

# ICO-ICS

---

# PRAXIS

---

para el tratamiento médico del cáncer epitelial de ovario

V2: noviembre 2017

## TÍTULO

Guía clínica para el tratamiento médico del cáncer epitelial de ovario (CEO)

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La Red Catalana de Atención Oncológica es resultado de un acuerdo estratégico entre dos entidades públicas, el Instituto Catalán de la Salud y el Instituto Catalán de Oncología, cuya misión es garantizar una atención clínica integral a los pacientes oncológicos y mejorar su capacidad para afrontar los retos de la medicina de precisión en el tratamiento del cáncer.

Entre los valores que guían las actuaciones del ICS y del ICO destacan el posicionamiento de la ciudadanía como eje central del sistema sanitario, en el que los profesionales constituyen la pieza clave de la organización; el compromiso con la sostenibilidad económica y social; la simplificación organizativa; el diálogo y la transparencia; la atención integral a las personas, y la integración activa, respetuosa y con responsabilidad en el sistema sanitario de Cataluña. En la actualidad se están produciendo cambios importantes en el mundo del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas, por lo que debemos asegurar la mejor utilización de los recursos disponibles sobre la base de la máxima evidencia posible. El gran reto actual es la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia y con un esfuerzo continuado de evaluación de los resultados.

En este escenario, entre los objetivos de la Red Catalana de Atención Oncológica es clave alcanzar un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre los diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) son un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia y que nos ayude a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por consiguiente, el desarrollo, la implantación y la evaluación de resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para la práctica de la atención basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen un elemento fundamental para una discusión terapéutica con el paciente que permita llegar a una toma de decisiones compartida.

En nuestro ámbito las denominaremos guías terapéuticas de la Red Catalana de Atención Oncológica o ICO-ICSPraxis.

El punto de partida para las guías conjuntas ICO-ICS son las ICOPraxis, las guías terapéuticas que el ICO ha desarrollado durante la última década. En el año 2007, la dirección del ICO decidió empezar a elaborar guías de práctica clínica (GPC) propias partiendo de las Oncoguías catalanas. La particularidad de las ICOPraxis es que buscan el consenso entre los profesionales del ICO avalado con el máximo grado de evidencia disponible. Dos de sus objetivos principales, y también uno de los motivos por los que fueron creadas, es la disminución de la variabilidad en el tratamiento de los pacientes del ICO y, en consecuencia, la posibilidad de comunicar resultados globales en el “mundo real”. Desde que se crearon, las ICOPraxis han resultado una herramienta muy buena tanto para la gestión clínica como para la evaluación/incorporación de nuevas tecnologías y la gestión del conocimiento. Gracias a la implicación de todos los profesionales de la institución se han creado 13

guías con la participación de más de 200 profesionales. Las ICOPraxis han tenido éxito y no sólo se han convertido en una herramienta básica dentro de la institución, sino también en una pieza clave para la orientación a resultados en salud.

#### Objetivos:

- Desarrollar, difundir, implementar y evaluar resultados de la ICO-ICSPraxis de CEO epitelial.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre las pacientes tratadas en los distintos centros de esta institución.
- Implementar los resultados de la terapéutica en las pacientes con CEO epitelial tratadas de acuerdo con las recomendaciones de esta guía.

### DESCRIPCIÓN DE LA ENTIDAD CLÍNICA OBJETO DE LA GPC

El CEO es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados y constituye la principal causa de muerte por cáncer ginecológico y la cuarta causa de muerte por cáncer en la mujer en Europa y Estados Unidos (1-5) En España, el CEO fue el sexto cáncer más frecuente en mujeres según las estimaciones del año 2012, con 3.236 casos (incidencia del 3,6%). La media anual de nuevos casos de CEO estimada para toda Cataluña durante el periodo 1998-2002 fue de 452 casos (3,8% del total) y en el periodo 2003-2007 de 465 (3,4%). Es el sexto tipo de cáncer más frecuente. Según datos del registro poblacional de Girona, en el periodo 2010-2012 se diagnosticaron 36 casos nuevos por año con una tasa bruta de 9,50 casos por 100.000 mujeres-año (6).

Según datos de la OMS, la tendencia de la mortalidad del CEO a escala global ha experimentado una disminución en la última década en Europa (del 5,76 en 2002 al 5,19 en 2012) y en Estados Unidos (del 5,76 en 2002 al 4,85 en 2012). En Europa ha experimentado una disminución de la mortalidad más pronunciada en mujeres jóvenes (20-49 años), mientras que en las mayores se observa una estabilización (4) La supervivencia media a cinco años es del 38% según datos del estudio EUROCCARE-5 (7, 8)

La causa principal de este mal pronóstico es que la mayoría de los casos, aproximadamente el 75%, se diagnostican en estadios avanzados, cuando la posibilidad de curación es limitada. Desafortunadamente, las estrategias de cribado para conseguir un diagnóstico precoz no han dado resultados en cuanto a impacto en la supervivencia, por lo que actualmente la optimización del tratamiento sigue siendo la única vía para mejorar estos resultados (9).

La estrategia actual de manejo del CEO requiere el abordaje con un equipo multidisciplinar que realice un estudio de imagen preoperatorio apropiado, una cirugía reglada de estadificación y citorreducción practicada por ginecólogos entrenados en cirugía oncológica con el objetivo de lograr una cirugía óptima para que no quede tumor macroscópico residual (10), un diagnóstico histopatológico cuidadoso y la administración óptima de quimioterapia (QT) basada en platino (11, 12). Actualmente, el objetivo de la cirugía es la consecución de la cirugía óptima, definida como la ausencia de tumor macroscópico residual (en contraposición a la definición previa de cirugía óptima que incluía el tumor macroscópico residual < 1 cm). Esta cirugía puede practicarse

inicialmente o después de administrar QT neoadyuvante a las pacientes inicialmente consideradas no resecables (13). En los últimos años se han estudiado varias estrategias para mejorar los resultados de este tratamiento. Hasta ahora, el tratamiento estándar es quimioterapia basada en paclitaxel-carboplatino PC administrados de distintas maneras (trisemanal, semanal con dosis densas o intraperitoneal).

En 2011, la Agencia Europea del Medicamento aprobó la adición de antiangiogénicos a la QT estándar en estadios avanzados (14). Pese a la elevada respuesta al tratamiento de la QT inicial, la mayoría de los casos, sobre todo avanzados, presentan una recidiva. El tratamiento de la recurrencia depende del intervalo libre de tratamiento, del estado general de la paciente, de la localización de la enfermedad y del estatus de BRCA. En algunos casos, las pacientes pueden beneficiarse de una cirugía citorréductora secundaria.

## IDENTIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes adultas diagnosticadas de CEO.

## EQUIPO DE DESARROLLO DE LA GUÍA

### *Integrantes de los grupos:*

Dra. Pilar Barretina Ginesta. Servicio de Oncología Médica. ICO-Girona.

Dra. Maria Josep Carreras Soler. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Dra. Marta Gil Martín. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Silvia Guerra Prió. Servicio de Farmacia. ICO-Girona.

Dra. Clara Lezcano Rubio. Servicio de Farmacia. ICO-Badalona.

Dra. Irene Mangues Bafalluy. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dra. Beatriz Pardo Burdalo. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Dr. Josep Maria Piulats Rodríguez. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Ana Oaknin Benzaken. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebro e Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Dra. Sabela Recalde Penabad. Servicio de Oncología Médica. ICO-Consorci Sanitari Integral.

Dra. Marga Romeo Marín. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

Dra. Montserrat Rey Salido. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet.

*Coordinación:* Consuelo Jordán de Luna. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet.

*Revisores externos:*

Dr. J. Alejandro Pérez-Fidalgo. Servicio de Oncología y Hematología. Instituto de Investigación Sanitaria Clínico Valencia (INCLIVA). Hospital Clínico Universitario. Valencia

*Colaboradores:*

Dra. Eleonor Paola Murata Yonamine. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

*Grupo de Atención Farmacéutica de la Red Oncológica*

Miembros: Hospital Municipal de Badalona (Dra. Muro, Dra. Pascual), Hospital de Blanes-Calella (Dra. Parada, Dr. Albertí, Dra. Antón, Dr. Hernández), Hospital Esperit Sant (Dra. Torre, Dr. Fernández, Dr. Albiol), Hospital de Figueres (Dr. Quiñones, Dra. Gol), Hospital del Garraf (Dr. Asensio, Dra. Castany, Dra. Calafell), Hospital de Igualada (Dr. Capdevila, Dr. Serrais), Institut d'Assistència Sanitària (Dra. Malla), Hospital de Mataró (Dra. Guerra, Dra. Lianes, Dra. Plensa), Hospital de Palamós (Dra. Camós, Dra. Magaña), Hospital Rius de Valls (Dra Vidal), Hospital de Vilafranca (Dra. Cardells, Dra. Arranz), ICO-L'Hospitalet (Dra. Quer, Dra. Galán, Dra. Clapés), ICO-M. Broggi (Dr. Losa, Dra. Gràcia), ICO-Girona (Dra. López, Dr. Gallardo, Dr. Rubió), ICO-Badalona (Dr. López, Dra. Balañà, Dr. Ribera), ICO-Tarragona (Dra. Vuelta, Dr Sarrà), ICO-Tortosa (Dra. Julián), ICO Corporativo (Dra. Clopés, Dra. Fontanals, Dra. Jordán, Dr. Soler), Plan director de oncología (Dr. Borrás), Servicio Catalán de la Salud (Dra. Campanera, Dra. Casas, Dr. Llop, Dr. Ortín, Dra. Palacios, Dr. Peláez, Dra. Prat, Dra. Rey, Dra. Roig).

*Responsables del área de evidencia:*

Dra. Anna Clopés Estela. Dirección de política del medicamento. Instituto Catalán de Oncología. Dirección de soporte a la asistencia. Instituto Catalán de la Salud.

Dr. Josep Ramon Germà Lluch. Adjunto a Dirección para la Investigación y el Conocimiento. Instituto Catalán de Oncología.

Dr. Josep Tabernero, MD PhD. Jefe de Servicio de Oncología médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron e Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona, Director de Investigación e Innovación. Red de Atención Oncológica de Cataluña.

*Responsable de Dirección:*

Dra. Candela Calle Rodríguez. Dirección General. Instituto Catalán de Oncología. Directora Gerente. Instituto Catalán de la Salud.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Formulario

## REVISIÓN DE LA LITERATURA: FUENTES CONSULTADAS

### Fuentes para localizar otras GPC

National Guideline Clearinghouse	<a href="http://www.guideline.gov/">http://www.guideline.gov/</a>
Guíasalud	<a href="http://www.guiasalud.se/hombre.asp">http://www.guiasalud.se/hombre.asp</a>
Guidelines International Network (GIN)	<a href="http://www.g-y-n.net/">http://www.g-y-n.net/</a>
GPC del NICE	<a href="http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed">http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed</a>
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	<a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a>
Tripdatabase	<a href="http://www.tripdatabase.com/index.html">http://www.tripdatabase.com/index.html</a>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	<a href="http://www.nccn.org/">http://www.nccn.org/</a>
Cancer Care Ontario	<a href="http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelines.htm">http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelines.htm</a>
ASCO	<a href="http://www.asco.org/guidelines">http://www.asco.org/guidelines</a>
Agency for Health research and quality (AHQR)	<a href="http://www.ahrq.gov/">http://www.ahrq.gov/</a>

### Bases de datos

Cochrane Library

Medline

Pubmed

## METODOLOGÍA DE REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA Y GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA

- Protocolo de revisión sistemática
- Formulación de la pregunta de la revisión sistemática
- Localización y selección de los estudios
- Interpretación de los resultados. Niveles de evidencia y elaboración de las recomendaciones

En general, preferimos describir los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas, una que describe el nivel de evidencia y otra sobre el grado de la recomendación.

### Niveles de evidencia según ESMO

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia de, como mínimo, un ensayo clínico de calidad metodológica aleatorizado, controlado, de bajo potencial de sesgo o de metaanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o de metaanálisis de este tipo de ensayos o de ensayos con heterogeneidad
III	Estudios prospectivos de cohortes
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos control
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos

### Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado por eficacia, pero con beneficio clínico limitado. Generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente respecto a la eficacia o el beneficio. No compensa el riesgo o los inconvenientes (acontecimientos adversos, costes...). Opcional.
D	Evidencia moderada respecto a baja eficacia o resultado final adverso. Generalmente no se recomienda.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.

## ÍNDICE

1. Cirugía: estadificación quirúrgica, criterios de reseccabilidad y neoadyuvancia	8
2. Tratamiento	12
2.1. Estadios iniciales: adyuvancia (QT + cirugía)	12
2.2. Estadios avanzados primera línea y QT intraperitoneal	17
2.2.1. Primera línea	17
2.2.2. Quimioterapia intraperitoneal	26
3. Recidiva	29
3.1. Tratamiento quirúrgico	31
3.2. Tratamiento sistémico	31
3.2.1. Platino sensible/parcialmente sensible	31
3.2.1.1. Tratamiento con quimioterapia	31
3.2.1.2. Tratamiento con terapias dirigidas: antoangiogénicos	31
3.2.1.3. Tratamiento con terapias dirigidas: inhibidores de PARP	32
3.2.2. Pacientes con sensibilidad intermedia (recaída a los 6-12 meses del tratamiento previo)	34
3.2.3. Platino resistente/refractario	34
ANEXO 1. ICOSeguimiento	45
ANEXO 2. Comparación entre escalas de estadiaje	46
ANEXO 3. Quimioterapia intraperitoneal: protocolo de administración	47
ANEXO 4. Definición de los diferentes esquemas de quimioterapia incluidos en la guía	51
Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento y los resultados	52
Profesionales a quienes va dirigida la GPC	52
Fecha de edición o de la última actualización	52
Previsión sobre la actualización de la GPC	52
BIBLIOGRAFÍA	53



## 1. CIRUGÍA: ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA, CRITERIOS DE RESECABILIDAD Y NEOADYUVANCIA

El estadiaje del CEO es quirúrgico y debe realizarse con arreglo a las guías de estadificación quirúrgica de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (15). Esta cirugía, denominada de estadificación, ha de ser practicada por un ginecólogo entrenado y con experiencia suficiente en la cirugía del CEO (16, 17, 18)

Tanto el pronóstico como el tratamiento posterior del CEO están determinados por el estadiaje de la enfermedad y el resultado de la cirugía de citorreducción.

La supervivencia a los cinco años de las pacientes con CEO en estadios iniciales (I-IIA) varía entre el 37% y el 85% en función de las diferentes series publicadas. En los estadios avanzados, las series son más uniformes, con una supervivencia a los cinco años (SG5a) de aproximadamente el 45% en el estadio III y < 5 % en el estadio IV (19, 20, 21).

La metodología recomendada para estadificar a una paciente con CEO debe incluir los pasos siguientes:

1. Inspección cuidadosa de toda la cavidad intraabdominal y palpación de todas las superficies peritoneales.
2. Lavado peritoneal para evaluación citológica.
3. Histerectomía abdominal total.
4. Salpingo-ooforectomía bilateral.
5. Omentectomía completa.
6. Apendicectomía (en caso de sospecha o confirmación de histología mucinosa o histología desconocida).
7. Biopsia y/o resección de cualquier lesión sospechosa de metástasis tumoral o adherencia.
8. Biopsia a ciegas (> 2) del peritoneo vesical, los fondos de saco, los dos espacios parietocólicos y la fosa ovárica del lado afectado.
9. Evaluación y biopsia de ambas superficies diafragmáticas (> 2 muestras).
10. Muestreo ganglionar y/o linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica.
11. Resección de la enfermedad con un esfuerzo quirúrgico máximo.

La linfadenectomía pélvica y paraaórtica ha demostrado una mejoría en la SLP pero no en la SG (19)

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía, además de aportar el diagnóstico anatomopatológico de certeza y ser la base del estadiaje, es la base del tratamiento del CEO.

Antes de la cirugía y/o QT hay que efectuar un estudio bioquímico y hematológico completo, un estudio de la función renal y hepática, un estudio de extensión radiológico y un estudio del marcador CA 125 en suero. Deben valorarse otras exploraciones complementarias (marcadores CEA, CA 19.9 y estudio digestivo) si se sospecha otro tipo de histología u origen tumoral.

Los criterios para definir la citorreducción “óptima” han evolucionado durante los últimos años. Según la Reunión de Consenso sobre el CEO, cuyas conclusiones se publicaron en 2005 (22) la cirugía **óptima** se definió como aquella en la que existía una presencia de enfermedad residual < 1 cm y la cirugía **subóptima** como aquella en la que existía una presencia de enfermedad residual > 1 cm.

Posteriormente, en la 4ª Conferencia de Consenso sobre el CEO (23), cuyas conclusiones se publicaron en 2011, se modificó la definición de cirugía óptima considerándose:

- **Cirugía óptima** (0 enfermedad residual): aquella en la que existe ausencia de enfermedad residual macroscópica.
- **Cirugía subóptima** (> 0 enfermedad residual): aquella en la que existe una presencia de enfermedad residual macroscópica.

### ESTADIOS INICIALES FIGO I y IIA

Se recomienda completar la cirugía de estadificación. Sólo en aquellas pacientes jóvenes que quieran preservar la fertilidad es posible, si se trata de tumores localizados unilaterales (estadios IA, G1, G2), practicar una salpingo-ooforectomía unilateral sin aumentar el riesgo de recurrencia. Pero es obligado practicar una biopsia del ovario contralateral si la inspección del ovario restante no es normal (24, 25, 26)

### ESTADIOS AVANZADOS FIGO IIB-IIIIC y IV

En primer lugar, hay que realizar una valoración de la resecabilidad (estudio de imagen +/- laparoscopia) para determinar si el tumor es resecable de entrada, teniendo siempre en cuenta que el objetivo de la cirugía debe ser conseguir una ausencia de enfermedad residual macroscópica.

Se practica la cirugía denominada de intervalo a las pacientes no resecaadas inicialmente que han recibido 3-4 ciclos de tratamiento de QT neoadyuvante y han conseguido una respuesta o presentan una enfermedad estable (SD) después de la QT. Deben completar tres ciclos más de QT si su calidad de vida lo permite, después de la cirugía (13, 27, 28).

La cirugía citorreductora supone un beneficio en cuanto a supervivencia en el estadio IV de la enfermedad (29).

*Ver en los anexos las clasificaciones TNM, FIGO y pTNM*

### TRATAMIENTO NEOADYUVANTE (QT NA)

Tal como hemos señalado anteriormente, la citorreducción óptima es el principal factor pronóstico con impacto en la supervivencia en las pacientes con CEO avanzado (21). No obstante, la cirugía óptima se consigue únicamente en el 50% de pacientes. Los factores que inciden en estos resultados dependen de las características de la paciente (edad, patología asociada), la biología del tumor (ascitis, diseminación ganglionar extensa, etc.) y la experiencia del equipo quirúrgico (**se obtiene mayor citorreducción en los centros que cuentan con equipos multidisciplinares y especializados en cirugía de cáncer de ovario**). Además, para conseguir cirugías óptimas se necesitan frecuentemente técnicas quirúrgicas agresivas con una morbimortalidad asociada elevada. Por este motivo, hace más de veinte años, la comunidad científica puso en marcha estudios que pretendían valorar las ventajas del tratamiento QT NA en CEO avanzado.

En el año 2010, Vergote y col. (13) publicó el primer estudio prospectivo y aleatorizado que valoraba de forma pura la indicación de la QT NA seguida de cirugía de intervalo en el tratamiento del CEO avanzado estadios III y IV en comparación con el tratamiento estándar (cirugía de citorreducción máxima inicial seguida de quimioterapia de primera línea). El diseño estadístico fue de no inferioridad y el objetivo principal SG. Se incluyeron 670 pacientes. Posteriormente se ha publicado el estudio fase III CHORUS (30) con 552 pacientes reclutadas entre 2004 y 2010 en hospitales británicos y neozelandeses y un diseño muy similar al de Vergote. Ambos estudios concluyen que la QT NA y cirugía de intervalo no es una estrategia inferior a la cirugía primaria seguida de QT en términos de SG y SLP y que la neoadyuvancia ofrece menos morbilidad y mortalidad asociadas al tratamiento. Sin embargo, se han formulado varias críticas a ambos estudios: la baja tasa de citorreducción óptima global, los pobres resultados globales de SG (alrededor de 22-30 meses), los tiempos quirúrgicos cortos y la falta de correlación entre el aumento del número de cirugías óptimas asociado a la neoadyuvancia (~77% y ~42%) y el aumento de la supervivencia. Además, en el estudio del EORTC, las pacientes con masas iniciales inferiores a 5 cm obtuvieron mayor SG con la cirugía primaria (HR 0,64; 95%CI 0,45-0,93).

Recientemente se han publicado dos estudios observacionales multicéntricos americanos, el primero con datos de 1.538 pacientes tratadas con QT NA en centros NCI entre 2003 y 2012 (31) y el otro con datos de 2.935 pacientes tratadas con QT NA entre 2003 y 2011 y registradas en la National Cancer Database (NCDB) (32), los dos con controles emparejados. Ambos estudios encontraron que la QT NA se asociaba a una SG más baja (32 y 37-42 meses) a pesar de que en el estudio del NCI esta diferencia no fue estadísticamente significativa en los estadios IV (31 y 36 meses, HR 1,16; 95%CI 0,89-1,52). Este mismo estudio también encontró que las mujeres con estadios IIIC, a pesar de conseguir mayores tasas de enfermedad residual  $\leq 1$  cm tenían peor SG que sus controles emparejados.

La estrategia de QT NA sigue siendo controvertida en pacientes aparentemente resecables y operables de entrada puesto que, a pesar de asociarse a menos morbimortalidad quirúrgica, puede ejercer un impacto negativo en la supervivencia. Debe considerarse como una estrategia válida para pacientes de entrada no resecables (con alto riesgo de residuo tumoral  $> 1$  cm) o bien inoperables (aquellas que presentan alto riesgo quirúrgico).

Las guías de la SGO y la ASCO de 2016 recomiendan realizar cirugía primaria en las pacientes operables y con alta posibilidad de quedar con enfermedad residual  $\leq 1$  cm (33). Por lo tanto, uno de los puntos clave es la valoración de la resecabilidad, que debería ser practicada por un equipo interdisciplinar antes de iniciar cualquier tratamiento oncológico. En cuanto a la valoración de inoperabilidad, se han asociado algunos factores a un aumento de la morbilidad posquirúrgica: la edad, una puntuación ASA de 3-4, albúmina baja, gran complejidad quirúrgica y los estadios IV (34). También es relevante la recomendación de las guías ASCO/SGO de disponer siempre de una biopsia del tumor antes de iniciar la QT NA (33).

## RECOMENDACIÓN

A. En pacientes con CEO FIGO IIIC o IV, gran volumen de enfermedad en el momento del diagnóstico, frágiles y con mal estado nutricional (albúmina < 2,5 mg/dl) en las que no se considere alcanzable una citorreducción óptima inicial, el grupo de expertos recomienda 3-4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante seguidos de cirugía de intervalo y 3 ciclos postintervención.

El esquema de elección es **paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>)-carboplatino (AUC 5-6)** (nivel de evidencia IA).

B. Las pacientes con EIIB o inferiores han de ser tratadas con cirugía de estadificación inicial con el objetivo de lograr una citorreducción óptima inicial siempre que su estado lo permita.

## FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO (CEO)

Los factores pronósticos clínicos y patológicos con los que contamos hoy en día se han identificado a través de estudios retrospectivos (35-37) que concluyen que los principales factores de mal pronóstico son el estadio tumoral (según clasificación FIGO), el volumen de enfermedad residual después de una cirugía citoreductora, el subtipo histológico, el grado de diferenciación, la edad, la ruptura capsular y la presencia de ascitis tumoral.

Los dos únicos factores pronósticos independientes en el tratamiento del CEO son el tamaño del tumor residual después de la cirugía y el estadio FIGO. El hecho de ser portadora de una mutación germinal de BRCA 1/2 comporta mejor pronóstico entre las pacientes con cáncer epitelial de ovario. (38-40).

## 2. TRATAMIENTO

### 2.1. Estadios iniciales: adyuvancia (QT + cirugía)

El beneficio de la QT en estadios avanzados está claramente demostrado. En cambio, en estadios iniciales únicamente las pacientes con determinados factores de riesgo se benefician de la misma.

En primer lugar, dado que el número de pacientes es bajo y su pronóstico es mejor que en las situaciones de enfermedad avanzada, resulta difícil completar estudios con suficiente poder estadístico para encontrar diferencias significativas entre ramas (41). En este sentido, muchos de los estudios publicados son antiguos y las exigencias quirúrgicas de estadificación muy variables. De hecho, se ha planteado la hipótesis de si las pacientes que más se benefician de la QT son aquellas en las que la cirugía es menos exhaustiva, dado que tienen mayor riesgo de ser estadios III ocultos.

Por otra parte, en los estadios iniciales del CEO encontramos una mayor mezcla de histologías y grados tumorales que en los estadios avanzados. Existe mayor incidencia de tumores de bajo grado, mucinosos y carcinomas de células claras y un menor porcentaje de carcinomas serosos. Aproximadamente el 90% de los tumores que se extienden al peritoneo o a los ganglios son de alto grado y el 72% de los tumores en estadios IA-IIA son de bajo grado. Los estadios iniciales de bajo riesgo (estadio IA bajo grado) tienen una SG a cinco años superior al 90% sólo con cirugía y, por consiguiente, no son tributarios de tratamiento adyuvante. Así quedó reflejado en el estudio aleatorizado del GOG publicado por Young en 1990 (42).

Las pacientes con CEO en estadio I, alto grado, ruptura capsular o ascitis, subtipos de células claras o estadio II, tienen una SG a cinco años del 80%.

Los estudios europeos ACTION e ICON-1 son la evidencia más clara del beneficio en SG y SLP con tratamiento adyuvante en estadios iniciales de alto riesgo (43-44).

El estudio de fase III ACTION (43) incluyó a pacientes con CEO estadios FIGO IA-IB GII/III, IC, IIA y I-IIA con histología de células claras. Por otra parte, el estudio ICON-1 (45) incluyó a pacientes con CEO en cualquier estadio (93% de las pacientes estadio FIGO I y un 73% grado I o II).

El análisis conjunto de los dos estudios anteriores incluyó a 923 pacientes de CEO en estadios iniciales que fueron aleatorizadas a recibir QT basada en platino respecto a no recibir tratamiento adyuvante. Los resultados de este análisis (44) evidencian una mejora estadísticamente significativa tanto en SLP como en SG con la QT basada en platino. No se observaron diferencias entre los grados o tipos histológicos. No obstante, el análisis de subgrupos del estudio ACTION generó incertidumbre sobre el beneficio de la QT en las pacientes bien estadificadas, que no se beneficiaron del tratamiento. A pesar de esto, dada la falta de poder estadístico de este análisis de subgrupos, sus resultados no pueden ser generalizables.

Sin embargo, el estudio aleatorizado de Bell y col. ayudó a establecer la duración óptima de la QT adyuvante (46). Incluyó a 427 mujeres con CEO inicial de alto riesgo que se aleatorizaron a recibir tres o seis ciclos de

paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>)-carboplatino (AUC 7-5). La SG a cinco años fue del 84% en las de estadio I y del 73% en las de estadio II, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas de tratamiento. En pacientes de riesgo (FIGO IC, tumores fijados en crecimiento en la superficie peritoneal) también se observó, respecto a la SLP, una tendencia favorable en los seis ciclos de tratamiento, pero sin significación estadística.

## RECOMENDACIÓN

**En primer lugar, debe tenerse en cuenta que se requiere una correcta cirugía de estadificación inicial. En caso contrario hay que plantear la reestadificación quirúrgica.**

De acuerdo con la evidencia disponible y el consenso europeo sobre tratamiento del CEO se establecen las recomendaciones siguientes:

- Pacientes con estadios FIGO **IA, IB bajo grado** → NO deben someterse a tratamiento ADYUVANTE → OBSERVACIÓN.
- Pacientes con **factores de riesgo** (estadios FIGO IA o IB con alto grado histológico, subtipos histológicos de células claras o indiferenciados, estadio IC de cualquier grado o estadio II) se consideran candidatas a recibir TRATAMIENTO ADYUVANTE.
- El tratamiento de elección en las pacientes candidatas a QT debería estar basado en un esquema que incluya platino.

El esquema de elección recomendado es: **paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>)-carboplatino (AUC 5-6) x 6 ciclos** (nivel de evidencia IA).

- Se establecen tres ciclos de tratamiento como duración mínima. Se considera que el subgrupo de pacientes con FIGO IC, tumores fijados, en crecimiento en la superficie peritoneal, se podrían beneficiar de un tratamiento más prolongado de seis ciclos.
- Como alternativa en las pacientes con contraindicación de taxanos, frágiles o que rechacen el tratamiento debido a los efectos secundarios (alopecia): **carboplatino (AUC 5-6) x 6 ciclos**.

Tabla 1. Estudios de QT en estadios iniciales

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n) E respecto a CR	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
38	Young <i>et al.</i> NEJM 1990	Fase III 1. IA o IB G1/2 2. I G3/IC o II	222	Melfalán x 12 respecto a observación (81) Melfalán x 12 respecto a QT IP post IQ (141)	Objetivo principal						No hay diferencias en SG o SLP.
					SG a 5 a	98% 81%	94% 78%		p = 0,43		
					Objetivos secundarios						
					SLP a 5 a	98% 80%	91% 80%		p = 0,41		
39	Vergote <i>et al.</i> Cancer 1992	Fase III Estudio fase III FIGO I, II, III sin enfermedad residual	347	IP post IQ respecto a CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> x 6 ciclos							No hay diferencias en SG o SLP.
40	Bolis <i>et al.</i> Ann Oncol 1995.	Fase III FIGO IC	152	IP post IQ respecto a CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> x 6	Objetivo principal						No hay diferencias en SG. Mejor SLP con CDDP.
					SG	79%	81%		0,35	0,72 (0,37-1,43)	
					Objetivos secundarios						
					SLP	65%	85%		0,007	0,39 (0,19-0,77)	
42	Young <i>et al.</i> JCO 2003	Fase III FIGO IA/IB G3 o cél. claras, IC, II	251	IP post IQ respecto a CDDP (100 g/m <sup>2</sup> ) + ciclos (1.000 mg/m <sup>2</sup> ) x 3 IV.	Objetivo principal						No hay diferencias en SG o SLP.
					SG				NS	0,83	
					Objetivos secundarios						
					SLR	65%	72%		0,15		
41	Trope <i>et al.</i> Ann Onc 2000	Fase III FIGO IG2/G3 o FIGO I cél. claras	167	CBDCA (AUC 7) x 6 ciclos (81) respecto a observación (81)	Objetivo principal						No hay diferencias en SG o SLP.
					SG	71%	70%		NS	0,94 (0,37-2,36)	
					Objetivos secundarios						
					SLP	85%	80%		NS	0,98 (0,52-1,83)	
45	Colombo <i>et al.</i> ICON 1 r. J Natl Cancer Inst 2003	Fase III Estadios con duda para recibir QT (la gran mayoría, FIGO I)	477	QT x 6 ciclos (carbo/ CDDP/CAP/otros esquemas que incluyan platinos (241) respecto a observación (236)	Objetivo principal						Mejora 9% en SG y mejor SLR a favor de la QT.
					SG a 5 a	76%	70%		0,03	0,66 (0,45-0,97)	
					Objetivos secundarios						
					SLP a 5 a	73%	62%		0,01	0,65 (0,46-0,91)	

**Tabla 1. Estudios de QT en estadios iniciales**

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n) E respecto a CR	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
43	Trimbos JB <i>et al.</i> (ACTION). J Natl Cancer Inst 2003	Fase III	448	QT 4-6 ciclos (carbo/CDDP monoterapia o combinación) respecto a observación	Objetivo principal						No hay diferencias en SG. Mejor SLR a favor de la QT.
					SG a 5 a	85%	78%		0,10	0,69 (0,44-1,08)	
					Objetivos secundarios						
					SLP a 5 a	72%	68%		0,02	0,63 (0,43-0,92)	
44	Trimbos <i>et al.</i> (ICON 1 + ACTION). J Natl Cancer Inst 2003	Análisis conjunto estudios ACTION e ICON	925	QT respecto a observación	Objetivo principal						No hay diferencias en SG. Mejor SLR a favor de la QT.
					SG 5 a	82%	74%		0,008	0,67 (0,5-0,9)	
					Objetivos secundarios						
					SLR				0,001	0,64 (0,5-0,82)	
46	Bell <i>et al.</i> Gynecol Oncol (2006)	Fase III FIGO IA/BG3 FIGO I cél. claras FIGO II FIGO IC	427	PC x 3 respecto a PC x 6	Objetivo principal						No hay diferencias en TR o SG.
					TR a 5 a	25,4%	20,1%		0,18	0,76 (0,51-1,13)	
					Objetivos secundarios						
					SG a 5 a				0,94	1,02 (0,66-1,57)	
47	Mannel RS <i>et al.</i> Gynecol Oncol 2011; 122 (1) : 89-94	Fase III FIGO IA/IB G3o cél. claras, IC y II	571	PC x 3. Al final se aleatorizan a: - Observación - Paclitaxel 40 mg/m <sup>2</sup> semanal x 24.	Objetivo principal						No hay diferencias en SLR ni SG.
					SLR a 5 a	23 %	20%		NS	0,807 (0,56-1,15)	
					Objetivos secundarios						
					SG a 5 a	86,2%	85,4%		NS		

PC: paclitaxel-carboplatino; CDDP: cisplatino; CBDCA: carboplatino; RDT con fósforo 32; QT: quimioterapia; IP: intraperitoneal; IQ: intervención quirúrgica; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; SLR: supervivencia libre de recurrencia; TR: tasa de respuesta; TRe: tasa de recurrencia; NS: no significativo; HR: *hazard ratio*.



Tabla 2. Estudios de QT en estadios avanzados-neoadyuvancia

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n) E respecto a CR	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
13	Vergote <i>et al.</i> 2010 NEJM	Fase III EIIIC / EIV	670	Cirugía citorreducción inicial respecto a cirugía de intervalo post QT neoadyuvante	Objetivo principal						En SG P = 0,01 por no inferioridad.
					SG (m)	29	30		0,01	0,98 (0,84-1,13)	
					Objetivos secundarios						
					SLP (m)	12	12			1,01 (0,89-1,15)	
48	Van der Burg <i>et al.</i> NEJM 1995 (EORTC)	Fase III FIGO lib-lvb con enfermedad residual > 1 cm post IQ primaria	319 (278 aval)	CDDP + ciclofosfamida x 3 seguido de nueva cirugía citorreducción y posteriormente 3 ciclos más  CDDP + ciclofosfamida x 6 ciclos post IQ	Objetivo principal						
					SG	26	20		0,012		
					Objetivos secundarios						
					SLP	18	13				
49	Rose G <i>et al.</i> NEJM 2004 (GOG)	Fase III FIGO III/IV con más 1 cm de enfermedad residual post IQ	550 (448 aleat .)	Paclitaxel-CDDP x 3 seguido de cirugía citorreducción secundaria I post QT  Paclitaxel-CDDP exclusiva	Objetivo principal						
					SG (m)	33,9	33,7		0,92	0,98 (0,78-1,24)	
					Objetivos secundarios						
						10,5	10,7 m		0,54	1,07 (0,86 respecto a 1,31)	
30	Sean Kehoe <i>et al.</i> Lancet 2015	Fase III EIII o IV	552	Primera quimioterapia respecto a primera cirugía	Objetivo principal						No inferioridad.
					SG (m)	24,1	22,6			0,87 (0,72-1,05)	
					Objetivos secundarios						

CDDP: cisplatino; IQ: intervención quirúrgica; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; NS: no significativo; HR: *hazard ratio*.

## 2.2. Estadios avanzados: primera línea y QT intraperitoneal

### 2.2.1. Tratamiento de primera línea

El tratamiento de primera línea con QT en el CEO en estadios avanzados comprende el uso de agentes endovenosos e intraperitoneales (ver el apartado correspondiente).

Los primeros fármacos utilizados fueron los agentes alquilantes como la adriamicina y la ciclofosfamida y posteriormente el cisplatino (50, 51). El metaanálisis publicado por Aabo y col. (52) demostró la superioridad de las combinaciones con platino y no encontró diferencias entre carboplatino y cisplatino. De acuerdo con estos resultados se adoptó como régimen estándar de tratamiento la combinación de cisplatino con ciclofosfamida.

Con la aparición de los taxanos en los años noventa se desarrollaron dos estudios pivote, el GOG111 (53) y el OV-10 (54-55), que compararon el estándar de tratamiento previo (cisplatino-ciclofosfamida) con la combinación de taxano con platino. Los resultados de estos estudios hicieron cambiar el esquema de elección dado que se observaron diferencias significativas tanto en SG como en SLP a favor de la combinación de cisplatino y paclitaxel. Se compararon asimismo diferentes combinaciones respecto al carboplatino o cisplatino en monoterapia, ICON2 (56), GOG132 (57) e ICON3 (58) con diferentes resultados que mostramos en la tabla 3.

Dado el mejor perfil de toxicidad observado con carboplatino, se evaluó este análogo de cisplatino en varios estudios. Hay que destacar el ensayo AGO-OVAR3 (59) y el GOG158 (11-60) que no hallaron diferencias entre la eficacia de ambos fármacos. En consecuencia, desde 1999 y hasta la actualidad el esquema de tratamiento de elección es el carboplatino con paclitaxel.

También se han estudiado las diferencias entre taxanos evaluando la combinación de PC respecto a caboplatino-docetaxel sin que hayan mostrado diferencias (61).

Por otra parte, el estudio MITO2 planteaba la superioridad de la combinación de carboplatino-DLP respecto al estándar (62-63) pero no logró el objetivo de demostrar la superioridad, por lo que no se plantea como sustituto del esquema de elección actual, pero se considera una alternativa en pacientes que no puedan recibir paclitaxel. El tratamiento con tripletes de QT se planteó como estrategia para disminuir el riesgo de recidiva. El estudio aleatorizado más extenso realizado es el GOG182-ICON5 (64) que reclutó a 4.312 mujeres en cinco ramas de tratamiento con diferentes combinaciones con carboplatino, pero no hubo ninguna que demostrase ser superior a carboplatino y paclitaxel. Estos resultados coinciden con los comunicados por Du Bois *et al.* (65) y Bolis *et al.* (66).

El tratamiento de mantenimiento con QT también ha sido objeto de estudio en la adyuvancia del CEO. Markman realizó un ensayo de fase III en el que se comparaba el tratamiento con paclitaxel durante 3 o 12 ciclos. Como criterios de selección de las pacientes, estas tenían que haber alcanzado una respuesta completa (RC) a los cinco o seis ciclos de QT basada en carboplatino y paclitaxel (67-71) y no haber

experimentado toxicidad previa. El tratamiento prolongado con paclitaxel consiguió aumentar la SLP, pero no la SG, posiblemente por la influencia de los tratamientos recibidos como segunda línea para la recidiva. No obstante, se observó que el tratamiento de mantenimiento conllevaba una toxicidad añadida no despreciable, especialmente en forma de neurotoxicidad periférica.

Para optimizar la combinación de carboplatino y paclitaxel, Katsumata y col. evaluaron un esquema de administración semanal (72, 73) (dosis densas). Los resultados del estudio JGOG 3016, después de un seguimiento de 76,8 meses (74), favorecen claramente la rama de paclitaxel semanal tanto en SG como en SLP, con diferencias estadísticamente significativas. Los resultados indican una SLP de 28,2 meses en la rama de dosis densas de paclitaxel y de 17,5 meses en el esquema trisemanal (HR 0,76; IC 95% 0,62-0,91; p 0,0037). En cuanto a la SG, es de 100,5 meses en el esquema semanal y de 62,2 meses en la rama trisemanal (HR 0,79; IC95% 0,93-0,99; p 0,039). Según los resultados del análisis de subgrupos del estudio, no se observa beneficio en las histologías de células claras o mucinosa (que suponían el 17% y el 15% de la muestra, respectivamente). Sí se beneficiaban las pacientes con enfermedad residual > 1 cm tanto en SG como en SLP. Hay que tener en cuenta que el esquema semanal se asoció a mayor toxicidad hematológica. Por otra parte, el estudio registró una alta tasa de abandono precoz (sólo el 47% de las pacientes completaron la QT). También se ha objetivado en otros estudios internacionales con población asiática y caucasiana que la supervivencia de las pacientes asiáticas es significativamente superior (75) Por estas razones, el esquema semanal no se considera el tratamiento estándar actualmente.

A fin de confirmar estos datos en pacientes caucásicas se realizó el estudio GOG262. La comparación entre carboplatino con paclitaxel semanal o trisemanal (con bevacizumab opcional a criterio del investigador en ambas ramas) no encontró diferencias en cuanto a SLP. En el subanálisis, con escaso poder estadístico, de las pacientes que no recibieron bevacizumab se observó un beneficio en SLP en el grupo de paclitaxel semanal pero no en el subgrupo que recibió bevacizumab. El estudio ICON8 aportará nuevos datos para el esquema de dosis densas.

Piganata y col. diseñaron el estudio MITO-7, en el que las pacientes se randomizaron a recibir un esquema semanal de carboplatino AUC 2 y paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> respecto al régimen trisemanal. Pese a no objetivar un beneficio en la rama de estudio, por la menor toxicidad del esquema y la mejor calidad de vida puede considerarse en pacientes frágiles, ECOG 2, con elevada comorbilidad y edad (76).

Estudios posteriores, GOG218 (77) e ICON7/BONO17707 (14,78-80), incorporaron bevacizumab, un anticuerpo monoclonal con acción antiangiogénica, a la combinación estándar de paclitaxel y carboplatino. Los criterios de inclusión, el diseño, la dosis de bevacizumab y la duración del tratamiento con bevacizumab eran diferentes en ambos estudios (estudio doble ciego y estudio abierto, 15 mg/kg y 7,5 mg/kg y duración de tratamiento de 15 meses y 12 meses, respectivamente). Los resultados de ambos ensayos indican un beneficio en SLP con la adición del anticuerpo a la QT convencional (de cuatro meses aproximadamente en el GOG y de dos meses en el ICON7, según evaluación RECIST). No se detectó beneficio en la SG de la población general de ambos estudios, aunque el análisis de subgrupos del estudio ICON7 destacó el

beneficio estadísticamente significativo para un grupo de alto riesgo caracterizado por estadios FIGO IIIC no operados, con cirugía subóptima de  $1 > \text{cm}$  y todos los estadios FIGO IV (independientemente de si habían sido operadas y del resultado de la cirugía). Se trataba de 502 pacientes con una SG media de 28,8 meses respecto a 36,6 meses con la adición de bevacizumab (HR 0,64; 0,48-0,85;  $p = 0,002$ ) (81). La dosis aprobada por la Agencia Europea del Medicamento es de 15 mg/kg cada tres semanas. Ante la revisión de los datos comunicados, esta guía elige el esquema de QT de carboplatino y paclitaxel con bevacizumab 7,5 mg/kg durante los seis ciclos concomitante y con posterior mantenimiento hasta un total de 15 meses en esta población de pacientes.

El papel de bevacizumab en la neoadyuvancia ha sido evaluado por estudios con resultados todavía no publicados (NOVA, ANTHALYA). Se conocen los datos de seguridad del estudio ROSiA, una fase IIIB de brazo único en el que había un 20,2% de pacientes tratadas de forma neoadyuvante y que recibieron bevacizumab después de la cirugía.

**Tabla 3. Tratamiento de primera línea.**

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n) E respecto a CR	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
11	Ozols RF. J Clin Oncol 2003 (GOG158)	Fase III FIGO III (incluidas cirugías subóptimas)	792	Carboplatino + paclitaxel  Paclitaxel-CDDP	Objetivo principal						Sin diferencias significativas entre ambos esquemas.
					SG (m)	57,4	48,7			0,84 (0,7-1,02)	
					Objetivos secundarios						
					SLP(m)	20,7	19,4		NS		
12	Du Bois A J Natl. Cancer Inst 2003 (AGO- OVAR3)	Fase III FIGO IIB-IV (incluidas cirugías subóptimas)	798	Paclitaxel 185 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 5  Paclitaxel 185 mg/m <sup>2</sup> - cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup>	Objetivo principal						Sin diferencias significativas entre ambos esquemas.
					% pacientes sin progresión a los 2 años	37,5%	40%				
					Objetivos secundarios						
					SLP (m)	17,2	19,1			1.050 (0,893- 1.234)	
63	Pignata S. JCO 2011 (MITO2)	Fase III superioridad	785	Carboplatino AUC 5 + DLP 30 mg/m <sup>2</sup>  Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 5	Objetivo principal						Sin diferencias significativas entre ambos esquemas.
					SLP	19	16,8		0,58	0,95 (0,81-1,13)	
					Objetivos secundarios						
					SG (m)	61,6	53,2 m		0,32		
74	Katsumata N. Lancet 2009 (JGOG)	Fase III FIGO II-IV	631	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> /semanal - carboplatino AUC 6 +  Paclitaxel 180 mg/m <sup>2</sup> /21 d - carboplatino AUC 6 +	Objetivo principal						Resultados en SG favorables al esquema en dosis densas.  Sin diferencia en SLP en pacientes con enfermedad residual < 1 cm.
					SLP	28,2	17,5		0,0037	0,76 (0,62-0,91)	
					Objetivos secundarios						
					SG5a	58,7%	51,1%				
					SG	100,5	62,2		0,039	0,79 [0,63-0,99]	
50	Omura G		227	Doxorubicina + ciclofosfamida	Objetivo principal						
					RC	51%	26%				

**Tabla 3. Tratamiento de primera línea.**

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n) E respecto a CR	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
				+/- cisplatino	Objetivos secundarios						
					SG (m)	15,7	9,7				
51	Kaye SB			Valoración 2 dosis diferentes de cisplatino + ciclofosfamida: 50 mg/m <sup>2</sup> (E) o 100 mg/m <sup>2</sup> (CR) cisplatino + 750 mg/m <sup>2</sup> ciclofosfamida c/3 sem. x 6 ciclos	Objetivo principal						Resultados favorables a dosis alta de CDDP.
					Progresión a los 12 meses				0,003	0,55 (0,37-0,81)	
					Objetivos secundarios						
					Tasa relativa de muerte				0,003	0,53 (0,34-0,81)	
					SG (sem.)	69	114				
52	Aabo K. Br J Cancer 1998	Metaanálisis (37 ensayos)	5667	Esquemas con cisplatino respecto a carboplatino							Superioridad de los esquemas con carboplatino.
53	McGuire WP. N Engl J Med 1996 (GOG111)	Fase III FIGO III con cirugía subóptima en FIGO IV	386	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> /24 h (184) - cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup>  Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> - ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> (202)	Objetivo principal						Superioridad del esquema con paclitaxel.
					SG	38	24		< 0,001		
					Objetivos secundarios						
					SLP	18	13		< 0,001		
54 55	Piccart J Natl. Cancer Inst 2000 OV-10	Fase III FIGO IIB-V	680	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> /3 h (338) - cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> + cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> - ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> (342)	Objetivo principal						
					SG (m)	15,5	11,5		0,0005		
					Objetivos secundarios						
					SLP	36	26		0,0016		
56	ICON collaborators. Lancet 1998 (ICON2)	Fase III FIGO I-IV	1526	Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> + ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> + doxorubicina 50 mg/m <sup>2</sup> (760)  Carboplatino AUC 5 (766)	Objetivo principal						Sin diferencias en SG.
					SG(m)	33	33		0,98	1 (0,86-1,16)	

**Tabla 3. Tratamiento de primera línea.**

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n) E respecto a CR	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
57	Muggia 2000 (GOG 132)	Fase III con cirugía subóptima en FIGO IV	614	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> /24h - cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup>	Objetivo principal						Sin diferencias en SG ni SLP.
				SG (m)	26	30/26		NS			
				Objetivos secundarios							
				Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> /24h - cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup>	SLP (m)	14	11/16				
58	ICON collaborators. Lancet 2002 (ICON3)	Fase III FIGO I-IV	2074	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 6	Objetivo principal						Sin diferencias en SG ni en SLP.
				SG (m)	36,1	35,4		0,16	0,93 (0,84-1,03)		
				Objetivos secundarios							
				SLP	17	16		NS			
				Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> + ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> + doxorubicina 50 mg/m <sup>2</sup> (grupos control carboplatino monoterapia y CAP)							
59	Neijt JP. J Clin Oncol 2000	Fase III FIGO II-IV (incluidas cirugías subóptimas)	208	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 5	Objetivo principal						Sin diferencias significativas entre ambos esquemas.
				SLP					1,07 (0,78-1,48)		
				Objetivos secundarios							
				Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup>	SG					0,85 (0,59-1,24)	
61	Vasey PA. J Natl Cancer Inst 2004	Fase III	1077	Carboplatino AUC 6 + docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> (297)	Objetivo principal						Sin diferencias significativas entre los esquemas.
				SG (m)	64	69					
				Objetivos secundarios							
				SLP	15	14,8					
				Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> (289) - carboplatino AUC 5	TR (%)	65	62				
60	Bookman MA. J Clin Oncol 2009 (GOG182-	Fase III FIGO III-IV (incluidas cirugías subóptimas)	4312	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 5 - gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup>	Objetivo principal						Sin diferencias significativas entre los esquemas.
				SLP	16,4	15,4		NS			
				Objetivos secundarios							
				SG (m)	44,2	39,6					

**Tabla 3. Tratamiento de primera línea.**

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n) E respecto a CR	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
	ICON5)			<p>Paclitaxel -carboplatino AUC 5 175 mg/m<sup>2</sup> - DLP 30 mg/m<sup>2</sup></p> <p>Carboplatino (AUC 5 ciclos 1-4, AUC 6 ciclos 5- 8) + topotecán 1,25 mg/m<sup>2</sup> (ciclos 1-4)+ paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (ciclos 5-8)</p> <p>Carboplatino AUC 5 + gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> (ciclos 1-4) + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (ciclos 5-8)</p> <p>Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> - carboplatino AUC 6</p>							
65	Du Bois A. J Clin Oncol 2006 (AGO)	Fase III FIGO IIB-IV (incluidas cirugías subóptimas)	282	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 5 - doxorubicina 50 mg/m <sup>2</sup> (647)	Objetivo principal						Sin diferencias significativas entre ambos esquemas.
					SG	45,8	41		0,3652	0,93 (0,81-1,08)	
				Objetivos secundarios							
				Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 5 + (635)	SLP	18,4	17,9		0,334	0,95 (0,83-1,07)	
66	Bolis G. Eur J Cancer 2010	Fase III FIGO III-IV (incluidas cirugías subóptimas)	326	Paclitaxel - carboplatino AUC 5 175 mg/m <sup>2</sup> + topotecán 1 mg/m <sup>2</sup>	Objetivo principal						Sin diferencias significativas entre ambos esquemas.
					SG 5a				ns		
					Objetivos secundarios						
					SLP (sem.)	71,8	70,4				
				Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 5	TR (%)	94	84		0,62		



Tabla 3. Tratamiento de primera línea.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n) E respecto a CR	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)		
67	Markman. J Clin Oncol 2003 (GOG- SWOG)	Fase III FIGO III-IV (incluidas cirugías subóptimas)	262	Después de 5 o 6 ciclos de paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 6: Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> c/28 d, 3 ciclos	Objetivo principal						Sin diferencias significativas entre ambos esquemas.	
				Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> c/28 d, 12 ciclos	SLP (m)	21	28					2,31 (1,08-4,94)
77	Burger RA. ASCO 2010 (GOG 218)	Fase III FIGO III-IV (incluidas cirugías subóptimas)	1873	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 6 - bevacizumab 15 mg/kg	Objetivo principal						SLP favorable a la combinación con BV. Sin diferencias en SG ni en TR.	
				Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 6 - bevacizumab 15 mg/kg → Bev x16 ciclos	SLP (6 c de BV) (meses)	11,6	10,6		0,04			
				Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 6	SLP (BV 16 ciclos respecto a no BVZ)	14,7 m	10,6 m		< 0,001			0,908 [0,759-1,04]
					Objetivos secundarios							
					SG (6 c de BV) (meses)	37,9	39,4					
					SG (BV 16 ciclos respecto a no BVZ)	43,8	40,6		0,0641			0,879 [ 0,745-1,038]
79	Perren T. ESMO 2010, NEJM 2011, (ICON7/BO17707 ) OZA AM. Lancet Oncol 2015	Fase III FIGO I-IV (incluidas cirugías subóptimas)	1528	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 6 - bevacizumab 7,5 mg/kg → bevacizumab x12 ciclos	Objetivo principal						*Análisis "restricted mean difference": diferencia entre las áreas bajo la totalidad de las curvas de SLP y SG. Se utiliza dada la no proporcionalidad de los datos.	
				Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 6	SLP (meses)	17,5	19,9		0,25			0,93 [0,83-1,05]
					SLP (meses)*	27,7	29,2					
					Objetivos secundarios							
					SG (meses)	58,6	58,0		0,85			0,99 [0,85-1,14]
					*SG (meses)	44,6	45,5					
82	Kyrgiou M. J Natl Cancer Inst 2006	Metaanálisis (198 ensayos de tratamiento)	3844 0	Todos tratamientos comparados	Objetivo principal						El mejor régimen es platino + paclitaxel EV y el	
					Objetivos secundarios							

Tabla 3. Tratamiento de primera línea.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n) E respecto a CR	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)		
		adyuvante)									peor es monoterapia sin platino EV.	
76	Pignata <i>et al.</i> Lancet Oncol 2014 (MITO-7)	Fase III FIGO IC-IV	822	Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 2 semanal x 18 semanas Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> - carboplatino AUC 6 + <sup>3</sup> semanas x 6 ciclos	Objetivo principal						Mejor calidad de vida en el grupo experimental (p < 0,0001). Sin diferencias significativas en SLP ni SG.	
					Calidad de vida (FACT/TOI score)							(p < 0,0001)
					Objetivos secundarios							
					Coprimario: SLP (meses)		18,3	17,3		0,66		0,96
					SG (% a 24 meses)		77,3	78,9		0,22		1,2
					Tasa de resecciones completas (TRC)							
					Objetivos secundarios							
Seguridad												
83	Rouzier <i>et al.</i> EJC 2017 ANTHALYA	Fase II FIGO IIIC-IV (no reseables de entrada)	95	BVZ 15 mg/kg x 3 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> x 4 - carboplatino AUC 6 (E) Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> x 4 carboplatino AUC 5 (C)	Objetivo principal						*Se practicó CI en 62 pacientes, 40 (69%) en el grupo E y 22 (60%) en el grupo C. La población mIIT es aquella a la que se practicó cirugía de intervalo y recibió como mínimo 2 ciclos de bevacizumab.	
					TRC en pacientes con cirugía de intervalo en la población ITT		58,6% (34)	51,4 (19)				
					TRC en pacientes con cirugía de intervalo en la población mIIT *		86,4%	51,4%				
					Objetivos secundarios							
					Seguridad		No hubo diferencias en el número de complicaciones perioperatorias. El perfil fue similar pero con más acontecimientos graves e infecciones en la rama C (38% respecto a 25% y 13% respecto a 7%) y más acontecimientos vasculares en la E (16% respecto a 3%).					
81	Oza AM <a href="#">Int J Gynecol Cancer</a> . 2017 ROSIA	Ensayo fase IIIB rama única	1021	Bevacizumab 15 mg/kg (o 7,5) c/21d - QMT convencional	Objetivo principal						Seguimiento de 32 meses.	
					Seguridad		El efecto adverso más frecuente fue hipertensión (55%) y neutropenia (49%). En cuanto a toxicidad ≥ G3, las más frecuentes fueron neutropenia (27%) e hipertensión (25%).					

PC: paclitaxel-carboplatino; CDDP: cisplatino; CBDCA: carboplatino; RDT con fósforo 32; QT: quimioterapia; IQ: intervención quirúrgica; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; SLR: supervivencia libre de recurrencia; TR: tasa de respuesta; TRe: tasa de recurrencia; TRC: tasa de respuesta completa; NS: no significativo; HR: *hazard ratio*; ITT: intención de tratar; NA: no alcanzado; CI: cirugía de intervalo.

### 2.2.2. Quimioterapia intraperitoneal

La diseminación del CEO es frecuentemente local y los principales lugares de recidiva son la superficie peritoneal y la vía linfática. Esta es la base del desarrollo de la QT intraperitoneal, favorecida por la ventaja que supone desde el punto de vista farmacocinético.

Esta estrategia se ha evaluado en siete estudios aleatorizados (84, 85-92), entre los que destacan el estudio SWOG8501/GOG104 (85), el GOG114 (86), el estudio de Armstrong y col. y el GOG172 (84). La revisión combinada de dichos estudios (93) confirma el beneficio en SLP y SG de la QT intraperitoneal, con una reducción del riesgo de muerte del 21,6% y un aumento de 12 meses en la media de SG. Este beneficio se mantenía pese a que el número de pacientes que completaron los seis ciclos de tratamiento era bajo (el 44% al GOG172).

Por otra parte, un metaanálisis (82) que incluyó 198 ensayos clínicos registrados de 1971 a 2006 concluyó que el esquema con mayor probabilidad de aumentar la supervivencia en la adyuvancia del CEO es la combinación de platino y paclitaxel en administración intraperitoneal.

Estos resultados dieron lugar a un comunicado por parte del National Cancer Institute en enero de 2006 (NCI) (87) en el que recomendaba el uso de QT intraperitoneal en mujeres con CEO en estadio III intervenidas de forma óptima según criterios antiguos (tumor residual < 1 cm).

Tewari (93), en un análisis conjunto de los estudios GOG 114 y GOG 172, evidencia con una media de seguimiento de 10,7 años datos de SLP de 25 meses en la rama de quimioterapia intraperitoneal y de 20 meses en la rama de quimioterapia endovenosa ( $p = 0,019$ ). Respecto a la SG, 61,8 meses en las pacientes tratadas con esquema intraperitoneal respecto a 51,4 meses en las tratadas con esquema endovenoso ( $p = 0,042$ ). El tratamiento intraperitoneal se asocia a una reducción del riesgo de progresión del 21% (AHR 0,79;  $p = 0,003$ ) y a una reducción del riesgo de mortalidad del 23% (AHR 0,77;  $p = 0,002$ ).

En este estudio se analiza el beneficio del tratamiento (IP respecto a IV) según subgrupos: los subgrupos de pacientes que más se benefician del tratamiento intraperitoneal son el de las que tienen una histología de carcinoma seroso, el de las que no presentan enfermedad residual macroscópica y el de las que reciben un mayor número de ciclos de tratamiento intraperitoneal. Respecto a la enfermedad residual posquirúrgica, aunque las pacientes con residuo  $\leq 1$  cm también obtienen beneficio del tratamiento intraperitoneal (AHR 0,75;  $p = 0,006$ ), presentan un riesgo más elevado (1,89 veces) de muerte que las que presentan un residuo tumoral = 0.

En cuanto al número de ciclos recibidos, se observa que el riesgo de muerte disminuye un 12% en cada ciclo de quimioterapia intraperitoneal completado (AHR 0,88;  $p < 0,001$ ). Las pacientes que reciben los seis ciclos completos tienen mejor SG que las que reciben únicamente tres ciclos de tratamiento IP y tres de tratamiento EV ( $p = 0,032$ ). Las pacientes más jóvenes son las que tienen más probabilidad de completar los seis ciclos.

Por lo tanto, al elegir a las pacientes tributarias de este tratamiento hay que tener en cuenta la edad, la histología serosa, la cirugía con residuo 0 posreducción e intentar alcanzar el máximo de ciclos con quimioterapia intraperitoneal (88).

En una revisión reciente de la Cochrane (89) se analiza el beneficio de la QT IP respecto a IV en más de 2.000 pacientes procedentes de ocho estudios randomizados, concluyéndose un beneficio en SG y SLP en las mujeres que reciben esquema intraperitoneal, SG con HR 0,81 y SLP con HR 0,78.

No obstante, hay que tener en cuenta la mayor toxicidad de la QT intraperitoneal, principalmente en forma de dolor abdominal, náuseas y vómitos, además de las posibles complicaciones derivadas de la colocación del catéter. La incidencia de estas últimas puede reducirse con el uso de port-a-caths de acceso venoso en lugar de los catéteres de diálisis que se empleaban inicialmente. Los demás efectos adversos acostumbran a ser de corta duración y fácilmente controlables con los tratamientos coadyuvantes. Por otra parte, se considera que no hay diferencias entre los dos esquemas en cuanto a la calidad de vida de las pacientes más allá del año de haber finalizado el tratamiento.

Las dosis de CDDP IP aceptadas por las guías internacionales oscilan entre 75-100 mg/m<sup>2</sup> dada la toxicidad más elevada con 100 mg/m<sup>2</sup> observada en el estudio GOG 172. La dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino y el uso alternativo de carboplatino intraperitoneal en vez de cisplatino o la administración después de cirugía de intervalo se ha considerado en estudios como el GOG 252 y el OV21/PETROC, con resultados pendientes de publicación.

En cuanto a la duración de la perfusión de paclitaxel, se recomienda, según la ficha técnica, administrar la dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> (IV) durante 3 horas, o bien los 135 mg/m<sup>2</sup> en una perfusión de 24 horas. Disponemos, a este respecto, de los resultados de un estudio en mujeres con CEO recurrente tratado previamente con platino que, en un diseño bifactorial, fueron aleatorizadas a recibir 175 o 135 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel en 3 horas o en 24 horas (94). Las tasas de respuesta fueron similares en ambos grupos (16% y 19%, respectivamente, para las 3 h y 24 h, p = 0,6), sin que se observasen diferencias en cuanto a supervivencia, aun cuando parece que la infusión de 24 h producía mayor mielosupresión.

A pesar de los beneficios de la quimioterapia intraperitoneal en las pacientes con citorreducción inicial de CEO y enfermedad residual  $\leq 1$  cm, se han publicado datos del empleo real de este tratamiento en una cohorte prospectiva de 823 pacientes tratadas en centros del NCCN (95) en los que se evidencia que el uso de este esquema es de un 50% a pesar de los beneficios en SG y SLP que ha demostrado.

Tabla 4. Estudios de QT intraperitoneal

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n)	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
85	Alberts DS. N Engl J Med 1996	Fase III FIGO III, IQ primaria (enfermedad residual < 2 cm)	546	Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> IV + cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> IP	Objetivo principal						Resultados favorables a QT IP.
					SG	49	41		0,02	0,76 (0,61-0,96)	
					Objetivos secundarios						
					SLP						
86	Intergroup Markman. J Clin Oncol 2001 GOG114	Fase III FIGO III, IQ primaria (enfermedad residual < 1 cm)	462	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> 24h IV - cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> IP + cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> IV	Objetivo principal						
					SLP	28	22		0,01	0,78	
					Objetivos secundarios						
					Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> 24 h IV - carboplatino AUC 9 x 2 ciclos						
84	Armstrong. N Engl J Med 2006 GOG172	Fase III FIGO III, IQ primaria (enfermedad residual < 1 cm)	416	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> 24 h IV d1 + cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> IP d2 + paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP d8	Objetivo principal						
					SLP	23,8	18,3		0,05	0,8 (0,64-1)	
					Objetivos secundarios						
					SG	65,6	49,7		0,03	0,75 (0,58-0,97)	
					Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> 24 h IV + cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> IV						
					SG	65,6	49,7m		0,03	0,75 (0,58-0,97)	
93	Tewary GOG114. JCO 2015 172	Análisis combinado de los fase III GOG114 y 172	876	QT intraperitoneal respecto a intravenosa	Objetivo principal						
					SG	61,8	51,4		0,002	0,77 (0,65-0,90)	
					SLP	25	20		0,003	0,79 (0,67-0,92)	

TR: tasa de respuesta; m: meses; RC: respuesta completa; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; ND: no determinado; p No sig: p no significativa; IP: intraperitoneal; DLP: doxorubicina liposomal pegilada; NS: no significativo.

## RECOMENDACIÓN

El grupo de trabajo de la ICO-ICSPraxis recomienda como esquema de elección en **enfermedad avanzada**:

- Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) - carboplatino (AUC 5-6) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

*En caso de contraindicación al paclitaxel:*

- Pacientes no diabéticas, intolerantes o con contraindicación de doxorubicina liposomal pegilada: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5 cada 21 días x 6 ciclos (IV) (nivel de evidencia I, grado de recomendación B).
- Pacientes diabéticas o intolerantes a taxanos: doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5 cada 21 d x 6 ciclos (nivel de evidencia I, grado de recomendación B).

*En caso de fragilidad, ECOG 2, elevada comorbilidad y edad avanzada:*

- Paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> - carboplatino AUC2 semanal x 18 semanas (nivel de evidencia I, grado de recomendación B).

*En caso de intolerancia a carboplatino que no se pueda revertir con pauta de desensibilización, hay que considerar, según riesgo/beneficio:*

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas + cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en una hora cada 21 días por 6-8 ciclos (IV).

*Estadios III con cirugía óptima:*

- QT intraperitoneal (paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 - cisplatino 75-100 mg/m<sup>2</sup> día 2 intraperitoneal, paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> intraperitoneal día 8 (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- *Criterios para la selección de pacientes para QT IP:*
- Estadios FIGO III.
- Edad < 70 años (entre 65-70 años hay que valorar según las comorbilidades).
- Cirugía de citorreducción primaria completa sin enfermedad macroscópica residual (R0) o como máximo 1 cm de enfermedad residual con enfermedad localizada.
- Ausencia de complicaciones intra y/o postoperatorias que puedan dar lugar a un gran número de adherencias.
- Algunas resecciones intestinales (deben valorarse según la evolución posquirúrgica).
- Calidad de vida adecuada (PS 0-1).

*Estadios III no quirúrgicos o con cirugía subóptima (incluida enfermedad miliar) y todos los estadios IV con independencia de si han sido operados y del resultado de la cirugía:*

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> trisemanal - carboplatino AUC 5-6 + bevacizumab 7,5 mg/kg trisemanal concomitante y posterior de mantenimiento hasta un máximo de 15 meses (22 ciclos) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

### 3. RECIDIVA

Las localizaciones de recaída más frecuentes del CEO son la cavidad peritoneal y los ganglios linfáticos infradiaphragmáticos. Fuera del abdomen, las metástasis más frecuentes son las pleurales y de los ganglios linfáticos del mediastino (96).

Un aumento progresivo de ICA-125 sérico permite sospechar una recidiva. Según los criterios propuestos por el Gynecologic Cancer Intergroup, se considera recidiva la detección de valores de CA-125 equivalentes al doble del límite superior de la normalidad, documentados en dos determinaciones separadas como mínimo una semana, en pacientes que habían negativizado los valores de CA-125 después del tratamiento o que no los habían tenido nunca elevados. Entre las pacientes que no los habían negativizado se considera recidiva la detección de valores que doblen el nadir (valor más bajo obtenido después de la respuesta) también en dos detecciones separadas por una semana como mínimo. Una vez documentado el ascenso del CA-125, la recidiva clínica (sintomática o radiológica) suele aparecer en un periodo de dos a seis meses de media. Un estudio ha demostrado que tratar a las pacientes diagnosticadas de recidiva únicamente sobre la base del aumento del CA-125, sin evidencia de enfermedad radiológica, no conlleva una mejora de la supervivencia, pero sí un empeoramiento de la calidad de vida. Por este motivo se recomienda tratar a las pacientes cuando la recidiva se diagnostica por aparición de nuevas lesiones o crecimiento de las lesiones previamente existentes (IIB) y/o progresión clínica (91).

La posibilidad de respuesta está estrechamente relacionada con la duración del intervalo libre de platino (ILP), es decir, el tiempo transcurrido entre la última dosis de platino del tratamiento previo y la posterior recaída. En este sentido, se consideran pacientes platinosensibles aquellas que presentan una recurrencia posterior a 12-18 meses de completar el anterior tratamiento con platinos. Se consideran pacientes con una sensibilidad intermedia aquellas que recaen a los 6-12 meses. Por último, las pacientes que progresan durante el tratamiento con platino o recaen antes de seis meses de haberlo completado se consideran platino refractarias y platino resistentes, respectivamente. Debe tenerse en cuenta que este concepto es dinámico y que, transcurrido cierto tiempo en el que la paciente no ha recibido platino, habría que reevaluar su sensibilidad al mismo.

Este concepto de ILP es arbitrario y está condicionado por el tipo de seguimiento efectuado. En la 5ª Conferencia de Consenso sobre Cáncer de Ovario del GCIG se ha establecido que el concepto de ILP debería sustituirse por el de intervalo libre de tratamiento (ILT) especificando los subtipos de tratamientos recibidos (platino – ILTp, sin platino – ILTnp o biológico – ILTb) y establecer dos categorizaciones: pacientes para las que el platino puede ser una opción (sobre todo ILTp > 6 m) y pacientes para las que el platino no es una opción (sobre todo ILTp < 6 m). Pero estas recomendaciones son sobre todo para el desarrollo de nuevos ensayos clínicos, puesto que actualmente la evidencia de la que disponemos está basada en el intervalo libre de platino (97).

### 3.1. Tratamiento quirúrgico

En pacientes con enfermedad platino sensible se está estudiando el valor de la reintervención quirúrgica por el impacto que ejerce en la supervivencia (estudio DESKTOP III) (98). Varios estudios retrospectivos y fase II han sugerido que esta cirugía puede beneficiar a las pacientes seleccionadas con una recidiva resecable, buen PS y un ILP largo (98, 99, 100).

En las pacientes con recidiva platino refractaria o resistente, el planteamiento quirúrgico es sólo en el contexto de la paliación.

### 3.2. Tratamiento sistémico

Pese a las tasas de respuesta (TR) del 80% aproximadamente en el tratamiento inicial, el riesgo de recidiva en el CEO es elevado. En principio se considera que las pacientes que han respondido previamente a un tratamiento con platino pueden seguir respondiendo a este tratamiento. En este contexto, la elección del tratamiento se basa en el tiempo hasta la recurrencia o el ILP que, tal como se ha mencionado previamente, es un factor determinante de la respuesta al tratamiento.

Se considera que una segunda remisión completa es posible, pero casi nunca es definitiva, siendo cercano al 100% el riesgo de nueva recidiva y con un tiempo hasta la recidiva habitualmente menor que en la recurrencia previa.

#### 3.2.1. Platino sensible/parcialmente sensible

##### 3.2.1.1. Tratamiento de quimioterapia

Aunque no disponemos de ningún estudio de fase III que compare la QT con el mejor tratamiento de apoyo, la QT se considera el tratamiento estándar de la recaída. La posibilidad de respuesta al retratamiento con sales de platino en el subgrupo de pacientes consideradas platino sensibles oscila entre el 20-30% si la recaída ha sido a los 6-12 meses de completar el tratamiento anterior (sensibilidad intermedia) y de hasta el 60% si la recurrencia es posterior a los 12-18 meses (101).

Habitualmente, el tratamiento se basa en la reintroducción del carboplatino en combinación con otro fármaco. La combinación de PC se ha comparado con el tratamiento con carboplatino en monoterapia en dos estudios aleatorizados de fase III (ICON 4-OVAR2.2) (102). Por otra parte, en un estudio de fase III aleatorizado (103) se ha comparado el estándar de PC con la combinación de carboplatino y doxorubicina liposomal pegilada (DLP). Aunque inicialmente el estudio estaba diseñado para demostrar no inferioridad, se permitió un nuevo cálculo para comparar ambos tratamientos, demostrándose que los resultados de SLP y SG eran superiores con la combinación de carboplatino-DLP tanto en el subgrupo de pacientes platino sensibles como en el de sensibilidad intermedia.

##### 3.2.1.2. Tratamiento con terapias dirigidas: antiangiogénicos

El estudio OCEANS fase III (104) evaluó la combinación de carboplatino-gemcitabina con bevacizumab/placebo 15 mg/kg x 21 días concomitante y posteriormente en monoterapia hasta progresión. Encontró un beneficio significativo en aumento de la SLP (objetivo principal) de 8,6 respecto a 12,3 meses (HR 0,451; IC 95%; 0,351-0,580) y de la TR (57,4% respecto a 78,5%  $p < 0,0001$ ), favorable a las pacientes



que recibieron el tratamiento antiangiogénico, sin detectar efectos secundarios no esperables. Las pacientes incluidas tenían PS 0-1 y se encontraban en una primera recaída (58% con ILP > 12 meses, 42% con ILP 6-12 meses). El análisis por subgrupos (< 65 respecto a ≥ 65 años, ECOG 0 respecto a 1, cirugía para la recidiva sí respecto a no, ILP < 12 respecto a 12-24, respecto a > 24 meses) fue consistente con el principal. El resultado final de SG (105) no mostró diferencias (33,6 m en el brazo experimental respecto a 32,9 m en el placebo p = 0,65). Se ha completado el reclutamiento del estudio GOG 213 en el que 674 pacientes en primera recidiva fueron doblemente randomizadas, en primer lugar a cirugía de rescate y, en segundo lugar, a bevacizumab concomitante a PC y posteriormente de mantenimiento con el objetivo principal de evaluar OS. Puesto que en el estudio OCEANS no hay datos de calidad de vida y el estudio es negativo en SG, esperamos a reevaluar esta indicación con la publicación de los datos del estudio GOG 213 que sí incluye un estudio asociado de calidad de vida.

### 3.2.1.3. Tratamiento con terapias dirigidas: inhibidores de PARP

El CEO engloba diferentes tipos histológicos con características moleculares específicas que determinan un comportamiento clínico particular. Globalmente, el 75% aproximadamente de los cánceres de ovario son carcinomas serosos papilares de alto grado (HGSOC) que se caracterizan fundamentalmente por la presencia de mutaciones en el gen TP53 y por presentar en un 50% de los casos deficiencias en la vía de reparación del ADN, conocida como recombinación homóloga (*homologous recombination* en inglés [HR]), tal como demostró el análisis molecular del *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) (106). La vía de HR es crítica en la respuesta al daño del ADN y constituye un punto importante en las terapias dirigidas (107-108).

La explotación de las deficiencias en la vía del HR (HRD) mediante los inhibidores del enzima PARP (*poly ADP ribose polymerase*) ha constituido la base del primer abordaje de medicina personalizada en CEO. PARP es una familia constituida por 17 miembros, entre los que PARP-1 es el mejor caracterizado y ejerce un papel fundamental en la reparación del daño de cadena única del ADN (en inglés *single-strand breaks* [SSB+]) a través de la vía de reparación de bases (*base excision repair* [BER]). En las células que presentan deficiencias en la reparación del daño de cadena doble (en inglés *double-strand break* [DSB]) debido a la presencia de HRD, la inhibición de PARP, y con esta el daño ocasionado a SSB, da lugar a una "letalidad sintética". Este proceso se caracteriza porque las células tumorales son objetivo selectivo de la inactivación de dos genes o vías al mismo tiempo, cuando la inactivación de cada uno de ellos no es letal para las células. La demostración más clara del concepto de letalidad sintética procede del tratamiento de los cánceres asociados a mutaciones en los genes *BRCA*, nada fundamentales para el correcto funcionamiento de la vía de HR.

Inicialmente, el desarrollo de los inhibidores del PARP (PARP inh) estaba centrado exclusivamente en las pacientes con mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (gBRCA-mudo), mutaciones que están presentes en el 15-20% de los CEOS, mientras que las mutaciones somáticas en *BRCA1* y *BRCA2* se han identificado en un 6-7% de los HGSOC. Pero la publicación de los datos del TCGA, que demuestran que hasta un 50% de los HGSOC podían presentar deficiencias en la vía de HR, incluidas mutaciones de genes

como, por ejemplo, *BRCA*, *ATM*, *CHEK2*, *RAD51* y *MRE11A*, amplió el desarrollo de los PARP inh a todos los HGSOC asumiéndose que también podrían beneficiarse dada la presencia de HRD (109-111).

Los estudios clínicos iniciales con PARP inh en monoterapia en la población de pacientes con *BRCA*-mudo han ido seguidos de estudios que analizan el papel de los PARP inh en combinación con quimioterapia y como tratamiento de mantenimiento después del tratamiento con platino.

Olaparib, el primer PARP inh desarrollado, fue aprobado en diciembre de 2014, 10 años después del inicio de su desarrollo clínico, con dos indicaciones diferentes para el tratamiento del CEO recurrente asociado a mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*. Olaparib fue aprobado por la FDA como tratamiento para pacientes con CEO asociado a mutaciones germinales en *BRCA1/2* que habían recibido tres o más líneas de quimioterapia previamente. La aprobación se efectuó de acuerdo con los resultados del Protocolo 42. En este estudio fase II de un solo brazo se administró olaparib a 298 pacientes en la recaída de diferentes tumores asociados a mutación germinal en *BRCA1/2* y que habían recibido como mínimo tres líneas de quimioterapia previas. En la cohorte de cáncer de ovario, que incluyó a 193 pacientes con cáncer de ovario recurrente asociado a g*BRCA*-mudo y altamente pretratadas (con una media de 4,3 líneas previas), en 137 pacientes con enfermedad medible se consiguió una tasa de respuesta objetiva del 34% (95% IC; 26–42,) y en 154 pacientes se observó una supervivencia libre de progresión de 6,7 meses (95% IC: 5,5-7,6) (112-113).

En Europa, la indicación del olaparib fue en un escenario clínico diferente. La aprobación se estableció como tratamiento de mantenimiento para pacientes con cáncer de ovario en recaída platinosensible asociado a mutación germinal o somática en *BRCA1* y *BRCA2* después de haber recibido tratamiento con una combinación de quimioterapia basada en platino y haber alcanzado una respuesta parcial o completa. Esta aprobación se obtuvo sobre la base de los datos publicados del Protocolo 19 (114-117), un estudio fase II aleatorizado, doble ciego que comparó la administración por vía oral de olaparib 400 mg/12 h respecto a placebo como tratamiento de mantenimiento en pacientes con HGSOC en recaída platino sensible después de haber recibido como mínimo dos líneas previas con platino. El estudio fue positivo y logró su objetivo primario: la supervivencia libre de progresión (SLP) era significativamente superior en el grupo de pacientes que recibieron olaparib como tratamiento de mantenimiento. La mediana de SLP fue de 8,4 meses en el brazo de olaparib y de 4,8 meses en el grupo placebo (HR 0,35; 95% IC, 0,25–0,49;  $p < 0,001$ ). Además, el estudio tenía preestablecido analizar sus objetivos atendiendo al estado de *BRCA*. En el grupo de pacientes portadoras de mutación en *BRCA*, la SLP fue significativamente superior en el grupo de olaparib comparado con placebo puesto que la mediana de SLP fue de 11,2 meses y de 4,3 (HR, 0,18; 95% IC, 0,10-0,31;  $p < 0,0001$ ), respectivamente. De las 136 pacientes con una mutación en *BRCA*, el 14% presentaban una mutación somática (mutación de *BRCA* identificada en el tumor sin mutación en línea germinal), no detectándose diferencias en el beneficio obtenido para estas pacientes comparado con el obtenido en las portadoras de mutación germinal. En términos de supervivencia global (SG), los datos actualizados con más de cinco años de seguimiento y un 77% de madurez no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de olaparib y el grupo de placebo (29,8 meses y 27,8 meses; HR 0,73; 95% IC 0,55-0,96; nominal  $p = 0,025$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas cuando se

analizó la SG atendiendo al estado de BRCA. Hay que destacar que el estudio no tenía poder estadístico para demostrar beneficio en términos de SG, de forma que todos los análisis que se practican son exploratorios.

El efecto adverso más frecuente grado  $\geq 3$  fue fatiga (7% en el grupo olaparib y 3% en el grupo placebo) y anemia (5% y  $< 1\%$ , respectivamente) sin impacto en la calidad de vida (117).

Los resultados del Protocolo 19 se han validado de forma prospectiva en el ensayo clínico SOLO-2 (Clinicaltrials.gov. NCT01874353), en el que 264 pacientes con cáncer de ovario seroso papilar o endometriode de alto grado en recaída platino sensibles y portadoras de mutación germinal en *BRCA* fueron aleatorizadas a recibir olaparib 300 mg/12 h por vía oral respecto a placebo. El estudio es positivo para olaparib, que aporta una ganancia en SLP de 19,1 meses respecto a 5,5 meses de placebo sin diferencias en calidad de vida. Los datos todavía no están suficientemente maduros para evaluar las diferencias en SG (118-119).

### 3.2.2. Pacientes con sensibilidad intermedia (recaída a los 6-12 meses del tratamiento previo)

Resultados del estudio aleatorizado MITO-8 no demuestran superioridad en términos de SLP y SG con la estrategia de tratar la recidiva a los 6-12 meses con monoterapia no basada en platino con la intención de alargar la ILP y tratamiento con platino en la segunda progresión versus la secuencia inversa, con un potencial efecto deletéreo en supervivencia (120, 121).

Un estudio fase III aleatorizado, el OVA 301 (122-124) comparó el tratamiento de las pacientes platino sensibles con DLP respecto a la combinación de DLP con trabectedina. Se consiguió el objetivo primario de SLP, 5,8 meses respecto a 7,3 meses (HR 0,79; IC 95%; 0,65-0,96). Los resultados posteriores del análisis de subgrupos de las pacientes con sensibilidad intermedia objetivaron un 35% de reducción del riesgo de progresión o muerte por la enfermedad (HR 0,65; IC 95%; 0,45-0,92;  $p = 0,0152$ ), con una mediana de SLP de 7,4 respecto a 5,5 meses y una supervivencia mediana de 23 meses respecto a 17 meses ( $p = 0,0015$ ) (123, 124). Se considera una alternativa para las pacientes que no puedan recibir carboplatino.

Basándose en los resultados del estudio OVA 301, el estudio INOVATYON dará respuesta a si alargar el intervalo libre de platino con dos fármacos exentos de platino (trabectedina y doxorubicina liposomal pegilada) tiene impacto en la supervivencia.

### 3.2.3. Platino resistente/platino refractario

Este grupo de pacientes ha progresado durante los seis meses posteriores al final de la última línea de tratamiento recibida basada en platino. Se consideran de mal pronóstico, con una TR al tratamiento de quimioterapia inferior al 20%. En estos casos, el objetivo del tratamiento es paliativo. Ante esta situación hay que considerar, en primer lugar, la opción de incluirlas en ensayos clínicos. Ninguno de los fármacos activos se puede considerar como el estándar de tratamiento y se recomienda el tratamiento con monoterapias

diferentes del platino. La elección está determinada por la toxicidad (toxicidades acumuladas) con el objetivo de no deteriorar la calidad de vida de las pacientes (tabla 7).

Los estudios fase III aleatorizados que han analizado este subgrupo también incluyen a pacientes platinosensibles, que a menudo suponen más de la mitad de la muestra. Los subanálisis limitados a los casos resistentes muestran unas TR del 10-25%, SLP de 3-4 meses aproximadamente y supervivencias medianas de 9 a 12 meses. Los fármacos empleados como comparadores son DLP, topotecán, paclitaxel y gemcitabina (125-130). En estos estudios se han observado diferencias significativas en la toxicidad, específica para cada uno de los fármacos, y con relación a los tratamientos previos recibidos.

El uso de bevacizumab en este subgrupo de pacientes se ha asociado a TR entre el 15 y el 25%, con un porcentaje elevado de pacientes con estabilizaciones a los seis meses en varios ensayos fase II tanto en monoterapia (131-132) como en combinación con ciclofosfamida metronómica (133) o topotecán (134). El estudio AURELIA (135), fase III randomizado, que compara la eficacia de la quimioterapia en monoterapia o combinada con bevacizumab, cumple el objetivo primario de obtener una mejoría en la SLP, según RECIST, añadiendo bevacizumab a la quimioterapia estándar respecto a monoquimioterapia (SLP 6,7 respecto a 3,4 meses,  $p < 0,001$ ) con una tasa superior de respuestas (27,3 respecto a 11,8%,  $p = 0,001$ ). El máximo beneficio se obtuvo entre las pacientes tratadas con la combinación paclitaxel-bevacizumab (10,4 respecto a 3,9 meses) pero también se observó beneficio con las otras combinaciones (DLP 5,4 respecto a 3,5 y topotecán 5,8 respecto a 2,1) (136). El tratamiento combinado aumentó el número de pacientes que mejoraron un 15% o más su calidad de vida en cuanto a síntomas abdominales y gastrointestinales durante el tratamiento (137).

## RECOMENDACIÓN

En general, hay que considerar siempre la inclusión de la paciente en un ensayo clínico.

El grupo de trabajo recomienda como **tratamiento de elección en las pacientes en recaída y con un intervalo libre de platino después de completar el tratamiento con platino, el retratamiento con un doblete de platino**. Entre los esquemas indicados en estas pacientes, el grupo considera el **algoritmo** siguiente:

- El esquema de primera elección es el tratamiento con carboplatino AUC 5 y DLP 30 mg/m<sup>2</sup> cada 28 días x 4 ciclos mínimo, con un máximo de nueve ciclos (nivel de evidencia IA).
- Los dos esquemas siguientes son alternativas al previo, que deben tomarse en consideración según la toxicidad desarrollada con los tratamientos previos:

\*Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>-carboplatino AUC 5 cada tres semanas.

\*Carboplatino AUC 4 día 1 y gemcitabina 1.000 mg/ m<sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días.

En el grupo con recaída tardía, es decir, con un ILP de más de 18 meses, tiene que considerarse como primera opción, siempre que la neurotoxicidad residual no sea de grado inferior a 0 o igual a 2, el retratamiento con paclitaxel-carboplatino.

**En las recidivas de entre 6 y 12 meses en pacientes que no puedan recibir platino** hay que considerar la administración de trabectedina 1,1 mg/m<sup>2</sup> y DLP 30 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas.

**En pacientes con mutación BRCA germinal hay que considerar la posibilidad de administrar olaparib 400 mg/12 h como monoterapia de mantenimiento después de la quimioterapia en los casos que cumplan los criterios siguientes:**

- CEO seroso de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario ECOG 0-1.
- Tratamiento previo con, como mínimo, dos líneas de tratamiento basadas en platino.
- Que estén en respuesta completa o parcial (según criterios RECIST) después de la última línea de tratamiento recibida (como mínimo 3-4 ciclos de tratamiento).
- Que no hayan recibido ningún fármaco antiangiogénico en la última línea de tratamiento.
- En las que hayan transcurrido menos de ocho semanas desde la última dosis de quimioterapia recibida.

En caso de que las pacientes presenten hipersensibilidad al tratamiento con platino, hay que valorar una desensibilización para intentar completar el tratamiento y conseguir la máxima respuesta. No se recomienda el empleo de olaparib en pacientes con antecedentes de síndrome mielodisplásico.

En las pacientes con g BRCAWT y fenotipo clínico BRCA like (tumores epiteliales de alto grado, respuesta a múltiples líneas previas con platino e intervalo libre de recaída largo) debe practicarse una determinación de BRCA somático para valorar el tratamiento con olaparib de mantenimiento.

**Pacientes refractarias/resistentes:**

- Pacientes con ECOG P.S.  $\geq$  3: tratamiento sintomático.
- Pacientes con ECOG P.S.  $\leq$  2: hay que considerar el tratamiento de quimioterapia en monoterapia en primera línea o posteriores:
  - o Considerar siempre la inclusión de la paciente en un ensayo clínico.
  - o Tratamiento con monoterapia secuencial con paclitaxel semanal 80 mg/m<sup>2</sup>, topotecán 3,5 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 c/28 días, DLP 40 mg/m<sup>2</sup> c/28 días o gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 c/28 días, en función de la toxicidad acumulativa previa.

El tratamiento debe administrarse hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Bevacizumab 10 mg/kg trisemanal en combinación con paclitaxel.

- o Pacientes que presenten un ECOG 0-1, que hayan recibido como máximo dos líneas de tratamiento quimioterápico previo y que no hayan recibido ningún antiangiogénico previo.
- o No se considera adecuado el tratamiento con bevacizumab en pacientes que, a pesar de cumplir los criterios clínicos de uso, presenten:
- o Hipertensión arterial no controlada con medidas dietéticas o tratamiento farmacológico.
- o Antecedentes recientes de episodios trombóticos arteriales (enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad isquémica del sistema nervioso central, enfermedad isquémica periférica).
- o Fístulas o riesgo de perforación o hemorragia del tracto gastrointestinal.
- o Heridas y/o úlceras no cicatrizadas.
- o Episodios recientes (< 6 m) de suboclusión intestinal.

Tabla 5. Estudios de QT en pacientes platinosensibles

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n)	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
102	Parmar <i>et al.</i> Lancet 2003 (ICON 4/ AGO2.2)	Fase III aleatorizado sensible	802	Paclitaxel-carboplatino o cisplatino	Objetivo principal						Tres protocolos de tratamiento con diferentes dosis. + 75% PFI > 12 m.  Diferencias significativas en emesis, los primeros 15 d, alopecia y neuropatía.
					SG a 2 años	29	24	7%	0,023	0,82 (0,69-0,97)	
					Objetivos secundarios						
					SLP	12	9	10%	0,0004	0,76 (0,66-0,89)	
				Carboplatino o cisplatino	QV						
138	Pfisterer <i>et al.</i> JCO 2005 (AGO-OVAR 2.5)	Fase III aleatorizado, abierto	366	Carboplatino AUC 4 d 1 + gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> d 1,8 c/21 d	Objetivo principal						60% PFI > 12 m 60% habían recibido paclitaxel previo.  Estudio sin suficiente poder estadístico para detectar diferencias en supervivencia global. Más toxicidad hematológica.
					SLP	8,6	5,8		0,0031	0,72 (0,58-0,90)	
					Objetivos secundarios						
					SG	18	17,3		0,73	0,96 (0,75-1,23)	
					TR (%)	47,2	30,9		0,016		
				Carboplatino AUC 5 c/21 d	QV			Diferencias NS en calidad de vida			
103	Pujade- Lauraine <i>et al.</i> JCO 2010 (CALYPSO)	Fase III aleatorizado  Recidiva platinosensible, 100% paclitaxel previo	976	Carboplatino AUC 5 + DLP 30 mg/m <sup>2</sup> c/28 d	Objetivo principal						60% PFI > 12 m 60% habían recibido paclitaxel previo. Toxicidad: sd
					SLP	11,3	9,4		0,005	0,82 (0,75-0,92)	
					Objetivos secundarios						
					SG					No alcanzada	

**Tabla 5. Estudios de QT en pacientes platinosensibles**

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n)	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)		
				d	SG						No alcanzada	mano-pie, mucositis < hipersensibilidad a platino. Brazo control: a lopecia y neurotoxicidad.
104	Aghajanian <i>et al.</i> J Clin Oncol 30: 2012	Fase III aleatorizado. Recidiva platino	484	Carboplatino AUC 4 + gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> d 1, 8 + placebo d1 c/21d + placebo hasta progresión o toxicidad	Objetivo principal						No existe beneficio en supervivencia global	
					SLP	12,4	8,4		<0,0001	0,484 (0,388-0,605)		
					Objetivos secundarios							
					SG	33,7	33,4		0,7360	0,960 (0,76-1,214)		
				Carboplatino + gem + BEV 15 mg/kg d 1 c/21 d x 6 + BEV c/21 d hasta toxicidad o progresión	ORR	78,5	57,4					
112 113	Kaufman B <i>et al.</i> JCO 2015 Domchek S <i>et al.</i> Gynecol Oncol 2016  Protocolo 42	Fase II Recidiva BRCA mutados línea germinal tratados con ≥ 3 líneas de platino	193 / 298	Olaparib 400 mg bid (un brazo)	Objetivo principal							
					ORR	34%						
					Objetivos secundarios							
					SLP	6,7 m						
					SG	16,6 m						
114 115 116	Lederman <i>et al.</i> NEJM2012 Lederman J <i>et al.</i> Lancet Oncol 2014	Fase II aleatorizado Recidiva platinosensible, mantenimiento en tratados con ≥ 2	265	Olaparib 400 mg bid  Placebo	Objetivo principal						SG: no alcanzó el requisito predefinido para la significación estadística (p <	
					SLP BRCA mutado	11,2	4,3		< 0,0001	0,18 [0,10-0,31]		
					SLP BRCA WT	7,4	5,5		0,0075	0,54 [0,34-0,85]		
					SLP global	8,4	4,8		< 0,001	0,35 [0,25-0,49]		
					Objetivos secundarios							



**Tabla 5. Estudios de QT en pacientes platinosensibles**

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n)	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
	Lederman J <i>et al.</i> Lancet Oncol 2016.	líneas de platino			SG BRCA mutado	34,9	30,2		0,025	0,62 (0,41-0,94)	0,0095).
	Lederman J <i>et al.</i> BJC 2016				SG BRCA WT	24,5	26,6		0,37	0,83 (0,55-1,24)	
	Protocolo 19				SG BRCA global	29,8	27,8		0,025	0,73 (0,55-0,96)	
					QV**				> 0,05		Análisis calidad de vida no estadísticamente significativa.
118 119	Pujade-Lauraine <i>et al.</i> Lancet Oncol 2017	Fase III Recidiva platinosensible, mantenimiento en tratados con ≥ 2 líneas de platino Aleatorización 2:1	295	Olaparib 300 mg bid  Placebo	Objetivo principal						Estudio en curso (seguimiento 22 meses).
	SLP BRCA mutado				19,1	5,5		< 0,0001	0,30 [0,22-0,41]		
	SOLO-2				Objetivos secundarios						97% de las pacientes presentaban la mutación germinal BRCA ½. SG: datos inmaduros (24% maturity).
					SG	NA	NA		P = 0,43	0,80 [0,5-1,31]	
					QV				> 0,05		

Paclitaxel: paclitaxel; TR: tasa respuesta; DR: duración de respuesta; m: meses; RC: respuesta completa; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; QV: calidad de vida; ND: no determinado; p no sig: p no significativa; TR: tasa de respuesta; gem: gemcitabina; DLP: doxorubicina liposomal pegilada; NS: no significativo; bid: "bis in die" 2 veces al día.

**Tabla 6. Estudios de QT en pacientes parcialmente platinosensibles**

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n)	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
122	Monk BJ <i>et al.</i> JCO 2010 OVA301	Fase III aleatorizado multicéntrico  Recidiva, persistencia o progresión después 1 línea previa QT PFI > y 6 < m PFI > y 6 < m	672 (663 )	Trabectedina 1,1 mg/m <sup>2</sup> + DLP 30 mg/m <sup>2</sup> q3w  DLP 40 m g/m <sup>2</sup> q4w	Objetivo principal						Más EPP por monoterapia, más toxicidad hepática y hematológica rama estudio.  No hay diferencias en QoL.  No hay diferencias significativas en subgrupo platino resistente.
					SLP	7,3	5,8		0,019	0,79 (0,65-0,96)	
					Objetivos secundarios						
					SG				0,15		
123	Poveda A <i>et al.</i> Annals Oncology 2011	Subpoblación parcialmente sensible del fase III OVA 301	214	Trabectedina 1,1 mg/m <sup>2</sup> + DLP 30 mg/m <sup>2</sup> q3w  DLP 40 mg/m <sup>2</sup> q4w	Objetivo principal						
					SLP	7,4	5,5		0,0152	0,65 (0,45-0,42)	
					DR				0,016 por duración de la estabilización		

Paclitaxel: paclitaxel; TR: tasa respuesta; DR: duración de respuesta; m: meses; RC: respuesta completa; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; QV: calidad de vida; ND: no determinado; p no sig: p no significativa; TR: tasa de respuesta; DLP: doxorubicina liposomal pegilada; NS: no significativo.

**Tabla 7. Estudios de QT en pacientes platino resistentes/refractarias**

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n)	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
125 139	Ten Huinik Bokkel <i>et al.</i> JCO 1997. Annal Oncol 2004	Fase III aleatorizado multicéntrico	226	Topotecán 1,5 mg/m <sup>2</sup> /día x 5 días c/21 d  Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> c/21 d	Objetivo principal						Recidiva CEO (durante o después tratamiento con platino). Opción cruce a la progresión no comparado con mejor tratamiento de apoyo. Incluye platino sensibles y platino resistentes refractarias. No hay resistencia cruzada (TR: 13% respecto a 10% p n.s.).
					TR	20,5	13,2		0,138		
					Objetivos secundarios						
					TTP	18,9 sem. respecto a	14,7 sem.		0,08		
					SG (sem.)	63	53		0,44		
126 128	Gordon <i>et al.</i> JCO 2001. Gyn Onc 2004	Fase III aleatorizado multicéntrico	474	DLP 50 mg/m <sup>2</sup> c/28 d  Topotecán 1,5 mg/m <sup>2</sup> /día x 5 días c/21d	Objetivo principal						Recaída de carcinoma epitelial ovario, durante o después del tratamiento con platino.  No hay diferencias significativas en las pacientes platino resistentes Seguridad: diferente perfil.
					TR (%)	19,7%	17,0%		0,39		
					SLP (sem.)	28,9	23,3		0,037		
					Objetivos secundarios						
					SG (sem.)	62,7	59,7		0,05	1,216 (1-1,478)	
129	Mutch <i>et al.</i> JCO 2007	Fase III aleatorizado multicéntrico	195	Gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> d 1,8 c/21d DLP 50 mg/m <sup>2</sup> c/28 d	Objetivo principal						Recidiva platino resistente, 1 o 2 líneas previas de
					SLP	3,6	3,1		0,87		
					Objetivos secundarios						

**Tabla 7. Estudios de QT en pacientes platino resistentes/refractarias**

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n)	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p	HR (IC 95%)	
					TR	6,1	8,3		0,589		tratamiento. Opción de cruce. Sólo pacientes platino resistentes. Comparador según estudio Gordon. Diferente perfil toxicidad, no hay diferencias significativas en el cruce. Datos QV no disponibles.
					SG	12,7	13,5		0,99		
130	Ferrandina <i>et al.</i> JCO 2008	Fase III aleatorizado multicéntrico	153	Gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> d 1, 8, 15 c/28 d  DLP 40 mg/m <sup>2</sup> c/28 d	Objetivo principal						Diferente esquema administración tratamiento. Incluye platino R y mejor sensibilidad intermedia en escalas de fatiga y función emocional y física.
					SG (semanas)	56	51		0,048		
					Objetivos secundarios						
					TR (%)	29	16		0,06		
					Toxicidad QV						
135 137	Pujade-Lauraine <i>et al.</i> JCO 2012 (AURELIA)	Fase III aleatorizado	361	A elección del investigador: DLP40 mg/m <sup>2</sup> c/28 d Topotecán 4 mg/m <sup>2</sup> d 1, 8, 15 c/28 d o 1,25 mg/m <sup>2</sup> d 1-5 c/21 d Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> d 1, 8, 15, 22 c/28 d  +/- bevacizumab 10 mg/kg c/2 semanas o 15 mg/kg	Objetivo principal						Se permitió el cruce a bevacizumab en monoterapia en el momento de la progresión. La adición de BEV supone una mejora significativa en SLP y TRG.  21,9 respecto a 9,3%
					SLP (meses)	6,7 (5,7-7,9)	6,7 (5,7-7,9)	6,7 (5,7-7,9)	6,7 (5,7-7,9)	6,7 (5,7-7,9)	
						9,2 (paclitaxel)	3,9			0,47 (0,31-0,72)	
						6,2 (topotecán)	2,1			0,28 (0,18-0,44)	
						5,1 (DLP)	3,5			0,53 (0,36-0,77)	
					Objetivos secundarios						
					TRG (%)	30,9	12,6		0,001		
SG (meses)	16,6 (13,7-19)	13,3 (11,9-16,4)		< 0,174	0,85 (0,66-1,08)						

**Tabla 7. Estudios de QT en pacientes platino resistentes/refractarias**

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos (n)	Resultados					Validez/ Observaciones		
					Parámetros eficacia	Grupo exptal.	Grupo control	RAR	p		HR (IC 95%)	
				c/3 semanas (rama topotecán)		22,4 (paclitaxel)	13,2			0,64 (0,41-0,99)	(p 0,002) de pacientes mejoran síntomas GI y abdominales en la semana 8-9 de tratamiento.	
						13,8 (topotecán)	13,3			1,07 (0,7-1,63)		
						13,7 (DLP)	14,1			0,91 (0,61-1,35)		
						EA grado 2-5 (%)	91,1	87,3				
						SLP (sem.)	21,7	22,4		0,15		
						Objetivos secundarios						
						TR	17,8	22,4		0,34		
					SG (sem.)	45,7	56,1		0,44			

Paclitaxel: paclitaxel; TR: tasa respuesta; DR: duración de respuesta; m: meses; RC: respuesta completa; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; QV: calidad de vida; ND: no determinado; p no sig: p no significativa; TR: tasa de respuesta; DLP: doxorubicina liposomal pegilada; NS: no significativo. EA: evento adverso

## ANEXO 1. ICOSeguimiento

ANEXO: SEGUIMIENTO CEO					
Mes	Visita	Perfil general bioq. oncol. Hemograma	Antígeno CA-125 C. sust. arb.*	TAC** abdominal	Exploración ginecológica
1*	x	x	x		
3	x	x	x		
6	x	x	x	x	x
9	x	x	x		
12	x	x	x	x	x
15	x	x	x		
18	x	x	x	x	x
21	x	x	x		
24	x	x	x	x	x
28	x	x	x	x	x
32	x	x	x		
36	x	x	x	x	x
42	x	x	x		x
48	x	x	x	x	
54	x	x	x		x
60	x	x	x	x	

### Notas generales

Durante los tres primeros años, los controles deben efectuarse cada 3-4 meses con analítica y exploración física y cada seis meses con TC. Se pueden alternar con especialistas de otros servicios como, por ejemplo, ginecólogos. A partir del cuarto año se tienen que realizar cada seis meses con analítica y TC. A partir del quinto año, anualmente con analítica y TC.

Exploración ginecológica cada seis meses los tres primeros años y después cada año.

\* Control al cabo de un mes de finalizar la QT. Corresponde a control de nadir de CA125.

\*\* En determinadas histologías de CEO como CA19.9 hay que valorar otros marcadores tumorales.

## ANEXO 2. COMPARACIÓN ENTRE ESCALAS

TNM	Estadios FIGO 2009	Estadios FIGO 2014	
TX			No se puede evaluar el tumor primario.
T0			No hay prueba de tumor primario.
T1	I	I	El tumor se limita a los ovarios (uno o ambos) o a las trompas.
T1a	IA	IA	El tumor se limita a un ovario; cápsula intacta, no hay tumor en la superficie del ovario. No hay células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
T1b	IB	IB	El tumor se limita a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a las trompas y no hay tumor en la superficie del ovario. No hay células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
T1c	IC	IC	El tumor se limita a un ovario o a los dos y se presenta una de las manifestaciones siguientes:
T1c1 N0 M0		IC1	Derrame quirúrgico.
T1c2 N0 M0		IC2	Cápsula rota, tumor en la superficie ovárica o en la trompa de Falopio.
T1c3 N0 M0		IC3	Células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
T2		II	El tumor compromete un ovario o los dos con extensión pélvica.
T2a	IIA	IIA	El tumor se extiende con implantes en el útero o en la trompa.
T2b	IIB	IIB	El tumor se extiende con implantes en otros tejidos pélvicos.
	IIC		
T3		III	Tumor que afecta a un ovario o a los dos con metástasis peritoneales fuera de la pelvis confirmadas microscópicamente y/o con metástasis en los ganglios retroperitoneales.
T1/T2 N1 M0	IIIA	IIIA1	Sólo ganglios retroperitoneales positivos (con confirmación histológica o citológica).
T1/T2 N1 M0		IIIA1 (i)	Metástasis de hasta 10 mm en el diámetro mayor.
T1/T2 N1 M0		IIIA1 (ii)	Metástasis de más de 10 mm en el diámetro mayor.
T1/T2 N1 M0		IIIA2	Afectación peritoneal microscópica extrapélvica con o sin nódulos retroperitoneales positivos.
T3a2 N0/1 M0	IIIB	IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis de hasta 2 cm en el diámetro mayor con o sin metástasis en los nódulos retroperitoneales.
T3c T3b N0/1 M0	IIC	IIIC	Metástasis peritoneales más allá de la pelvis de más de 2 cm en la dimensión mayor con o sin metástasis en el ganglio linfático regional (incluye extensión del tumor a la cápsula hepática o al bazo sin afectación parenquimal de ninguno de los dos órganos).
Qualsevol T Qualsevol N, M1	IV	IV	Metástasis a distancia, excluyendo las peritoneales.
Qualsevol T Qualsevol N, M1		IVa	Derrame pleural con citología positiva.
Qualsevol T Qualsevol N, M1		IVb	Metástasis parenquimales.

## ANEXO 3. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL: PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN

### MEDIDAS GENERALES

#### 1. Respecto a la paciente

- a. La paciente debe acudir al tratamiento en ayunas.
- b. Se la acomoda en una cama con el cabezal elevado a no más de 30°. No tiene que estar nunca completamente acostada.
- c. La paciente no puede ir al lavabo durante el tratamiento, por lo que ha de tener a su disposición una cuña.

#### 2. Respecto al manejo del port-a-cath

- a. Se utiliza un gripper de 19-20, lo que garantiza un mejor flujo.
- b. Llave de tres pasos para administrar la quimioterapia y los sueros de hidratación en Y.
- c. Crema anestésica EMLA CREAM (lidocaína al 2,5% + prilocaína 2,5%). La crema se aplica sobre el port-a-cath una hora antes de la colocación del gripper. Después de finalizar el tratamiento y retirar el gripper se aplica la crema sobre el port-a-cath y se cubre con un apósito. La paciente ha de ser instruida para que se retire el apósito a las 12-24 h de haber finalizado el tratamiento.
- d. Hay que comprobar la posición del gripper cada vez que se haya puesto la cuña a la paciente.

#### 3. Respecto a los sueros

- a. Hay que calentar los sueros a una temperatura de 37 °C aproximadamente antes de administrarlos.
- b. La administración de los sueros debe efectuarse de la forma más rápida posible, por vía gravitatoria, pero no hay que utilizar NUNCA bombas.

### ADMINISTRACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA

#### DÍA 1: PACLITAXEL IV

1. Premedicación: se administra 30 minutos antes del tratamiento.
  - a. Dexametasona 20 mg IV
  - b. Ranitidina 50 mg IV
  - c. Difenhidramina 50 mg IV
2. Paclitaxel:
  - a. A una dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> diluido en 1.000 ml de SSF. Debe administrarse en tres horas.



## **DÍA 2: CISPLATINO IP**

### **1. PREHIDRATACIÓN INTRAVENOSA**

- a. SUERO GLUCOSALINO. 1.000 cc con 10 mEq de CLK en cada 500 cc (20 mEq en 1 l) y 1 g de MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio) en cada 500 cc (2 g en 1 l) administrados en dos horas (500 cc/hora).
- b. Hay que confirmar que la diuresis de la paciente es de más de 100 cc/hora.
- c. Después de haber iniciado la prehidratación se aplica la crema EMLA sobre el port-a-cath.

### **2. COLOCACIÓN DEL GRIPPER**

- a. Se introduce el gripper (19-20) al cabo de una hora de haber aplicado la crema anestésica, que debe coincidir con el final de la primera hora de prehidratación.
- b. Colocación de la llave de tres pasos para administrar en Y los sueros y la quimioterapia.
- c. Infusión IP de 500 cc de SSF templado a 37 °C lo más rápido posible (sistema completamente abierto).

### **3. PREMEDICACIÓN DE CISPLATINO**

- a. Dexametasona 20 mg IV
- b. Ondansetrón 16 mg IV
- c. Lorazepam 1 mg oral
- d. Fosaprepitant (Ivemend®): 150 mg IV 30 minutos antes de la QT.

### **4. INFUSIÓN DE CISPLATINO INTRAPERITONEAL**

- a. CISPLATINO (75-100 mg/m<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_ mg en 1 l de suero salino templado administrado lo más rápido posible (sistema completamente abierto). Si la infusión dura más de 2-3 horas hay que avisar al médico.
- b. Administrar 500 cc de SSF templado a 37 °C lo más rápido posible (sistema completamente abierto).
- c. Una vez finalizada la administración se retira el gripper y se hepariniza el port-a-cath con 10 cc de heparina sódica.
- d. Durante la hora siguiente la paciente tiene que cambiar de posición cada 15 minutos, colocándose sobre el lado izquierdo y el lado derecho de forma alternada.

## 5. POSTHIDRATACIÓN INTRAVENOSA

- a. SUERO GLUCOSALINO. 1.000 cc con 10 mEq de CLL en cada 500 cc (20 mEq en 1 l) y 1 g de MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio) en cada 500 cc (2 g en 1 l) administrados en dos horas.
- b. Hay que confirmar que la diuresis de la paciente es superior a 100 cc/hora.
- c. Al terminar se retira la vía periférica.

## DÍA 8. PACLITAXEL IP

### 1. PREMEDICACIÓN: se administra 30 minutos antes del tratamiento.

Dexametasona 20 mg IV

Ranitidina 50 mg IV

Difenhidramina 50 mg IV

### 2. INFUSIÓN DE PACLITAXEL INTRAPERITONEAL

- a. Una hora antes se aplica la crema anestésica en la superficie del port-a-cath. Se administran 500 cc de SSF templado a 37 °C lo más rápido posible (sistema completamente abierto).
- b. Paclitaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_ mg en 1 l de SSF templado administrado con un sistema completamente abierto (lo más rápido posible). Si dura más de 2-3 horas hay que avisar al médico.
- c. Se administran 500 cc de SSF templado lo más rápido posible (con el sistema completamente abierto).
- d. Se retira el gripper y se hepariniza el port-a-cath con 10 cc de heparina sódica. Durante la hora siguiente la paciente tiene que cambiar de posición cada 15 minutos, colocándose sobre el lado izquierdo y el lado derecho de forma alternada.

## TRATAMIENTO DOMICILIARIO

### 1. DÍAS 2, 3, 4, 5 y 6 (después de administrar el cisplatino)

- a. Ingesta de 2 litros de líquido al día, preferiblemente agua.
- b. Dexametasona oral:
  - i. 8 mg cada 12 horas (desayuno y cena) los días 3 y 4.
  - ii. 4 mg cada 12 horas (desayuno y cena) los días 5 y 6.
- c. Ondansetrón 8 mg cada 12 horas los días 3, 4 y 5.
- d. Si la paciente presenta náuseas pese a la medicación anterior:
  - i. Domperidona (Motilium®) 1 cucharada antes de cada comida.
  - ii. Omeprazol 20 mg 1cp 30 minutos antes de la cena.

e. Si la paciente presenta dolor abdominal:

- i. Paracetamol 1g cada 8 horas. En caso de que el dolor no ceda completamente hay que añadir:
- ii. Tramadol 50 mg 1comp. /8 horas.

## 2. DÍAS 9, 10 y 11(después de administrar el paclitaxel IP)

- a. Ingesta de 2 litros de líquido al día, preferiblemente agua.
- b. Ondansetrón 8 mg cada 12 horas los días 9, 10 y 11.
- c. Si la paciente presenta náuseas pese a la medicación anterior:
  - i. Domperidona (Motilium®) 1 cucharada antes de cada comida.
- d. Omeprazol 20 mg 1cp 30 minutos antes de la cena.
- e. Si la paciente presenta dolor abdominal:
  - i. Paracetamol 1g cada 8 horas. En caso de que el dolor no ceda completamente hay que añadir:
  - ii. Tramadol 50 mg 1 comp. /8 horas.

## ANEXO 4. DEFINICIÓN DE LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA INCLUIDOS EN LA GUÍA

Fármacos y dosificación	Frecuencia
P 175 mg/m <sup>2</sup> en 3 horas CBDCA AUC 6 en 1 hora	Cada 3 semanas por 6-8 ciclos
CBDCA AUC 6 en 1 hora P 175 mg/m <sup>2</sup> en 3 horas Bevacizumab 7,5 mg/kg	Cada 3 semanas
CBDCA AUC 5 en 1 hora P 175 mg/m <sup>2</sup> en 3 horas	Cada 3 semanas por 6-8 ciclos
CBDCA AUC 5 en 1 hora	Cada 3 semanas por 3 ciclos
CBDCA AUC 5 en 1 hora D 75 mg/m <sup>2</sup> en 1 hora	Cada 3 semanas por 6-8 ciclos
P 175 mg/m <sup>2</sup> en 3 horas CDDP: 75 mg/m <sup>2</sup> en 1 hora	Cada 3 semanas por 6-8 ciclos
P: 135 mg/m <sup>2</sup> IV en 3 horas día 1 CDDP: 100 mg- 75 mg /m <sup>2</sup> IP en 2 horas día 2 P 60 mg/m <sup>2</sup> IPI en 1 hora día 8	Cada 3 semanas por 6 ciclos
CBDCA AUC 5 DLP 30 mg/m <sup>2</sup>	Cada 28 días por 6 ciclos como mínimo
CBDCA AUC 4 día 1 Gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8	Cada 3 semanas
CBDCA AUC 2 en 1 hora P 60 mg/m <sup>2</sup> en 1 hora	Semanal
Trabectedina 1,1 mg/m <sup>2</sup> DLP 30 mg/m <sup>2</sup>	Cada 3 semanas
P 80 mg/m <sup>2</sup>	Cada semana
Topotecán: 3,5 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15	Cada 4 semanas
DLP 40 mg/m <sup>2</sup> c/28 días 50	Cada 4 semanas
Gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15	Cada 4 semanas
Bevacizumab 10 mg/kg días 1,15 - paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8, 15 y 22.	Cada 4 semanas
Olaparib 400 mg oral	Cada 12 h durante 30 días

P: paclitaxel; D: docetaxel; CBDCA: carboplatino; CDDP: cisplatino; FU: 5-fluorouracil; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; IP: intraperitoneal.

## PROPUESTA DE INDICADORES PARA EVALUAR EL SEGUIMIENTO DE LOS RESULTADOS

Se establecen los indicadores de calidad mencionados a continuación para evaluar los resultados derivados de la implantación de la ICO-ICSPraxis para el tratamiento del CEO epitelial a partir de la fecha inicial de aplicación. Sería deseable que la evaluación y el seguimiento de dichos indicadores fuesen realizados por los propios miembros responsables de la elaboración de esta ICO-ICSPraxis, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (*personal data manager*, comité de evaluación externo, etc.).

### INDICADORES DE RESULTADOS

#### De resultados:

- SLP al tratamiento adyuvante desde el último ciclo de QT adyuvante hasta el diagnóstico de recidiva.
- Supervivencia global a los cinco años.

#### De proceso:

- Número y porcentaje de pacientes tratadas según las recomendaciones de la ICO-ICSPraxis.

Se propone una revisión anual de los resultados clínicos y de ejecución y seguimiento de la ICO-ICSPraxis en la que estarán implicados, entre otros, los encargados de la elaboración de la misma. La revisión debe permitir detectar el grado de adaptación de los diferentes hospitales del ICO a la guía, identificar posibles errores, tanto en las directrices y recomendaciones establecidas en la guía como en su aplicación en los diferentes hospitales, y establecer las adaptaciones oportunas en cada caso. Se revisará asimismo la idoneidad de los indicadores de calidad propuestos para corregirlos si procede (reducción, ampliación o sustitución).

Por último, se considera que habrá que efectuar una revisión y actualización de las recomendaciones de esta ICO-ICSPraxis con una periodicidad mínima de dos años, o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria, por parte de los responsables de elaborarla, en la que deberán aplicar los mismos criterios utilizados para crearla.

### PROFESIONALES A QUIENES QUE VA DIRIGIDA LA GUÍA

Profesionales de la red oncológica catalana, oncólogos médicos y oncólogos radioterápicos.

### FECHA DE EDICIÓN O DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN

Segunda edición: noviembre 2017.

### PREVISIÓN SOBRE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Se prevé revisar y actualizar las recomendaciones establecidas en esta guía, según los criterios empleados en el momento de su elaboración, cada tres años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria.

## BIBLIOGRAFIA

1. GLOBOCAN PROJECT. OMS. Disponible a: <http://globocan.iarc.fr/>
2. European Cancer Observatory. Country: Spain. Most frequent cancers by sex: men [pàgina a Internet]. Lyon (France): ECO; 2002 [consultat gener 2017]. Disponible a: <http://eu-cancer.iarc.fr/country-724-spain.html,en>
3. EUROCORE-5: European Journal Of Cancer.
4. Malvezzi M, Carioli G, Rodriguez T, et al. Global trends and predictions in ovarian cancer mortality. *Ann Oncol*. 2016 Nov; 27(11):2017-2025. PubMed PMID: 27597548. Disponible a <http://www.euocare.it/>
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96.
6. [http://ico.gencat.cat/ca/professionals/serveis\\_i\\_programes/registre\\_del\\_cancer/](http://ico.gencat.cat/ca/professionals/serveis_i_programes/registre_del_cancer/)
7. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R et al. The EUROCORE-5 Working Group. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EUROCORE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015; (51): 2191–205
8. Chirlaque MD, Uhry Z, Salmerón D et al. GRELL EUROCORE-5 Working Group. Trends in net survival from ovarian cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2017 Jan;26 Trends in cancer net survival in six European Latin Countries: the SUDCAN study:S107-S113 doi: 10.1097/CEJ.0000000000000302.
9. Guarneri V, Piacentini F, Barbieri E, Conte PF. Achievements and unmet needs in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;117:152-156.
10. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;105:801-12
11. 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 patient with optimally resected stage III Ovarian Cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-200.
12. Du Bois A, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95: 1320-9.
13. Vergote I, Trope 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; 363,943-953.
14. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:2473-2483.
15. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Jan;124(1):1-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.001.
16. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Nov;106(11):1130-6.
17. Giede CK, Kieser K, Dodge J. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol*. 2005 Nov;99(2):447-61.

18. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006 Feb 1;98(3):172-80.
19. Benedetti Panici PL, Maggioni A, Hacker N *et al.* Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560–566
20. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M *et al.* The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med.* 1995;332(10):629-34.
21. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
22. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, *et al.* 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 8: viii7-viii12.
23. Stuart G, Kitchener H, Bacon M *on behalf of the participants of the 4th Ovarian Cancer Consensus Conference (OCCC 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer.* *Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 750-755)
24. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002 Oct;87(1):1-7.
25. Wright JD, Shah M, Mathew L, *et al.* Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 2009 Sep 15;115(18):4118-26.
26. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, *et al.* Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 1;28(10):1727-32.
27. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, *et al.* What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):559-564
28. Chi DS, Ramirez DT, Teitcher JB, *et al.* Prospective Study of the Correlation Between Postoperative Computed Tomography Scan and Primary Surgeon Assessment in Patients with Advanced Ovarian, Tubal, and Peritoneal Carcinoma Reported to Have Undergone Primary Surgical Cytoreduction to Residual Disease 1 cm or Less. *J Clin Oncol* 2007;25:4946-51.
29. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, *et al.* Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):83-89.
30. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, *et al.* Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015 Jul 18;386(9990):249-57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
31. Meyer LA, Cronin AM, Sun CC, *et al.* Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 6

32. Rauh-Hain JA, Melamed A, Wright A, et al. Overall Survival Following Neoadjuvant Chemotherapy vs Primary Cytoreductive Surgery in Women With Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of the National Cancer Database. *JAMA Oncol*. 2017 Jan 1;3(1):76-82. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4411.
33. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 1;34(28):3460-73. doi: 10.1200/JCO.2016.68.6907.
34. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1):99-106. 28. PubMed PMID: 17602726.
35. Vergote I et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2001; 357: 176-82
36. Chan JK et al. Prognostic factors for high risk early-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008; 112 (10): 2202-10
37. Du Bois A et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2004) *Ann Oncol*. 2005; 16 Suppl 8: viii7-12
38. Bolis et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate. GICOG: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995, 6: 887-893.
39. Vergote et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole abdominal irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992; 69: 741-749
40. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al.; EMBRACE; kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012 Jan 25;307(4):382-90. doi: 10.1001/jama.2012.20.
41. Trope et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploid as prognostic instrument. *Ann Oncology* 2000; 11: 281-288
42. Young et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal 32 P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin a Gynecologic Oncology Group study. *JCO* 2003; 21 : 4350-4355.
43. Trimbos JB et al. (ACTION) Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 113-25.
44. Trimbos et al. ICON 1 + ACTION. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105-112.
45. Colombo et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 (ICON 1). International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: A Randomized Trial of adjuvant Chemotherapy in women with early-stage Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 125-131.



46. Bell et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynaecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol* 102 (2006) 432-439.
47. Mannel RS et al. A randomized phase III trial of iv Carboplatin and Paclitaxel x 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynaecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2011; 122 (1) : 89-94
48. Van del Burg et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1995; 332: 629-34.
49. Rose et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Eng J Med*, 2004; 351: 2489-97
50. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, et al. A randomised trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1986; 57: 1725-30.
51. Kaye SB, Lewis CR, Paul J., et al. Randomised study of two doses of cisplatin with cyclophosphamide in epithelial ovarian cancer. *Lancet* 1992; 340: 329-333
52. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Br J Cancer* 1998;78: 1479-87.
53. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 1996;334:1-6.
54. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced ovarian epithelial cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708.
55. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term followup confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13: S144-S8.
56. The ICON Collaborators. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet*. 1998 Nov 14;352(9140):1571-6.
57. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2000;18:106-15.
58. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*. 2002 Aug 17;360(9332):505-15.
59. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3084-92. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3084-92.
60. Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal Therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel (GOG158) and update on GOG0182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 (suppl 2):S149-S55.

61. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-91.
62. Pignata S, Scambia G, Savarese A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: preliminary activity results of the MITO-2 phase III trial. *Oncology* 2009;76:49-54.
63. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 20;29(27):3628-35. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8566.
64. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 20;27(9):1419-25.
65. Du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1127-35.
66. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer.* 2010 Nov;46(16):2905-12.
67. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2460-65.  
GOG 0212: Paclitaxel or Polyglutamate Paclitaxel or Observation in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial or Peritoneal Cancer or Fallopian Tube Cancer  
→<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00108745?term=gog+0212&rank=1>
68. ICON8: Weekly Chemotherapy in Ovarian Cancer →  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01654146?term=weekly+paclitaxel+AND+ovarian+cancer&rank=24>
69. Study Comparing Weekly Versus Every 3 Week Chemotherapy in Patients With Ovarian Cancer (MITO-7) →  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00660842?term=weekly+paclitaxel+AND+ovarian+cancer&rank=29>
70. NCT01097746. A Phase II Trial of Bevacizumab With Carboplatin and Weekly Paclitaxel as First-Line Treatment in Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Carcinoma  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01097746?term=weekly+paclitaxel+AND+ovarian+cancer&rank=7>

71. Markman M. Consolidation therapy revisited: intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 (suppl 2):204-7.
72. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, 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. *The Lancet*, 2009;347: 1331-38.
73. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 5003)
74. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S., et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1020–26
75. duPont NC, Brady MF, Burger RA, et al. Prognostic significance of ethnicity and age in advanced stage ovarian cancer: an analysis of GOG 218. *SGO Annual Meeting*. 2013; abstract 54.
76. Pignata S., Scambia G., Katsaros D., 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 Apr;15(4):396-405.
77. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian tube cancer: a Gynecologic Oncology group study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (18 suppl): LBA 1. Abstract.
78. Burger RA, Brady MF, Rhee J, et al: Independent radiology review of GOG218, a phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 29:337s, 2011 (suppl 15; abstr 5023)
79. Perren T, Swart AM, Pfisterer J, et al. ICON7: phase III randomized Gynaecologic Cancer Intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *Ann Oncol*. 2010;viii2Yviii3. LBA4 [abstract].
80. Kristensen G, Perren T, Qian W., et. al. Result of interim analysis of overall survival in the GCIG ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr LBA5006) [2011 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting].
81. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, 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
82. Kyrgiou M, Georgia Salanti G, Nicholas Pavlidis N, et al. Survival Benefits With Diverse Chemotherapy Regimens for Ovarian Cancer: Meta-analysis of Multiple Treatments. *J Natl Cancer Inst* 2006;98: 1655-63.

83. Rouzier R, Gouy S, Selle F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer*. 2017 Jan;70:133-142. doi:10.1016/j.ejca.2016.09.036
84. Armstrong DK, Bundy BN, Wenzel L et al Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:34-43.
85. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950-5.
86. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7.
87. NCI clinical announcement, intraperitoneal chemotherapy, 2006. [http://ctep.cancer.gov/highlights/docs/clin\\_annc\\_010506.pdf](http://ctep.cancer.gov/highlights/docs/clin_annc_010506.pdf)
88. Lesnock JL, Darcy KM, Tian C, et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer*. 2013 Apr 2;108(6):1231-7. doi: 10.1038/bjc.2013.70
89. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD005340. doi: 10.1002/14651858.CD005340.pub3. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD005340
90. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950-5.
91. Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155–63.
92. [www.grupogeico.org/ES/investigacion\\_clinica/estudios\\_abiertos/NCIC\\_OV\\_21\\_GEICO\\_0902.aspx](http://www.grupogeico.org/ES/investigacion_clinica/estudios_abiertos/NCIC_OV_21_GEICO_0902.aspx)
93. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-Term Survival Advantage and Prognostic Factors Associated With Intraperitoneal Chemotherapy Treatment in Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(13):1460-1466. doi:10.1200/JCO.2014.55.9898.
94. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol*. 1994 Dec;12(12):2654-66.
95. Wright AA, Cronin A, Milne DE et al. Use and Effectiveness of Intraperitoneal Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26):2841-7. doi: 10.1200/JCO.2015.61.4776.
96. Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, Resta L, Loverro G, Greco P, Selvaggi L. Distant metastases in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Mar-Apr;13(2):125-9.
97. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. ; participants of the 5th Ovarian Cancer Consensus Conference. 5th Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup:

- Recurrent Disease. *Ann Oncol*. 2016 Dec 19. pii: mdw663. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27993805.
98. Harter P, du Bois A, Hahmann M et al: Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial. *Annals of Surgical Oncology* 2006;13:1702-10.
  99. Chi, D Mccaughty K, Diaz J et al: Guidelines and Selection Criteria for Secondary Cytoreductive Surgery in Patients with Recurrent, Platinum-Sensitive Epithelial Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2006;106: 1933-39.
  100. Tebes S, Sayer R, Palmer J et al: Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;106: 482-7.
  101. Markman M. Antineoplastic agents in the management of ovarian cancer: current status and emerging therapeutic strategies. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29:515–9.
  102. Parmar MK, Lederman JA, Colombo N and The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099–106.
  103. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Compared With Paclitaxel and Carboplatin for Patients With Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse. *J Clin Oncol* 2011; 28:3323-3329.
  104. Aghajanian C, Blank S V, Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039–45.
  105. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang Y V., Husain A, Blank S V. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015;139(1):10–6
  106. Bell D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer DW, Dao F, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474(7353):609e15
  107. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(3): 193e204.
  108. Ame JC, Spencehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. *Bioessays*. 2004; 26(8): 882–93
  109. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434(7035): 913e7.
  110. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434(7035): 917e21.
  111. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30: 2654–63.

112. 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 Jan 20;33(3):244-50. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2728
113. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol*. 2016 Feb;140(2):199-203. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.12.020.
114. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1382-92. doi:10.1056/NEJMoa1105535
115. 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 Jul;15(8):852-61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1
116. 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 Nov;17(11):1579-1589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X.
117. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2016 Nov 22;115(11):1313-1320. doi: 10.1038/bjc.2016.348.
118. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT, et al: Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the phase III SOLO2 study. 2017 Society of Gynecologic Oncologists Annual Meeting. Abstract LBA2. Presented March 14, 2017.
119. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. 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 Sep;18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2. Epub 2017 Jul 25.
120. Pignata S, Scambia G, Bologna A, et al Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35(29):3347-3353. doi: 10.1200/JCO.2017.73.4293. Epub 2017 Aug 21. PubMed PMID: 28825853..
121. Pignata S, Scambia G, Bologna A, et al. Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35(29):3347-3353. doi: 10.1200/JCO.2017.73.4293.
122. Monk BJ, Herzog T, Kaye S, et al Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. *JCO* July 1, 2010, 28 (19): 3107-3114
123. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S et al.Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* (2010) doi: 10.1093/annonc/mdq352

124. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12months) subpopulation of OVA301 phase III randomized trial). *Annals of Oncology* 2011; 22: 39-48.
125. Huinink WB, Lane SR, Ross GA. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 100–103.
126. Gordon et al. Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan *JCO* July 15, 2001; 19 (14): 3312-3322
127. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W on Behalf of the 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. *Gyn Onc* 2004; 95:1-8.
128. Gordon A, TenerielloM, Lim P et al. Phase III Trial of Induction Gemcitabine or Paclitaxel Plus Carboplatin Followed by Elective Paclitaxel Consolidation in Ovarian Cancer: Interim Analysis of Induction Chemotherapy. *Clinical Ovarian Cancer*; 2 (2) 2009:99–105
129. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized Phase III trial of Gemcitabine Compared with Pegylated Liposomal Doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Onc* 2007;25:2811-18
130. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer. *JCO* 2008 ; 26 (6): 890-896
131. Burguer RA, Still MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of Bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecologic oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;20:5165-70.
132. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT et al. Phase II Study of Bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;20:5180-6.
133. Gracia AA, Hierte H, Fleming G et al. Phase II Clinical Trial of Bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: A trial of the California, Chicago and Princess Margaret Hospital Phase II Consortia. *J Clin Oncol* 2008;26:76-82.
134. McGonigle Kf, Muntz HG, Vuky J et al. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. *Cancer* 2011;15:3731-40.
135. Pujade-Laurraine B E., Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with Chemotherapy for platinum recurrent ovarian cancer: The AURELIA Open-label randomized phase III trial. *JCO* 2014 1302-08
136. Poveda AM, Selle F, Hilpert F et al. Bevacizumab combined with Chemotherapy for platinum recurrent ovarian cancer: The AURELIA Open-label randomized phase III trial: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *JCO* 2015 3836-8
137. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-REported Outcome results from the open-label Phase III AURELIA Trial Evaluating Bevacizumab-Containing Therapy for Platinum Resistant Ovarian Cancer. *JCO* 2014 1309-16

138. Pfisterer J et al. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24 (4699-4707)
139. Huinink WB, Gore M, Carmichael J, et al Topotecan Versus Paclitaxel for the Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer *J Clin Oncol* 1997; 15 (6): 2183.



## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

AUC Area under curve

BER *base excision repair*

CEO Cancer de Ovario epitelial

DSB *double-strand break*

FIGO Federación Internacional de Ginecología i Obstetricia

ECOG Escala del Eastern *Cooperative Oncology Group*

HR *Hazard ratio*

IC Intervalo de confianza

ILP Intervalo libre de progresión

ILT Intervalo Libre de tratamiento

NA Neoadyuvancia

PC Paclitaxel-carboplatino

PS *Performance status*

QT Quimioterapia

SLP Supervivencia Libre de progresión

SG Supervivencia Global

TCGA *The Cancer Genome Atlas*

**ICO L'Hospitalet**

Hospital Duran i Reynals  
Granvia de L'Hospitalet, 199-203  
08908 L'Hospitalet de Llobregat

**ICO Badalona**

Hospital Germans Trias i Pujol  
Ctra. del Canyet s/n  
08916 Badalona

**Hospital Arnau de Vilanova**

Av. Alcalde Rovira Roure, 80  
25198 Lleida

**ICO Girona**

Hospital Doctor Trueta  
Av. França s/n  
17007 Girona

**ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre**

Hospital Joan XXIII  
Carrer Dr. Mallafrè Guasch, 4  
43005 Tarragona

**Hospital Vall d'Hebron**

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona

**Institut Català d'Oncologia**

[ico.gencat.cat](http://ico.gencat.cat)  
[www.twitter.com/iconoticies](https://www.twitter.com/iconoticies)  
[www.facebook.com/iconoticies](https://www.facebook.com/iconoticies)

**Institut Català de la Salut**

[ics.gencat.cat](http://ics.gencat.cat)  
[www.twitter.com/icscat](https://www.twitter.com/icscat)  
[www.facebook.com/icscat](https://www.facebook.com/icscat)  
[www.youtube.com/icscat](https://www.youtube.com/icscat)