIONES**

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

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

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

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

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

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

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs* 2019;35(2):151-6. DOI: 10.1016/j.soncn.2019.02.001
2. Roy L, Cowden K. Can Stemness and Chemoresistance Be Therapeutically Targeted via Signaling Pathways in Ovarian Cancer? *Cancers (Basel)* 2018;10(8):241. DOI: 10.3390/cancers10080241
3. American Cancer Society. Ovarian Cancer (Internet). Available from: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer.html/> (consultado 24 enero 2022).
4. Ottevanger PB. Ovarian cancer stem cells more questions than answers. *Semin Cancer Biol* 2017; 44:67-71. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.04.009
5. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician* 2016;93(11):937-44.
6. Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer. Prevención de los tumores ginecológicos (Internet). Disponible en: <https://seom.org/manual-prevencion/211/> (consultado 18 julio 2021).
7. Testa U, Petrucci E, Pasquini L, Castelli G, Pelosi E. Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. *Medicines* 2018;5(1):16. DOI: 10.3390/medicines5010016
8. Katopodis P, Chudasama D, Wander G, Sales L, Kumar J, Pandhal M, et al. Kinase Inhibitors and Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11(9):1357. DOI: 10.3390/cancers11091357
9. Ediriweera MK, Tennekoon KH, Samarakoon SR. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance. *Semin Cancer Biol* 2019; 59:147-60. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.05.012
10. Brett MR, Jennifer BP, Thomas AS, Brett MR, Jennifer BP, Thomas AS. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017;14(1):9-32. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084
11. Bogani G, Lopez S, Mantiero M, Ducceschi M, Bosio S, Ruisi S, et al. Immunotherapy for platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2020;158(2):484-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.05.681
12. Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, Michels J, Martins I, Kepp O, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene* 2012;31(15):1869-83. DOI: 10.1038/onc.2011.384
13. Christie EL, Bowtell DDL. Acquired chemotherapy resistance in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_8):viii13-5. DOI: 10.1093/annonc/mdx446
14. Norouzi-Barough L, Sarookhani MR, Sharifi M, Moghbelinejad S, Jangjoo S, Salehi R. Molecular mechanisms of drug resistance in ovarian cancer. *J Cell Physiol* 2018;233(6):4546-62. DOI: 10.1002/jcp.26289
15. Li S, Ma J, Wong A. Chemoresistance in ovarian cancer: exploiting cancer stem cell metabolism. *J Gynecol Oncol* 2018;29(2):e32. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e32
16. Sørensen SM, Schnack TH, Høgdall C. Impact of residual disease on overall survival in women with Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIIB–IIIC vs stage IV epithelial ovarian cancer after primary surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98(1):34-43. DOI: 10.1111/aogs.13453
17. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* 2009;115(6):1234-44. DOI: 10.1002/cncr.24149
18. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34-43. DOI: 10.1056/NEJMoa052985
19. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U, et al. Randomized Phase III Trial of Topotecan Following Carboplatin and Paclitaxel in First-line Treatment of Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Cancer Intergroup Trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(15):1036-45. DOI: 10.1093/jnci/djj296
20. Le Saux O, Ray-Coquard I, Labidi-Galy SI. Challenges for immunotherapy for the treatment of platinum resistant ovarian cancer. *Semin Cancer Biol* 2021; 77:127-43. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.08.017
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
22. Zamarin D. Novel therapeutics: response and resistance in ovarian cancer. *International J Gynecol Cancer* 2019;29(Suppl 2):s16-21. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000456
23. Ghoneum A, Gonzalez D, Abdulfattah AY, Said N. Metabolic Plasticity in Ovarian Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1267. DOI: 10.3390/cancers12051267
24. Najafi M, Mortezaee K, Majidpoor J. Cancer stem cell (CSC) resistance drivers. *Life Sci* 2019; 234:116781. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116781
25. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2473-83. DOI: 10.1056/NEJMoa1104390
26. Deng J, Bai X, Feng X, Ni J, Beretov J, Graham P, et al. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway alleviates ovarian cancer chemoresistance through reversing epithelial-mesenchymal transition and decreasing cancer stem cell marker expression. *BMC Cancer* 2019;19(1):618. DOI: 10.1186/s12885-019-5824-9
27. Ghoneum A, Said N. PI3K-AKT-mTOR and NFκB Pathways in Ovarian Cancer: Implications for Targeted Therapeutics. *Cancers (Basel)* 2019;11(7):949. DOI: 10.3390/cancers11070949
28. Gasparri ML, Besharat ZM, Farooqi AA, Khalid S, Taghavi K, Besharat RA, et al. MiRNAs and their interplay with PI3K/AKT/mTOR pathway in ovarian cancer cells: a potential role in platinum resistance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(12):2313-8. DOI: 10.1007/s00432-018-2737-y
29. Zhao W, Han T, Li B, Ma Q, Yang P, Li H. miR-552 promotes ovarian cancer progression by regulating PTEN pathway. *J Ovarian Res* 2019;12(1):121. DOI: 10.1186/s13048-019-0589-y
30. Dong W, Chen A, Chao X, Li X, Cui Y, Xu C, et al. Chrysin Inhibits Proinflammatory Factor-Induced EMT Phenotype and Cancer Stem Cell-Like Features in HeLa Cells by Blocking the NF-κB/Twist Axis. *Cell Physiol Biochem* 2019;52(5):1236-50. DOI: 10.33594/000000084
31. Huang TT, Lampert EJ, Coots C, Lee JM. Targeting the PI3K pathway and DNA damage response as a therapeutic strategy in ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2020;86:102021. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102021
32. Konstantinopoulos PA, Barry WT, Birrer M, Westin SN, Cadoo KA, Shapiro GI, et al. Olaparib and α-specific PI3K inhibitor apelisib for patients with epithelial ovarian cancer: a dose-escalation and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2019;20(4):570-80. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30905-7
33. Clinicaltrials.gov. Evaluation of the Safety and Tolerability of Niraparib With Everolimus in Advanced Gynecologic Malignancies and Breast (Internet). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03154281/> (consultado 3 agosto 2021).
34. Zhou J, Jiang Y, Chen H, Wu Y, Zhang L. Tanshinone I attenuates the malignant biological properties of ovarian cancer by inducing apoptosis and autophagy via the inactivation of PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cell Prolif* 2020;53(2):e12739. DOI: 10.1111/cpr.12739
35. Bagratuni T, Mavrianou N, Gavalas NG, Tzannis K, Arapinis C, Liontos M, et al. JQ1 inhibits tumour growth in combination with cisplatin and suppresses JAK/STAT signalling pathway in ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2020;126:125-35. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.11.017
36. Chen M, Zeng J, Chen S, Li J, Wu H, Dong X, et al. SPTBN1 suppresses the progression of epithelial ovarian cancer via SOCS3-mediated blockade of the JAK/STAT3 signaling pathway. *Aging* 2020;12(11):10896-911. DOI: 10.18632/aging.103303
37. Perez-Fidalgo JA, Ortega B, Simon S, Samartzis EP, Boussios S. NOTCH signalling in ovarian cancer angiogenesis. *Ann Transl Med* 2020;8(24):1705. DOI: 10.21037/atm-20-4497

38. Islam SS, Aboussekhra A. Sequential combination of cisplatin with eugenol targets ovarian cancer stem cells through the Notch-Hes1 signalling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):382. DOI: 10.1186/s13046-019-1360-3
39. Jia Y, Lin R, Jin H, Si L, Jian W, Yu Q, et al. MicroRNA-34 suppresses proliferation of human ovarian cancer cells by triggering autophagy and apoptosis and inhibits cell invasion by targeting Notch 1. *Biochimie* 2019;160:193-9. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.03.011
40. Raghavan S, Mehta P, Xie Y, Lei YL, Mehta G. Ovarian cancer stem cells and macrophages reciprocally interact through the WNT pathway to promote pro-tumoral and malignant phenotypes in 3D engineered microenvironments. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):190. DOI: 10.1186/s40425-019-0666-1
41. He S, Wang W, Wan Z, Shen H, Zhao Y, You Z, et al. FAM83B inhibits ovarian cancer cisplatin resistance through inhibiting Wnt pathway. *Oncogenesis* 2021;10(1):6. DOI: 10.1038/s41389-020-00301-y
42. Teeuwssen, Fodde. Wnt Signaling in Ovarian Cancer Stemness, EMT, and Therapy Resistance. *J Clin Med* 2019;8(10):1658. DOI: 10.3390/jcm8101658
43. Doo DW, Meza-Perez S, Londoño AI, Goldsberry WN, Katre AA, Boone JD, et al. Inhibition of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway enhances antitumor immunity in ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:175883592091379. DOI: 10.1177/1758835920913798
44. Liu Y, Gao S, Zhu J, Zheng Y, Zhang H, Sun H. Dihydroartemisinin induces apoptosis and inhibits proliferation, migration, and invasion in epithelial ovarian cancer via inhibition of the hedgehog signaling pathway. *Cancer Med* 2018;7(11):5704-15. DOI: 10.1002/cam4.1827
45. Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci* 2018;18(1):8-20. DOI: 10.17305/bjbm.2018.2756
46. Zhang H, Hu L, Cheng M, Wang Q, Hu X, Chen Q. The Hedgehog signaling pathway promotes chemotherapy resistance via multidrug resistance protein 1 in ovarian cancer. *Oncol Rep* 2020;44(6):2610-20. DOI: 10.3892/or.2020.7798
47. Klotz DM, Wimberger P. Overcoming PARP inhibitor resistance in ovarian cancer: what are the most promising strategies? *Arch Gynecol Obstet* 2020;302(5):1087-102. DOI: 10.1007/s00404-020-05677-1
48. Burgess BT, Anderson AM, McCorkle JR, Wu J, Ueland FR, Kolezar JM. Olaparib Combined with an ATR or Chk1 Inhibitor as a Treatment Strategy for Acquired Olaparib-Resistant BRCA1 Mutant Ovarian Cells. *Diagnostics* 2020;10(2):121. DOI: 10.3390/diagnostics10020121
49. Kondrashova O, Topp M, Nestic K, Lieschke E, Ho GY, Harrell MI, et al. Methylation of all BRCA1 copies predicts response to the PARP inhibitor rucaparib in ovarian carcinoma. *Nat Commun* 2018;9(1):3970. DOI: 10.1038/s41467-018-05564-z
50. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2020;31(12):1606-22. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102
51. Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A, Moore KN, Colombo N, Ray-Coquard I, et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Ann Oncol* 2020;31(9):1148-59. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.004
52. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(5):699-709. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30142-X
53. Kim H, Xu H, George E, Hallberg D, Kumar S, Jagannathan V, et al. Combining PARP with ATR inhibition overcomes PARP inhibitor and platinum resistance in ovarian cancer models. *Nat Commun* 2020;11(1):3726. DOI: 10.1038/s41467-020-17127-2
54. Shen YA, Hong J, Asaka R, Asaka S, Hsu FC, Suryo Rahmanto Y, et al. Inhibition of the MYC-regulated glutaminase metabolic axis is an effective synthetic lethal approach for treating chemoresistant cancers. *Cancer Res* 2020;80(20):4514-26. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3971
55. Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Niraparib Novel Treatment Combinations in Participants with Recurrent Ovarian Cancer (Internet). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574779/> (consultado 4 agosto 2021).
56. Bamias A, Gibbs E, Khoon Lee C, Davies L, Dimopoulos M, Zagouri F, et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial. *Ann Oncol* 2017;28(8):1842-8. DOI: 10.1093/annonc/mdx228
57. Chen Y, Zhang L, Liu W, Wang K. VEGF and SEMA4D have synergistic effects on the promotion of angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Cell Mol Biol Lett* 2018;23(1):2. DOI: 10.1186/s11658-017-0058-9
58. Horikawa N, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Hamanishi J, Yamaguchi K, et al. Anti-VEGF therapy resistance in ovarian cancer is caused by GM-CSF-induced myeloid-derived suppressor cell recruitment. *Br J Cancer* 2020;122(6):778-88. DOI: 10.1038/s41416-019-0725-x
59. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361
60. Takasaki K, Miyamoto M, Takano M, Soyama H, Aoyama T, Matsuura H, et al. Addition of bevacizumab to gemcitabine for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81(5):809-14. DOI: 10.1007/s00280-018-3552-5
61. Lan CY, Wang Y, Xiong Y, Li JD, Shen JX, Li YF, et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (AERO): a phase 2, single-arm, prospective study. *Lancet Oncol* 2018;19(9):1239-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30349-8
62. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *Cancer J Clin* 2020;70(2):86-104. DOI: 10.3322/caac.21596
63. Barber E, Matei D. Immunotherapy in ovarian cancer: we are not there yet. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):903-5. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00303-X
64. Zamarin D, Walderich S, Holland A, Zhou Q, Iasonos AE, Torrisi JM, et al. Safety, immunogenicity, and clinical efficacy of durvalumab in combination with folate receptor alpha vaccine TPIV200 in patients with advanced ovarian cancer: a phase II trial. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000829. DOI: 10.1136/jitc-2020-000829
65. Wan C, Keany MP, Dong H, Al-Alem LF, Pandya UM, Lazo S, et al. Enhanced efficacy of simultaneous PD-1 and PD-L1 immune checkpoint blockade in high grade serous ovarian cancer. *Cancer Res* 2020;81(1):158-73. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1674
66. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, Oza AM, Kristeleit R, Ray-Coquard IL, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(7):1034-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00216-3
67. ClinicalTrials.gov. Atezolizumab With Bevacizumab and Chemotherapy vs Bevacizumab and Chemotherapy in Early Relapse Ovarian Cancer. (Internet). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03353831/> (consultado 5 agosto 2021).
68. Zamarin D, Burger RA, Sill MW, Powell DJ Jr, Lankes HA, Feldman MD, et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab Versus Nivolumab and Ipilimumab for Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: An NRG Oncology Study. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1814-23. DOI: 10.1200/JCO.19.02059
69. Hardwick NR, Frankel P, Ruel C, Kilpatrick J, Tsai W, Kos F, et al. p53-Reactive T Cells Are Associated with Clinical Benefit in Patients with Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer After Treatment with a p53 Vaccine and Gemcitabine Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2018;24(6):1315-25. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2709

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



# Papel de los inhibidores de la PARP en cáncer de ovario

## Role of PARP inhibitors in ovarian cancer

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

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

### Resumen

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

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

#### Palabras clave:

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

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

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00100

©Copyright 2024 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).  
[Rev Cáncer 2024;38(5):238-263]

#### Correspondencia:

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

## Abstract

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

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

### Keywords:

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

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de los tumores epiteliales de ovario, que constituyen un 4 % de los tumores malignos del adulto, se diagnostican en etapas avanzadas y se tratan con cirugía de citorreducción primaria o de intervalo y quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, usando carboplatino a dosis óptimas de área bajo la curva de 5 o 6, preservando una adecuada intensidad de dosis (paclitaxel a dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> y el antangiogénico bevacizumab a dosis de 15 mg/kg de peso) como terapia concomitante y de mantenimiento. Además, bevacizumab ha demostrado eficacia en recurrencias tardías y en pacientes resistentes a platinos. Dada su eficacia clínica, las guías aconsejan su uso en diferentes momentos de la historia natural de la enfermedad.

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

## ASPECTOS GENERALES DE LOS iPARP

### Mecanismo de acción

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Mecanismos de resistencia a iPARP

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

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

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

### SEGURIDAD Y TOXICIDAD

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

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

#### Toxicidades hematológicas

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

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

### Toxicidades digestivas

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

### Toxicidades renal y hepática

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

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

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

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

### Segundas neoplasias

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

## EXPERIENCIA Y VALOR CLÍNICO DE LOS iPARP

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

#### Principales estudios con olaparib en pacientes con carcinoma de ovario recurrente

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Principales estudios con niraparib en pacientes con cáncer de ovario recurrente

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

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

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

### Estudios de niraparib en combinación con bevacizumab

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

### Principales estudios con veliparib en enfermas con carcinoma de ovario recurrente

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

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

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

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

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

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



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

### Combinaciones de iPARP con otras terapias antitumorales

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

### Combinaciones de iPARP y antiangiogénicos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

### **iPARP en combinación con otros inhibidores de vías oncogénicas**

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

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

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

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

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

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



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

### Nuevos agentes iPARP

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

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

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

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

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

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

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

### Olaparib en monoterapia como mantenimiento en pacientes de diagnóstico reciente

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

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

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

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

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

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

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

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

### Olaparib en combinación con bevacizumab en enfermas de reciente diagnóstico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

tadas previamente, aunque a diferencia del estudio PRIMA, sí se permitió la inclusión de pacientes en estadio III sin enfermedad residual tras cirugía primaria. También se permitió la inclusión de pacientes independientemente del estatus molecular, aunque en este caso la evaluación del estatus HRD para el análisis de subgrupos no se realizó con Myriad MyChoice, sino con BGI assay (BGI Genomics). Todos los subgrupos (BRCA mutado y *wildtype*, HRD positivo/negativo) se beneficiaron del tratamiento de mantenimiento con niraparib (87). Cabe destacar que, para mejorar el perfil de toxicidad hematológica de niraparib, fundamentalmente la trombopenia, se realizó una adenda del protocolo inicial del ensayo y se permitió el inicio con dosis de 200 mg al día en pacientes con un peso < 77 kg o recuento < 150 000 plaquetas/mm<sup>3</sup> en sangre, manteniendo la eficacia, pero con mejor perfil de seguridad (83,88).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## CONCLUSIONES

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

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

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

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

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

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

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

## BIBLIOGRAFÍA

- O'Malley DM, Krivak TC, Kabil N, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: A review. *Targeted Oncology* 2023;18:471-503. DOI: 10.1007/s11523-023-00970-w
- Lau CH, Seow KM, Chen KH. The Molecular Mechanisms of Actions, Effects, and Clinical Implications of PARP Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancers: A Systematic Review. *IJMS* 2022;23(15):8125. DOI: 10.3390/ijms23158125
- Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, et al. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discovery* 2015;5(11):1137-54. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714
- Kaye SB. Progress in the treatment of ovarian cancer-lessons from homologous recombination deficiency-the first 10 years. *Ann Oncol*. 2016;27:i1-3. DOI: 10.1093/annonc/mdw082
- Wright WD, Shah SS, Heyer WD. Homologous recombination and the repair of DNA double-strand breaks. *J Biol Chemistry* 2018;293(27):10524-35. DOI: 10.1074/jbc.TM118.000372
- Doig KD, Fellowes AP, Fox SB. Homologous Recombination Repair Deficiency: An Overview for Pathologists. *Modern Pathology* 2023;36(3):100049. DOI: 10.1016/j.modpat.2022.100049
- Herzog TJ, Vergote I, Gomella LG, et al. Testing for homologous recombination repair or homologous recombination deficiency for poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: A current perspective. *Eur J Cancer* 2023;179:136-46. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.10.021
- Kondrashova O, Nguyen M, Shield-Artin K, et al. Secondary somatic mutations restoring RAD51C and RAD51D associated with acquired resistance to the PARP inhibitor rucaparib in high-grade ovarian carcinoma. *Cancer Discov* 2017;7:984-98. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0419
- Nikkila J, Parplys AC, Pylkäs K, et al. Heterozygous mutations in PALB2 cause DNA replication and damage response defects. *Nat Commun* 2013;4:2578.
- Kotsopoulos J, Sopik V, Rosen B, et al. Frequency of germline PALB2 mutations among women with epithelial ovarian cancer. *Fam Cancer* 2017;16:29-34. DOI: 10.1007/s10689-016-9919-z
- Miller RE, Leary A, Scott CL, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2020;31(12):1606-22. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102
- González-Martin A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(10):833-48. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.07.011
- Dias MP, Moser SC, Ganesan S, et al. Understanding and overcoming resistance to PARP inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(12):773-91. DOI: 10.1038/s41571-021-00532-x
- Kim YN, Shim Y, Seo J, et al. Investigation of PARP Inhibitor Resistance Based on Serially Collected Circulating Tumor DNA in Patients with BRCA -Mutated Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research* 2023;29(14):2725-34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3715
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154-64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310
- LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *The Lancet Oncol* 2019;20(1):e15-28. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30786-1
- Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a BRCA1/2 Mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A Final Analysis of a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Obstet Gynecological Survey* 2021;76(9):535-6. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000962
- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6
- Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1784-92. DOI: 10.1093/annonc/mdy181
- Zhao D, Long X, Wang J. Dose adjustment of Poly (ADP-Ribose) Polymerase inhibitors in patients with hepatic or renal impairment. *Drug Des Devel Ther* 2022;14:16:3947-55. DOI: 10.2147/DDDT.S387920
- Korach J, Turner S, Milenkova T, et al. Incidence of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) in patients (pts) with a germline (g) BRCA mutation (m) and platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) receiving maintenance olaparib in SOLO2: Impact of prior lines of platinum therapy. *JCO* 2018;36(Suppl.15):5548-5548. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.5548
- Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib Monotherapy in Patients with Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol* 2015;16;33(3):244-50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2728
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852-61. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1
- Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1579-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2
- Penson RT, Valencia RV, Cibula D, et al. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(11):1164-74. DOI: 10.1200/JCO.19.02745
- Pujade-Lauraine, Selle F, Scambia G, et al. Maintenance olaparib rechallenge in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer previously treated with a PARP inhibitor (OEO/ENGOT-ov38): a phase IIIb trial. *Ann Oncol* 2023;34(12):1152-64. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.3110
- Pérez-Fidalgo JA, Cortés A, Guerra E, et al. Olaparib in combination with pegylated liposomal doxorubicin for platinum-resistant ovarian cancer regardless of BRCA status: a GEICO phase II trial (ROLANDO study). *ESMO Open* 2021;6(4):100212. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100212
- Pignata S, Oza A, Hall G, et al. Maintenance olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Outcomes by



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



- PARP inhibitor-resistant ovarian cancer (abstract). *Gynecol Oncol* 2023;176(Suppl.1):S33. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.06.511
61. Mutch D, Voulgari A, Chen X, et al. Primary results and characterization of patients with exceptional outcomes in a phase 1b study combining PARP and MEK inhibition, with or without anti-PD-L1, for BRCA wild-type, platinum sensitive, recurrent ovarian cancer. *Cancer* 2024;130(11):1940-51. DOI: 10.1002/cncr.35222
  62. Wethington SL, Shah PD, Martin L, et al. Combination ATR (cerasertib) and PARP (olaparib) Inhibitor (CAPRI) Trial in Acquired PARP Inhibitor-Resistant Homologous Recombination-Deficient Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(15):2800-7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2444
  63. Illuzzi G, Staniszewska AD, Gill SJ, et al. Preclinical characterization of AZD5305, a next-generation, highly selective PARP1 inhibitor and trapper. *Clin Cancer Res* 2022;28(21):4724-36. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0301
  64. Yap TA, Schram AM, Balmaña J, et al. PETRA: first-in-human phase 1/2a trial of the first-in-class next-generation poly(ADP-ribose) polymerase-1 selective inhibitor (PARP1i) saraparib (AZD5305) in patients (pts) with advanced solid tumors with BRCA1/2, PALB2 or RAD51C/D mutations. Presented at: 2024 AACR Annual Meeting; April 5-10, 2024; San Diego, CA. Abstract CT014.
  65. Allarity Therapeutics' stenoparib shows clear clinical benefit and achieves significant milestone with early conclusion of phase 2 trial in advanced ovarian cancer. News release. Allarity Therapeutics, Inc. May 2, 2024. Accessed May 3, 2024.
  66. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244-50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2728
  67. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
  68. Colombo N, Bradley W, Moore K, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: subgroup analysis by risk in the phase III SOLO1 study. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(Suppl.4):A76. DOI: 10.26226/morressier.5fa3ee5d55b1fd4cc4dd93f5
  69. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(12):1721-31. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00531-3
  70. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall survival with maintenance olaparib at 7 years of follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(3):609-17. DOI: 10.1200/JCO.22.01549
  71. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83. DOI: 10.1056/NEJMoa1104390
  72. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799
  73. AstraZeneca: LYNPARZA (Olaparib) Tablets, for Oral Use: Prescribing Information.
  74. Mirza MR, Avall-Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Combination of niraparib and bevacizumab versus niraparib alone as treatment of recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized controlled chemotherapy-free study-NSGOAVANOVA2/ENGOT-OV24. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl:5505).abstract. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.5505
  75. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1207-14. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70391-2
  76. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019;30:551-7. DOI: 10.1093/annonc/mdz018
  77. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361
  78. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023;34(8):681-92. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.05.005
  79. Ministerio de Sanidad. Profesionales de la Salud. Buscador situación financiación medicamentos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=721827>
  80. Harter P, Trillsch F, Okamoto A, et al. Durvalumab with Paclitaxel /carboplatin (PC) and bevacizumab (bev), followed by maintenance durvalumab, bev, and Olaparib in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) without a tumor BRCA1/2 mutation (non-tBRCAm): Results from the randomized, placebo (pbo)-controlled phase III DUO-O trial. *J Clin Oncol* 2023;41:17;LBA5506. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA5506
  81. Trillsch F, Okamoto A, Kim J, et al. Durvalumab (D)+carboplatin/paclitaxel (CP)+bevacizumab (B) followed by D, B+Olaparib (O) maintenance (mtx) for newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) without a tumour BRCA1/BRCA 2 mutation (non-tBRCAm): Updated results from DUO-O. *Ann Oncol* 2024;9(Suppl.5). DOI: 10.1016/esmoop/esmoop10350
  82. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol* 2022;40(34):3952-64. DOI: 10.1200/JCO.22.01003
  83. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962
  84. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomized phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2023;189:112908. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.04.024
  85. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT -OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol* 2024;35(11):981-92. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2241
  86. Ministerio de Sanidad. Profesionales de la Salud. Buscador situación financiación medicamentos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=720556>
  87. Li N, Zhu J, Yin R, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME study): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2022;166(Suppl.1):5. DOI: 10.1016/S0090-8258(22)01298-7
  88. Graybill W, Mirza M, González-Martín A, et al. Efficacy on individualized starting dose (ISD) and fixed starting dose (FSD) of niraparib per investigator-assessment (IA) in newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(Suppl.3):10. DOI: 10.1136/ijgc-2020-IGCS13
  89. Hardesty MM, Krivak TC, Wright GS, et al. OVARIO phase II trial of combination niraparib plus bevacizumab maintenance therapy in advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab. *Gynecol Oncol* 2022;166(2):219-29. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.05.020
  90. Ministerio de Sanidad. Profesionales de la Salud. Buscador situación financiación medicamentos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=725340>

# Abordaje integral del cáncer de ovario avanzado

*Comprehensive approach to advanced ovarian cancer*

Jorge Pedregosa Barbas, Ana Pertejo Fernández, Beatriz Castelo Fernández, Andrés Redondo Sánchez

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

## Resumen

El abordaje terapéutico de las pacientes con carcinoma epitelial de ovario avanzado es complejo. Se considera que los tres pilares del tratamiento son la cirugía, la quimioterapia basada en el platino y el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de PARP y/o bevacizumab. Los especialistas implicados se enfrentarán con frecuencia a decisiones complicadas, controversias y situaciones en las que las pacientes podrían beneficiarse de la intervención de otros profesionales, como cirugías complejas, recaídas y progresiones tumorales, toxicidades o reacciones alérgicas por tratamientos, malnutrición, complicaciones psiquiátricas, disfunción sexual, problemáticas sociales o necesidades específicas de cuidados paliativos. Los resultados y vivencias de nuestras pacientes dependerán por tanto de múltiples tomas de decisiones para lo que es esencial que exista una adecuada coordinación de procesos entre los diferentes especialistas. Maximizar la calidad de la atención requiere equipos multidisciplinares de expertos, en centros con alto volumen de casos, que dispongan de comité de tumores ginecológicos y gestoras de casos.

### Palabras clave:

Carcinoma de ovario.  
Quimioterapia.  
Citorreducción.  
Tratamiento de mantenimiento.  
Enfermera gestora de casos. Comité de tumores.

## Abstract

The therapeutic approach to patients with advanced epithelial ovarian carcinoma is complex. The three pillars of treatment are considered to be surgery, platinum-based chemotherapy and maintenance therapy with PARP inhibitors and/or bevacizumab. The specialists involved will often face complicated decisions, controversies and situations in which patients could benefit from the intervention of other professionals, such as complex surgeries, tumor relapses and progressions, toxicities or allergic reactions to treatments, malnutrition, psychiatric complications, sexual dysfunction, social issues or specific palliative care needs. The outcomes and experiences of our patients will therefore depend on multiple decision making for which it is essential that there is adequate coordination of processes between the different specialists. Maximizing the quality of care requires multidisciplinary teams of experts, in centers with a high volume of cases, with gynecologic tumor boards and case managers.

### Keywords:

Ovarian carcinoma.  
Chemotherapy.  
Cytoreductive surgery. Maintenance therapy. Nurse case manager. Tumor board.

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

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

Pedregosa Barbas J, Pertejo Fernández A, Castelo Fernández B, Redondo Sánchez A. Abordaje integral del cáncer de ovario avanzado. Rev Cáncer 2024;38(5):264-272

DOI: 10.20960/revcancer.00089

©Copyright 2024 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).  
[Rev Cáncer 2024;38(5):264-272]

### Correspondencia:

Andrés Redondo Sánchez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz.  
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid  
e-mail: aredondo12@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer de ovario sigue siendo la principal causa de muerte entre los cánceres ginecológicos en los países desarrollados (1), con una tasa de supervivencia a 5 años en torno al 44 %. Cuando hablamos de cáncer de ovario, nos referimos generalmente a los tumores epiteliales o carcinomas, cuya histología más frecuente es el carcinoma seroso de alto grado, y la inmensa mayoría se diagnostican en estadios avanzados. Al margen, aproximadamente el 80-85 % de las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado recaerán en los primeros 10 años tras el diagnóstico, aunque estas cifras están mejorando en los últimos años con la llegada de los inhibidores de PARP. Para plantear la mejor aproximación terapéutica, tanto en el momento del diagnóstico como en una hipotética recaída, en estas pacientes debe valorarse la posibilidad de tratamiento quirúrgico, la administración de quimioterapia así como un tratamiento de mantenimiento, con inhibidores de PARP y/o bevacizumab (2). Se considera que estos son actualmente los tres “pilares” del tratamiento multimodal del cáncer de ovario avanzado. Para desarrollarlos correctamente, se requiere de un equipo de ginecólogos oncológicos y oncólogos médicos especializados, que trabajen en exquisita colaboración. Al margen, desde el momento del diagnóstico y durante todo el proceso de su enfermedad, las pacientes con frecuencia van a experimentar necesidades complejas que pueden beneficiarse de la intervención de otros profesionales incluyendo, pero no en exclusiva, Enfermería, Radiología, Medicina Nuclear, Oncología Radioterápica, Cirugía General, Atención Primaria, Geriátrica, Nutrición, Alergología, Psiquiatría/Psicología, Rehabilitación y Cuidados Paliativos.

En este artículo presentaremos el abordaje integral del carcinoma de ovario avanzado, incluyendo una aproximación a los “pilares” del tratamiento (cirugía, quimioterapia y mantenimiento). Se introducirá también el manejo en situaciones recaída. Por su importancia, estos aspectos concretos serán detallados con mayor profundidad en otros artículos. En este se incidirá en la importancia del manejo integral de las pacientes, las aportaciones de otros especialistas, el valor del comité multidisciplinar y el papel de la enfermera gestora de casos.

## OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. ¿EN QUÉ MOMENTO PLANTEAR LA CIRUGÍA?

La meta del tratamiento quirúrgico en carcinoma de ovario avanzado es eliminar toda la enfermedad visible. Este objetivo es comúnmente conocido como *citorreducción completa*. Se han publicado metaanálisis que relacionan una mayor carga de enfermedad residual tras la cirugía con un peor pronóstico (3,4). De manera aproximada (4), las pacientes con enfermedad residual visible, aunque sea menor

a un centímetro (situación que tradicionalmente se incluía dentro del concepto de *citorreducción* óptima), tienen aproximadamente el doble de riesgo de muerte que aquellas en las que se logra la citorreducción completa, mientras que las que tienen enfermedad residual mayor a un centímetro (*citorreducción subóptima*) tienen unas 3 veces más riesgo de fallecer. Por tanto, la enfermedad residual posquirúrgica es el factor predictor de supervivencia modificable más importante (5) en carcinomas avanzados, y teniendo en cuenta el impacto pronóstico de lograr la citorreducción completa, se recomienda que las pacientes sean valoradas e intervenidas por equipos de ginecología oncológica experimentados, en centros con alto volumen de cirugías (6).

Los pormenores del acto quirúrgico serán desarrollados en otro artículo. En ocasiones, con el objetivo de lograr la citorreducción completa, puede ser necesario realizar procedimientos complejos como resecciones intestinales, extirpación diafragmática, esplenectomía, extirpación de ganglios linfáticos paraaórticos voluminosos y, en algunas pacientes seleccionadas, la resección de enfermedad extraabdominal.

Respecto al momento de la intervención, se considera generalmente estándar realizar un tratamiento quirúrgico de entrada a las pacientes en las que se estime probable lograr citorreducción completa u óptima (6). Para evaluar adecuadamente la extensión tumoral es preciso realizar una prueba de imagen (TC, PET-TC y/o RM) y, con frecuencia, complementarla con una evaluación directa de la extensión peritoneal mediante una laparoscopia diagnóstica. Aunque cada caso debe valorarse de manera personalizada, existe cierto consenso (7) sobre situaciones en las que resulta improbable alcanzar dichos objetivos, como la infiltración difusa o profunda del mesenterio del intestino delgado, la carcinomatosis difusa sobre el estómago o de grandes tramos del intestino, la infiltración duodenal o del páncreas, la afectación del hilio hepático o de estructuras vasculares, o las metástasis pulmonares, hepáticas o ganglionares supradiagmáticas múltiples. En estos casos lo más razonable sería plantear la administración de 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante basada en platino, evaluar la respuesta con técnicas de imagen +/- laparoscopia exploradora, y proceder a una cirugía de intervalo si se considera que, tras la respuesta conseguida con la quimioterapia, es factible lograr un resultado quirúrgico favorable (8-10).

## QUIMIOTERAPIA

El carcinoma seroso de alto grado de ovario se considera una enfermedad *a priori* sensible a quimioterapia. Existe amplio consenso del beneficio del esquema carboplatino AUC5-6 combinado con paclitaxel a 175 mg/m<sup>2</sup> admi-

nistrados cada 21 días, por un total de 6 ciclos (11). Pueden administrarse tras una citorreducción primaria, distribuirse de manera perioperatoria como se ha comentado previamente (3 ciclos antes y 3 después de la cirugía de intervalo), o bien los 6 ciclos consecutivos si la paciente no se considera candidata a cirugía.

La recomendación de utilizar esta combinación de fármacos, con esta dosis, intervalos y el número concreto de 6 ciclos se sustenta en numerosos ensayos clínicos y metaanálisis realizados entre los años 90 y principios de siglo. Se ha documentado la superioridad de los esquemas que incluyen platino sobre las que no, así como la de las combinaciones con otros agentes sobre la monoterapia con un platino (12). También se ha demostrado la no inferioridad de carboplatino frente a cisplatino en combinación con paclitaxel, presentando carboplatino un perfil de efectos secundarios más tolerable que cisplatino (13). Se realizaron estudios explorando el beneficio de administrar ciclos adicionales tras el sexto, sin lograr una eficacia claramente superior y con un incremento de las toxicidades (14).

También se ha explorado el papel de otros agentes en combinación con carboplatino sustituyendo a paclitaxel, como docetaxel o doxorubicina liposomal pegilada (DLP). Se han publicado comparaciones directas entre docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> y paclitaxel a 175 mg/m<sup>2</sup> trisemanales combinados con carboplatino, reportando resultados similares en cuanto a tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) a 2 años (15). No obstante, debido al mayor número de estudios publicados con paclitaxel y el perfil de toxicidad de docetaxel (es más probable que provoque toxicidad digestiva o hematológica), docetaxel no suele considerarse primera elección. Respecto a DLP (16), se realizó un metaanálisis de 2 ensayos clínicos, en el que se sugerían resultados parecidos a las combinaciones con taxanos. Sin embargo, dadas las limitaciones de estos datos y la robustez que abala la combinación carboplatino-paclitaxel, no consideramos que deba recomendarse utilizar DLP en primera línea salvo que exista una clara contraindicación para utilizar paclitaxel.

También se han realizado ensayos comparando diversas pautas de administración de carboplatino y paclitaxel a dosis densas frente al esquema convencional, como los estudios ICON8 (17), GOG262 (18), MITO-7 (19) y JGOG3016 (20). En los 4 estudios, los esquemas a dosis densas resultaron más tóxicos que el tratamiento convencional, a excepción del estudio italiano, en el que se utilizaba paclitaxel a dosis más reducidas. De hecho, el esquema empleado en MITO-7 se considera una alternativa al esquema estándar trisemanal para pacientes

con fragilidad. En los tres primeros estudios mencionados no se demostró una mayor eficacia de los protocolos a dosis densas. La excepción es el estudio JGOG3016, donde sí se observó un mayor beneficio con el esquema semanal. No obstante, es un estudio realizado en población principalmente japonesa, y dado que estos resultados contrastan con el resto de evidencia publicada y que pueden existir diferencias farmacogenéticas entre las pacientes occidentales y japonesas, no pueden considerarse estándar en nuestro medio los esquemas de carboplatino y paclitaxel a dosis densas.

Otra aproximación terapéutica ampliamente estudiada en el cáncer de ovario han sido los esquemas de quimioterapia intraperitoneal (IP). La historia natural del cáncer de ovario, que en muchos casos permanece confinado a la cavidad peritoneal hasta etapas finales de la enfermedad, y las elevadas concentraciones que alcanzan los fármacos cuando se administran por vía intraperitoneal impulsó la investigación de esta vía de administración en las enfermas con estadio III y con enfermedad residual menor de 1 cm. Se publicaron tres estudios aleatorizados y un metaanálisis que demostraron que la quimioterapia IP mejoraba la SLP y la SG con respecto a la quimioterapia intravenosa (21,22). A pesar de estos resultados favorables, la quimioterapia IP tampoco llegó a ser considerada como tratamiento estándar por todos los expertos, debido a la complejidad técnica y a la importante toxicidad asociada. Por otro lado, los resultados negativos de un ensayo clínico posterior, que no observó que la administración IP consiguiera una mayor eficacia cuando se incorporaba bevacizumab, provocó que se abandonara la utilización de la misma.

Más recientemente surgió el interés de explorar la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (conocida como HIPEC) en el cáncer de ovario. En un estudio fase III realizado en pacientes con estadio III después de 3 ciclos de QT neoadyuvante, la aplicación de HIPEC tras la cirugía de intervalo se asoció a una mejor SLP y SG (23). Sin embargo, ha sido un estudio muy criticado por diversos motivos, entre ellos, por no haber considerado factores pronósticos importantes, como el estado de la mutación BRCA o la respuesta a la QT neoadyuvante, y por existir un mal equilibrio entre los subtipos histológicos (con más histologías con pronóstico desfavorable en el grupo sin HIPEC). Por otro lado, un ensayo clínico aleatorizado que evaluó el papel de la HIPEC, en el que se incluyeron tanto pacientes con citorreducción primaria como con cirugía de intervalo, no mostró diferencias en SLP ni SG (24). Por todo ello, a día de hoy la mayoría de guías clínicas y consensos internacionales no consideran que el HIPEC deba incorporarse como tratamiento estándar en la cirugía del cáncer de ovario avanzado.



## TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Con la evidencia reportada en los estudios GOG218 (25), ICON7 (26), PRIMA (27), PAOLA (28), SOLO1 (29) y ATHENA-MONO (30) entre otros, es virtualmente imposible encontrar una paciente con carcinoma seroso de alto grado de ovario que no se beneficie de recibir un tratamiento de mantenimiento al finalizar la quimioterapia, salvo que exista progresión (*refractoriedad*) durante la misma, o contraindicaciones específicas. La selección del tratamiento de mantenimiento depende principalmente del estatus de mutación somática de los genes *BRCA* y de la presencia de deficiencias en el mecanismo de la recombinación homóloga (HR). Para las pacientes con mutaciones en *BRCA*, se consideran opciones aceptables olaparib (29), olaparib combinado con bevacizumab (28), niraparib (27) o rucaparib (30). Para las pacientes con tumores con deficiencia en HR (HRd) sin mutaciones en *BRCA*, se considera razonable olaparib combinado con bevacizumab (28), niraparib (27) o rucaparib (30). Las pacientes con tumores sin deficiencias en HR (HRp) pueden beneficiarse de niraparib (27), bevacizumab (25,26) o rucaparib (30). Los inhibidores de PARP aportan un beneficio incuestionable y a largo plazo en las pacientes con tumores con mutación en *BRCA* o HRd, en las que no existen dudas sobre su indicación, mientras que en las pacientes con tumores HRp bevacizumab puede ser una alternativa razonable. Por ello, a día de hoy, se considera que el tumor de toda paciente diagnosticada de un carcinoma seroso de alto grado de ovario debería ser estudiado a nivel molecular con el análisis mutacional de los genes *BRCA* y el estatus HRD.

En la práctica la decisión del tratamiento de no es sencilla, pues para elegir entre estas opciones que son posibles en cada subtipo molecular, el oncólogo debe tener en cuenta múltiples factores, como los indicadores subrogados de sensibilidad del tumor al platino (respuesta radiológica según criterios RECIST, cinética descenso de marcador tumoral CA-125 —KELIM—, respuesta patológica según el *score* CRS o respuesta clínica), el perfil de toxicidades de cada esquema, la accesibilidad en su medio y las preferencias de la paciente. Todo ello se explicará de manera detallada en el artículo correspondiente.

## DECISIONES EN LA RECAÍDA: ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

Como se ha expuesto con anterioridad, un importante porcentaje de las pacientes con carcinoma de ovario avanzado experimentarán una recaída después del tratamiento. En esta situación, la toma de decisiones debe adaptarse de manera personalizada a la situación de cada paciente y la práctica totalidad de los casos debería discutirse en un comité multidisciplinar de tumores,

puesto que el abanico de posibilidades es muy amplio: mientras que algunas pacientes pueden beneficiarse de un abordaje marcadamente “proactivo” que incluya una nueva cirugía (citorreducción secundaria), quimioterapia de segunda línea y un tratamiento de mantenimiento diferente, en otras pacientes resultará más adecuado optar por un manejo exclusivamente de paliación de síntomas.

Una de las características más importantes que se ha tenido en cuenta en la toma de decisiones ha sido el intervalo libre de platino (ILP), que se refiere al tiempo transcurrido en meses desde la última administración de platino hasta la recaída. Tradicionalmente, si el ILP superaba los 6 meses, el estándar era considerar un retratamiento con un esquema que incluya platino (31). Actualmente, las guías clínicas (6) y consensos más recientes consideran que también podrían beneficiarse de un retratamiento con platino pacientes con ILP menor de 6 meses, siempre que se hubiera conseguido una respuesta al platino en línea previa y no hubiera contraindicaciones al mismo. El régimen preferido por la sociedad europea de oncología médica (ESMO) (6) por ser no inferior a retratar con carboplatino-paclitaxel y presentar un perfil de toxicidades más aceptable es la combinación de carboplatino con DLP. Estas pacientes con un ILP mayor de 6 meses son además las que, según los datos de los 3 estudios DESKTOP, pueden beneficiarse de una citorreducción secundaria si se cumplen ciertas condiciones. El estudio DESKTOP mostró un posible beneficio en supervivencia si se lograba citorreducción secundaria completa de la recaída, y sugirió factores que podrían vincularse con mayor probabilidad de lograr la citorreducción: clase funcional ECOG 0, citorreducción completa en la primera cirugía, y ausencia de ascitis mayor a 500 ml (conocidos como AGO-score) (32). El estudio DEKSTOP II validó de manera prospectiva que, cumpliéndose estas características, era factible lograr la citorreducción completa en aproximadamente un 76 % de las pacientes (33). Finalmente, el estudio fase III DESKTOP III reclutó a pacientes que cumplieran el AGO-score y demostró que existía beneficio en SG en el brazo de citorreducción seguida de quimioterapia frente a tratar con quimioterapia exclusivamente (53,7 frente a 46 meses, HR 0,75,  $p < 0,05$ ) (34).

En las pacientes con un ILP superior a 6 meses existe también la recomendación (6) de ofrecer tratamiento de mantenimiento tras la quimioterapia, con inhibidores de PARP o con bevacizumab hasta progresión o toxicidad, habiéndose demostrado un beneficio en SLP, sobre todo en aquellas pacientes que no los han recibido antes. Cuando la paciente ha sido tratada con una de las dos opciones de mantenimiento en la primera línea, tras la quimioterapia de la recaída habitualmente se optará por la no empleada con anterioridad.



En las pacientes con un ILP menor de 6 meses, no se ha demostrado beneficio de citorreducción secundaria ni de tratamientos de mantenimiento tras la quimioterapia. Aunque tradicionalmente estas pacientes han sido tratadas con una monoquimioterapia +/- bevacizumab, actualmente, como se ha explicado previamente; en las guías clínicas (6) se considera factible retratarlas con un platino en combinación cuando se den las condiciones señaladas. Las opciones de monoquimioterapia más recomendadas son paclitaxel semanal o DLP, y en menor medida topotecán o gemcitabina (35-37). En pacientes no pretratadas con bevacizumab, añadir este fármaco al paclitaxel semanal o DLP consigue una prolongación significativa de la SLP y un aumento de la tasa de respuestas (38). Un ensayo fase III reciente ha demostrado que el anticuerpo monoclonal conjugado mirvetuximab sorevtansina mejora la SLP y SG ente a una quimioterapia elegida por el investigador (39). Este fármaco ha sido aprobado por la FDA y está pendiente la aprobación por la EMA.

Las pacientes que mantengan buen estado general y funcionalidad conservada podrían beneficiarse especialmente de participar en ensayos clínicos. Sin embargo, dado el mal pronóstico de las recaídas precoces, en las pacientes con mayor deterioro funcional, fragilidad o carga sintomática debe valorarse escrupulosamente el riesgo/beneficio de administrar más quimioterapia, y en ocasiones deberá priorizarse exclusivamente el tratamiento sintomático.

## PAPEL DE LA RADIOTERAPIA

Aunque en carcinoma de ovario no existen indicaciones de tratamiento radioterápico con intención radical o adyuvante como en otros tumores ginecológicos (especialmente endometrio y cérvix), los especialistas en oncología radioterápica pueden ayudar a las pacientes con carcinoma de ovario avanzado que padezcan situaciones que puedan beneficiarse de radioterapia con intención paliativa (dolor condicionado por metástasis óseas o ganglionares, síntomas relacionados con afectación del sistema nervioso central, metástasis sangrantes...) (40). Al margen, con el desarrollo de la radioterapia externa estereotáctica (SBRT), estamos viviendo una incorporación progresiva de la misma a situaciones en las que pueda interesar controlar la enfermedad en regiones/metástasis específicas. La SBRT es una técnica que permite concentrar altas dosis de radiación en volúmenes pequeños, consiguiendo con pocas fracciones (3-5 sesiones) un tratamiento con intención radical sobre el volumen tumoral incluido. Cada vez se encuentra más desarrollada e implementada en situaciones de oligoprogresión o recurrencia local. En el carcinoma de ovario, se ha publicado una serie retrospectiva de 261 pacientes con lesiones tratadas con SBRT, reportando una alta tasa de control local (mayor al 90 %), que se mantenía en un 80 % de las pa-

cientes tras 2 años de seguimiento (41). Pese a que todavía carecemos de evidencia prospectiva sólida que demuestre un impacto de la SBRT en supervivencia, y no puede considerarse un estándar en cáncer de ovario, con los excelentes resultados que conocemos en control local estimamos que puede valorarse su indicación para pacientes seleccionadas con respuesta duradera al tratamiento sistémico y que presenten una oligoprogresión, cuyo control con la SBRT podría prolongar el beneficio de la línea de tratamiento sistémico que esté recibiendo. Estas situaciones deben considerarse de manera individual y discutirse en comité multidisciplinar de tumores.

## REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD. APOYO DE ALERGOLOGÍA

A los especialistas en Oncología Médica responsables de pacientes con carcinoma de ovario avanzado no nos resultan desconocidas las reacciones de hipersensibilidad, especialmente a carboplatino y a paclitaxel.

Las reacciones a carboplatino se explican por un mecanismo de hipersensibilidad tipo 1, mediado por Inmunoglobulina E (IgE), y el factor de riesgo más conocido es la repetida exposición al fármaco (42). En una serie, hasta un 27 % de las pacientes que habían recibido 7 o más ciclos experimentaron clínica de hipersensibilidad, mientras que sólo los sufrieron un 1 % de las pacientes que había recibido 6 o menos ciclos (43). La clínica de estas reacciones habitualmente es leve y se caracteriza por rubor, erupciones cutáneas, fiebre, escalofríos o mialgias (42). En sus formas más graves, puede condicionar hipotensión, anafilaxia o fallo cardiaco.

Respecto a paclitaxel, se han reportado incidencias de reacciones de hipersensibilidad de hasta un 10 % (44). Aunque las manifestaciones clínicas pueden ser muy similares a las experimentadas en una hipersensibilidad a carboplatino, al 80 % de las pacientes les ocurre durante los 2 primeros ciclos (42), lo que sugiere un mecanismo de acción diferente a la hipersensibilidad tipo I mediada por IgE. Se estipula que un excipiente de paclitaxel, el *Cremophor EL*, puede justificar en parte estas reacciones (44).

Teniendo en cuenta la frecuencia y en ocasiones potencial gravedad de las reacciones comentadas, es imprescindible implementar protocolos de premedicación (42) con corticoides (y antihistamínicos en el caso de paclitaxel) (44), entrenar al equipo de enfermería responsable de la administración del fármaco para detectar precozmente síntomas sugestivos de reacción alérgica y detener inmediatamente la infusión del tratamiento. Además, debido a la importancia que tienen estos 2 fármacos en el cáncer de ovario, y la conveniencia de mantenerlos o realizar retratamientos con ellos,

como ya se ha explicado, es importante contar con un equipo de especialistas en Alergología que puedan realizar el diagnóstico (pruebas cutáneas, test de provocación...) y, en determinados casos, recomendar la administración de los ciclos siguientes bajo protocolos específicos de desensibilización con supervisión estrecha (45).

## NUTRICIÓN Y EJERCICIO FÍSICO

Numerosos estudios inciden en el impacto negativo de la malnutrición en pacientes oncológicos, como causa independiente de complicaciones, peor calidad de vida y menor SG. Aunque el mayor volumen de evidencia proviene de pacientes con carcinomas digestivos, de pulmón o cervicofaciales, en carcinoma de ovario se han reportado series de pacientes en las que el diagnóstico de malnutrición resultó factor predictor de mayor tasa de citorreducciones incompletas, y también asociarse de manera independiente a menor supervivencia global (46). Aunque carecemos de evidencia prospectiva que respalde de manera clara que la intervención nutricional incremente la supervivencia, sí que se han estudiado algunos protocolos en pacientes con cáncer de ovario avanzado que incluían soporte nutricional y/o ejercicio supervisado por especialistas, resultando en general de factible desarrollo, con aceptable adherencia de las pacientes, y cuya aplicación parece aportar mejoras funcionales y en calidad de vida (47).

Considerando el impacto tan negativo que puede tener la malnutrición en las pacientes, sería recomendable vigilar signos y síntomas sugestivos de malnutrición o sarcopenia (disminución de ingesta, pérdida involuntaria de peso, deterioro funcional y de imagen corporal) para detectarla de manera temprana y fomentar la intervención precoz de especialistas para tratar de revertirla.

## ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS, SOCIALES E IMPACTO EN LA ESFERA SEXUAL

Se ha reportado una serie de pacientes diagnosticadas de carcinoma de ovario en la que un 15 % cumplía criterios de depresión, y hasta un 55 % verbalizaba pensamientos intrusivos en relación con el miedo a la muerte (48). En otro estudio se reportó un 38 % de prevalencia de ansiedad al finalizar la quimioterapia, que se incrementaba a un 47 % a los 3 meses (49). Algunos de los factores que más se han relacionado en la literatura con el desarrollo de sintomatología psiquiátrica son el miedo a la recaída, la incertidumbre surgida ante elevaciones del marcador CA-125, el deterioro de la imagen corporal (sarcopenia, cicatrices, ostomías, alopecia...), la disrupción de sus roles laborales o familiares o la preocupación y/o sensación de culpa de "transmitir" una mutación en BRCA a su descendencia (48,50).

De manera paralela, es muy frecuente la disfunción sexual. Hasta un 65 % de las pacientes de una serie reportaron impacto negativo de su cáncer en su esfera afectivo-sexual, principalmente por descenso del interés, frecuencia y disfrute de las relaciones sexuales así como por dispareunia cronicada (51).

Por tanto, debería ser responsabilidad tanto del equipo médico como de enfermería identificar y explorar de manera normalizada estas situaciones, facilitar la comunicación entre la paciente y su entorno, y valorar el tratamiento de soporte adecuado, incluyendo si pueden beneficiarse de la atención por especialistas en psiquiatría, psicología o ginecólogos o médicos rehabilitadores de suelo pélvico.

## CUIDADOS PALIATIVOS

Los equipos especialistas en Cuidados Paliativos mejoran la calidad de vida de las pacientes y sus familias mediante la prevención y el tratamiento de los síntomas angustiosos, al tiempo que abordan los aspectos psicológicos, sociales y espirituales de manera integral (52). Algunas de las situaciones más características que pueden beneficiarse de su intervención en pacientes con carcinoma ovárico avanzado son la obstrucción intestinal, la ascitis o derrames pleurales recidivantes, el mal control del dolor o las dificultades para los cuidados domiciliarios (53). En líneas generales, las asociaciones de oncología clínica recomiendan fomentar la valoración precoz de las pacientes por equipos especialistas en cuidados paliativos, con el objetivo de maximizar el control sintomático y calidad de vida (54). Algunos factores de derivación precoz a cuidados paliativos que se han identificado en series de pacientes con carcinoma ovárico avanzado son la imposibilidad de practicar citorreducción, o las situaciones de recaída (55). No obstante, en estas mismas series, un porcentaje muy significativo de las pacientes tan solo fueron valoradas en los momentos próximos al fallecimiento (38 % en el último mes de vida, 17 % en la última semana). Aunque el acceso a cuidados paliativos puede ser muy variable dependiendo de los protocolos de cada hospital y los recursos de cada región, en línea con las recomendaciones de las guías para una atención de mayor calidad, consideramos que deberían establecerse criterios sistematizados para fomentar la intervención precoz y generalizada de estos especialistas cuando esté indicado.

## COMITÉ MULTIDISCIPLINAR DE TUMORES GINECOLÓGICOS

La existencia de comités multidisciplinares de tumores (CMT) en los que participen especialistas experimentados que se reúnan de manera programada y periódica

para discutir los casos de manera que se organice pormenorizadamente un plan de acción diagnóstico/terapéutico consensuado y coordinado entre todos los profesionales implicados mejora los resultados e incrementa la supervivencia (56). Algunos de los beneficios específicos derivados de los CMT son la valoración de todos los casos por el equipo con mayor experiencia, un plan diagnóstico más preciso y rápido, un menor tiempo hasta inicio de tratamiento y una mayor adherencia de la práctica a las guías clínicas. Las cuestiones que más suelen discutirse en lo que respecta a las pacientes con carcinoma ovárico avanzado son la revisión de diagnósticos o estadificaciones, la indicación quirúrgica, la indicación o el momento de administrar quimioterapia, las necesidades de intervención de otros especialistas, así como aspectos relacionados con la coordinación de procesos. Existe bibliografía que reporta cómo puede influir beneficiosamente en la práctica clínica la discusión de las pacientes en los CMT ginecológicos. Una revisión de todas las pacientes comentadas a lo largo de 1 año en un CMT registró un 6 % de discrepancias mayores que llevaron a cambios en el plan de tratamiento, siendo los cambios más frecuentes la indicación (o no) de cirugía o quimioterapia (57). En otro estudio, que además se registró de manera prospectiva, la discusión en CMT condicionó cambios en el plan de tratamiento en un 27 % de las pacientes presentadas (58). Por todo ello, y de acuerdo con las recomendaciones de las principales guías clínicas (6), consideramos indispensable y criterio de calidad que todas las pacientes con carcinoma ovárico avanzado sean presentadas en un CMT ginecológico experto en un centro con un de alto volumen de pacientes.

## ENFERMERÍA GESTORA DE CASOS

La figura de enfermería gestora de casos surge como respuesta a situaciones de enfermos crónicos y/o complejos, con necesidades especiales de atención y coordinación junto con sus cuidadores y entorno (59). Su rol, organizando y unificando la contribución de todos los agentes implicados es esencial para garantizar una atención personalizada, integral, organizada, de calidad y coste-efectiva (60). En lo relativo a las pacientes con carcinoma avanzado de ovario, desempeña funciones tan relevantes como identificar necesidades individuales de la paciente y su entorno, ser figura de referencia en su educación sanitaria, información y cuidados; velar por la correcta organización de todos los procesos necesarios para la paciente (pruebas diagnósticas, citas con especialistas...) o coordinar el tránsito entre la atención hospitalaria y la ambulatoria. Por todo ello, consideramos imprescindible la presencia de una enfermera gestora de casos en todos los comités de tumores ginecológicos. Identificamos oportunidades de crecimiento que podrían suponer una mejora en la calidad de la atención de las pacientes la generalización de la figura de enfermera ges-

tora de casos profesional en todos los territorios, el desarrollo de programas de formación específica y profesionalizada para ellas, y su incorporación progresiva a los proyectos de investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, et al. NCCN guidelines® insights: ovarian cancer, version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(9):972-80. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0047
3. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013;130:493. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.05.040
4. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(8):CD007565. DOI: 10.1002/14651858.CD007565.pub2
5. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003;101:885-91. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00123-6
6. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(10):833-48. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.07.011
7. Ataseven B, Chiva LM, Harter P, Gonzalez-Martin A, du Bois A. FIGO stage IV epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer revisited. *Gynecol Oncol* 2016;142(3):597-607. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.06.013
8. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: on what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol* 2013;128(1):6-11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.09.013
9. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363(10):943-53. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806
10. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9990):249-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6
11. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(4):750-5. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31821b2568
12. Stewart L; and Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001418. DOI: 10.1002/14651858.CD001418
13. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-200. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.153
14. Dizon DS, Weitzen S, Rojan A, Schwartz J, Miller J, Disilvestro P, et al. Two for good measure: six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100(2):417-21.

15. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(22):1682-91. DOI: 10.1093/jnci/djh323
16. Lawrie TA, Rabbie R, Thoma C, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. CD010482. DOI: 10.1002/14651858.CD010482
17. Clamp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim JW, O'Donnell DM, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIg phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:2084-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32259-7
18. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;374:738-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1505067
19. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:396-405. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70049-X
20. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61157-0
21. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34-43. DOI: 10.1056/NEJMoa052985
22. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(1):CD005340. DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub4
23. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(3):230-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1708618
24. Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, et al.; HIPEC for Ovarian Cancer Collaborators. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2022;157(5):374-83. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0143
25. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83. DOI: 10.1056/NEJMoa1104390
26. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):928-36. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8
27. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2023;189:112908. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.04.024
28. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023;34:681-92. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.05.005
29. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a brca mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(3):609-17. DOI: 10.1200/JCO.22.01549
30. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45) *J Clin Oncol* 2022;40:3952-64. DOI: 10.1200/JCO.22.01003
31. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO Consensus Conference Recommendations on Ovarian Cancer: Pathology and Molecular Biology, Early and Advanced Stages, Borderline Tumours and Recurrent Disease. *Ann Oncol* 2019;30:672-705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062
32. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1702-10. DOI: 10.1245/s10434-006-9058-0
33. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Commission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:289-95. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31820aaafd
34. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2021;385:2123-31. DOI: 10.1056/NEJMoa2103294
35. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, 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. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.6606
36. Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.10.036
37. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W, Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.07.011
38. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-8. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.4489
39. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y, Banerjee S, Lorusso D, et al. Mirvetuximab soravtansine in FRα-positive, platinum-resistant ovarian cancer. *N Engl J Med* 2023;389:2162-74. DOI: 10.1056/NEJMoa2309169
40. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies, Best practice & research. *Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(2):265-78.
41. Macchia G, Lazzari R, Colombo N, Laliccia C, Capelli G, D'Agostino GR, et al. A Large, Multicenter, Retrospective Study on Efficacy and Safety of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Ovarian Cancer (MITO RT1 Study): A Collaboration of MITO, AIRO GYN, and MaNGO Groups. *Oncologist* 2020;25:e311-e20. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0309
42. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-9. DOI: 10.1634/theoncologist.12-5-601
43. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1991;17:1141-5. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1141
44. Picard M. Management of Hypersensitivity Reactions to Taxanes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017;37:679-93. DOI: 10.1016/j.iac.2017.07.004
45. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.044



46. Nasser S, Bilir E, Derin X, Richter R, Grabowski JP, Ali P, et al. Pre-Operative Malnutrition in Patients with Ovarian Cancer: What Are the Clinical Implications? Results of a Prospective Study. *Cancers* 2024;16:622. DOI: 10.3390/cancers16030622
47. Maurer T, Belau MH, von Grundherr J, Schlemmer Z, Patra S, Becher H, et al. Randomised controlled trial testing the feasibility of an exercise and nutrition intervention for patients with ovarian cancer during and after first-line chemotherapy (BENITA-study) *BMJ Open* 2022;12:e054091. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-054091
48. Shinn EH, Taylor CL, Kilgore K, Valentine A, Bodurka DC, Kavanagh J, et al. Associations with worry about dying and hopelessness in ambulatory ovarian cancer patients. *Palliat Support Care* 2009;7:299. DOI: 10.1017/S1478951509990228
49. Hipkins J, Whitworth M, Tarrier N, Jayson G. Social support, anxiety and depression after chemotherapy for ovarian cancer: a prospective study. *Br J Health Psychol* 2004;9:569-81. DOI: 10.1348/1359107042304542
50. Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC. Quality of life for patients with epithelial ovarian cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:18-29. DOI: 10.1038/ncponc0693
51. Carmack Taylor CL, Basen-Engquist K, Shinn EH, Bodurka DC. Predictors of sexual functioning in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 2004;22:881-9. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.150
52. Miller D, Nevadunsky N. Palliative Care and Symptom Management for Women with Advanced Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32(6):1087-102. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.07.012
53. Segev Y, Segev L, Schmidt M, Auslender R, Lavie O. Palliative care in ovarian carcinoma patients-a personalized approach of a team work: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(4):691-700. DOI: 10.1007/s00404-017-4484-8
54. Nitecki R, Diver EJ, Kamdar MM, Boruta DM 2nd, Del Carmen MC, Clark RM, et al. Patterns of palliative care referral in ovarian cancer: A single institution 5 year retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2018;148(3):521-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.01.018
55. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012;30(8):880-7. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5161
56. Algwaiz G, Salam Y, Bustami R, Ferwana M, Jazieh AR. Do multidisciplinary tumor board discussions correlate with increase in 5-year survival? A meta-analysis study *Glob J Qual Saf Healthc* 2021;4:3-10. DOI: 10.36401/JQSH-20-23
57. Santoso JT, Schwertner B, Coleman RL, Hannigan EV. Tumor board in gynecologic oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:206-9. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200403000-00003
58. Lee B, Kim K, Choi JY, Suh DH, No JH, Lee H-Y, et al. Efficacy of the multidisciplinary tumor board conference in gynecologic oncology. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8089. DOI: 10.1097/MD.00000000000008089
59. Case Management Society of America (CMSA). (revised, 2016). *Standards of Practice for Case Management*. Little Rock, Arkansas: CMSA.
60. Tahan HM, Kurland M, Baker M. Understanding the Increasing Role and Value of the Professional Case Manager: A National Study from the Commission for Case Manager Certification: Part 1. *Prof Case Manag* 2020;25(3):133-65. DOI: 10.1097/NCM.0000000000000429