

CÁNCER DE OVARIO

1. EPIDEMIOLOGÍA

El incidencia del cáncer de ovario presenta diferencias geográficas, siendo más frecuente en países industrializados de América del Norte y Europa Central y Oriental (> 8 casos por 100.000), con tasas intermedias en América del Sur (5.8 casos por 100.000) y más bajas en Asia y Africa (< 3 casos por 100.000) (Reid BM 2017).

Se estima que en 2018 se diagnosticaron unos 22.240 casos nuevos de cáncer de ovario en EEUU y se produjeron 14.070 mujeres muertes por esta enfermedad, representando el 2.5% de todas las neoplasias malignas entre las mujeres y el 5% de muertes por cáncer en mujeres (Torre LA 2018).

En España, en 2017 el cáncer de ovario fue el quinto tumor más frecuente diagnosticado en mujeres (segundo cáncer ginecológico más frecuente, tras el cáncer de útero), con una incidencia estimada de 3.412 casos, siendo la octava causa de muerte por tumores en mujeres en el año 2016 (1.960 fallecimientos) y la causa más frecuente de muerte dentro de las neoplasias malignas ginecológicas. Globalmente representa el 3.7% de todas las neoplasias malignas entre las mujeres y el 4.4% de muertes por cáncer en mujeres (SEOM 2018).

El riesgo de padecer cáncer de epitelial de ovario a lo largo de la vida es del 1.3-1.5%, o lo que es lo mismo 1 caso por cada 78 mujeres. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 60-64 años, pero más de un tercio de los casos ocurre en pacientes mayores de 65 años.

Se estima que hasta el 25% de los cánceres de ovario están causados por mutaciones germinales hereditarias, la mayoría en los genes BRCA1 o BRCA2. En

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

mujeres con predisposición genética familiar el riesgo de desarrollar cáncer de ovario es mayor y la edad al diagnóstico es menor. Se estima un aumento del riesgo relativo del 50% en mujeres con antecedentes familiares de primer grado de cáncer de ovario y del 10% en mujeres con antecedentes de primer grado de cáncer de mama (Kauff ND 2005).

Los síntomas inespecíficos que rodean a esta patología, junto con la ausencia de métodos de diagnóstico precoz, explican que la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad. Se estima que sobre el 15% de las mujeres se diagnostican con enfermedad localizada, con una supervivencia global (SG) a 5 años del 92.3%, el 18% con enfermedad regional, con una SG a 5 años del 71.7%, y el 61% en estadio avanzado, con una SG a 5 años de solo el 27.4% (Reid BM 2017).

2. FACTORES DE RIESGO

El mecanismo patogénico del cáncer de ovario no está bien definido, pero incluye factores hormonales y reproductivos como la actividad fisiológica del ovario (la ovulación repetida provoca mutaciones espontáneas en la reparación del epitelio de la superficie del ovario después de cada ciclo ovulatorio) y la exposición a gonadotrofinas (LH y FSH) o estradiol. Esta hipótesis se basa en el hecho de que mujeres con supresión periódica de la ovulación y de la secreción de gonadotrofinas hipofisarias, como resultado de anticonceptivos orales, embarazo o lactancia, tienen menor incidencia de cáncer de ovario.

En la tabla 1 se resume el riesgo relativo de desarrollar cáncer de ovario en función de los principales factores relacionados.

	Riesgo relativo	Probabilidad cáncer ovario
POBLACIÓN GENERAL	1.0	1.3-1.5 %
Mutación BRCA 1		35-46%
Mutación BRCA 2		13-23%
Síndrome Lynch		3-14%
Otras mutaciones genéticas: BRIP1 RAD51C RAD51D		5.8% 5.2% 12%
Infertilidad	2.67	
Endometriosis (incremento de riesgo de carcinoma de células claras, endometrioide o escamoso de bajo grado)	2.04-3.05	
Consumo tabaco(incremento de riesgo de carcinoma mucinoso)	2.1	
Dispositivos intrauterinos	1.76	
Anticonceptivos orales	0.73	
Lactancia (más de 12 meses)	0.72	
Ligadura de trompas	0.69	
Embarazos previos	0.71	

Tabla 1. Riesgo de cáncer de ovario en función de los principales factores relacionados

Los factores de riesgo de cáncer de ovario más importantes son:

A. EDAD:

El riesgo de desarrollar cáncer de ovario aumenta con la edad. Se estima que el riesgo de cáncer epitelial de ovario aumenta aproximadamente un 2% por cada año adicional en mujeres menores de 50 años y un 11% en mujeres mayores de 50 años (Gates MA, 2010).

B. FACTORES HORMONALES Y REPRODUCTIVOS:

La mayoría de factores de riesgo se relacionan con la actividad fisiológica del ovario, por lo que menarquia precoz (<12 años), menopausia tardía (>52 años) y nuliparidad se asocian con un incremento del riesgo de cáncer de ovario

B.1 Infertilidad: Es un factor de riesgo para el cáncer de ovario (Odds ratio (OR) 2.67, IC95% 1.91-3.74) (Ness RB 2002), pero la inducción de la ovulación por los tratamientos de la infertilidad no parecen aumentar el riesgo (Kashyap S 2004).

B.2. Endometriosis: Está asociada con algunos subtipos histológicos de cáncer de ovario, especialmente de células claras (OR 3.05, IC95% 2.43-3.84), endometriode (OR 2.04, IC95% 1.67-2.48) y seroso de bajo grado (OR 2.11, IC95% 1.39-3.20) (Pearce CI 2012). Se estima que el riesgo de malignización de la endometriosis es el 2.5% (Van Gorp T 2004).

B.3. Terapia hormonal sustitutiva tras menopausia: Se asocia con un incremento de riesgo ligero, probablemente superior para estrógenos solos que para la combinación estrógenos y progesterona (Zhou B 2008).

C. FACTORES GENÉTICOS:

Se han identificado varios genes relacionados con un aumento de riesgo de cáncer de ovario, principalmente BRCA1 y BRCA2, pero también BRIP1, RAD51C, RAD51D, así como los genes asociados al Síndrome de Lynch, estimándose que las mutaciones genéticas son responsables de hasta el 25% de los casos de cáncer de ovario.

C.1. Mutaciones en BRCA: Las mujeres con mutaciones en BRCA tienen mayor riesgo de cáncer de mama y ovario. El riesgo estimado de desarrollar cáncer epitelial de ovario en pacientes portadoras de mutaciones BRCA1 es del 35-46% y en pacientes con mutaciones BRCA2 del 13-23% (Chen S 2007). Las mujeres con mutaciones en BRCA1 presentan el cáncer de ovario más jóvenes, con una edad media al diagnóstico de 50 años y una incidencia del 2-3% a los 40 años. En portadoras de mutación en BRCA2 la edad media al diagnóstico es similar a la población general (60 años) y alcanzan una incidencia del 2-3% a los 50 años (Pennington KP 2012).

Además, en el 14.1% de los tumores epiteliales de ovario se detectan mutaciones germinales hereditarias en BRCA 1/2 (8.8% en BRCA1 y 5.3% en BRCA2), y mutaciones somáticas (adquiridas, no hereditarias) en un 6.3% adicional (Alsop K 2012).

C.2. Otras mutaciones genéticas: Las mujeres con mutaciones en los genes de reparación de ADN BRIP1, RAD51C y RAD51D tienen un riesgo de cáncer de ovario del 5.8%, 5.2% y 12%, respectivamente (Reid BM 2017, Ramus SJ 2015).

C.3. Síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis): Está asociado a otros tipos de cáncer, además del colorrectal, especialmente endometrial, ovario, urogenital y digestivo. El riesgo de cáncer de ovario en mujeres

con Síndrome de Lynch es del 3-20%. Sobre el 1-2% de casos de cáncer de ovario están asociados con el síndrome de Lynch, frecuentemente de células claras o endometrioides (Reid BM 2017).

D. FACTORES AMBIENTALES:

El consumo de tabaco aumenta el riesgo de cáncer de ovario mucinoso (Riesgo relativo (RR) 2.1, IC 95% 1.7-2.7) (Jordan SJ 2006). La exposición a asbesto aumenta un 75% el riesgo de cáncer de ovario (RR 1.75, IC95% 1.45-2.10) (Reid A 2011). Sin embargo, los datos publicados sobre el uso de talco perineal (de estructura similar y, en el pasado, a veces contaminado con asbesto) son contradictorios (Cramer DW 2016, Gates MA 2010).

E. OTROS FACTORES:

No existen estudios concluyentes sobre la influencia de la dieta y el ejercicio físico; la obesidad parece incrementar el riesgo de padecerlo.

Por el contrario, existen otros factores protectores que disminuyen el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, como:

- a. **Anticonceptivos hormonales orales:** la reducción del riesgo aumenta cuanto mayor es la duración del uso de anticonceptivos. El RR disminuye un 20% por cada cinco años de uso, y para 15 años de uso el riesgo se reduce hasta en un 50%, persistiendo el efecto protector muchos años después (Beral V 2008).

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

- b. Otras situaciones que reducen el número de ciclos ovulatorios:
multiparidad, lactancia materna, menarquia tardía, menopausia precoz y
edad temprana en el primer embarazo.

3. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO

Dependiendo del tejido en el que se desarrolla el tumor, se diferencian tres tipos principales de cáncer de ovario (Duska LR 2017, Kurman RJ 2014):

A. CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO

Constituyen el 85-90 % de los tumores de ovario, incluyendo también al cáncer de trompas de Falopio y al cáncer primario de peritoneo.

Las neoplasias epiteliales ováricas tienen tres orígenes potenciales: ovario, trompas y otros epitelios de Müller en la pelvis (endometriosis o endosalpingiosis), considerándose el cáncer epitelial de ovario, el cáncer de trompa de Falopio o el cáncer primario peritoneal tres localizaciones tumorales que se engloban dentro de una misma entidad, debido que se comparten características histológicas, moleculares y clínicas, así como el mismo abordaje terapéutico, a las que con frecuencia se denominan exclusivamente como cáncer epitelial de ovario (McGee J 2017).

En función de la histopatología, inmunohistoquímica y el análisis genético molecular, se diferencian cinco subtipos principales de carcinoma epitelial de ovario:

- Carcinomas serosos de alto grado: 70-80%
- Carcinoma endometriode: 10%
- Carcinoma de células claras: 10%
- Carcinoma mucinoso: 3%
- Carcinoma seroso de bajo grado: < 5%

En la actualidad se acepta que los carcinomas serosos de alto y bajo grado son neoplasias fundamentalmente diferentes y con distinta patogénesis molecular. El

carcinoma de células transicionales se incluía históricamente como un subtipo distinto, pero la evidencia molecular reciente lo clasifica como un subtipo de carcinoma seroso de alto grado.

B. TUMORES DEL ESTROMA GONADAL

Suponen el 5-6% del cáncer de ovario y se originan en las células del tejido conectivo, células de la granulosa (células del cordón sexual) y de la teca que mantienen unidos los ovarios. Más de la mitad de los tumores del estroma se presentan en mujeres mayores de 50 años, pero alrededor del 5% ocurren en niñas. El síntoma más común de estos tumores es el sangrado vaginal anormal, que ocurre porque muchos de estos tumores producen estrógenos.

Entre los tumores de células estromales, los más comunes son los tumores de células de la granulosa, de teca-granulosa y de células de Sertoli-Leydig, los cuales se consideran, en general, tumores de bajo grado.

C. TUMORES GEMINALES

Suponen el 2-3% del cáncer de ovario y se originan en las células productoras de óvulos que se encuentran en los ovarios. Se producen usualmente en mujeres de entre 10 a 29 años de edad.

Los tumores de células germinales más comunes son disgerminomas, teratomas inmaduros, tumores de los senos endodérmicos (denominados TSE y tumores del saco vitelino) y coriocarcinomas embrionarios.

La mayoría de los tumores germinales (57%) y estromales (64%) se diagnostican en estadio I, para los cuales la supervivencia a 5 años es del 99% y 98%,

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

respectivamente. La supervivencia de estos tumores sigue siendo relativamente alta incluso para la enfermedad en estadio IV.

3.1. SUBTIPOS DE CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO

Los diferentes subtipos histológicos de carcinoma epitelial de ovario (seroso de alto grado, endometriode, de células claras, mucinoso y seroso de bajo grado) muestran diferencias importantes en los perfiles inmunohistoquímicos y moleculares, siendo cada vez más importante su correcta identificación debido a sus implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Sin embargo, además de la clasificación histológica, los tumores epiteliales de ovario se dividen en función del grado de diferenciación celular en: tumores bien diferenciados, grado 1 o bajo grado, de apariencia más similar a las células normales y mejor pronóstico; tumores moderadamente diferenciados o grado 2 y tumores poco diferenciados, grado 3 o alto grado, de aspecto celular más indiferenciado, agresivo y con peor pronóstico.

En general, el grado se correlaciona o está implícito en el tipo histológico. Específicamente, el carcinoma seroso puede ser de alto o bajo grado, y el carcinoma endometriode grado 3 se considera biológicamente similar al carcinoma seroso de alto grado.

Asimismo, los tumores epiteliales de ovario también se dividen en dos grandes grupos: tipo I y tipo II, en función de las características clínicas, moleculares y las diferentes vías de carcinogénesis, siendo el factor molecular distintivo la marcada inestabilidad genómica en el tipo II frente al tipo I (Torre LA 2018).

Los carcinomas de ovario de tipo I incluyen los tumores serosos de bajo grado, endometriode de bajo grado, células claras y mucinoso. Generalmente son tumores grandes, unilaterales y quísticos en el momento del diagnóstico, con comportamiento indolente. Se cree que generalmente se originan a partir de lesiones benignas extraováricas, como los carcinomas serosos de bajo grado, a partir de depósitos

benignos del epitelio de las trompas de Falopio en los ovarios (endosalpingiosis), o los carcinomas endometrioides, de focos benignos de tejido endometrial en los ovarios (endometriosis), y la mayoría de los carcinomas mucinosos, de focos benignos del epitelio de transición de la unión tuboperitoneal. Se consideran genéticamente estables, caracterizándose a nivel molecular por presentar una activación constitutiva en la vía de MAPK y, por lo tanto, son frecuentes las alteraciones en KRAS o BRAF, entre otros genes.

Los cánceres de ovario de tipo II incluyen el carcinoma seroso y endometriode de alto grado, así como el indiferenciado. Se caracterizan por ser tumores de novo, sin claras lesiones precursoras, caracterizados por un rápido crecimiento, el diagnóstico en estadios avanzados y la baja supervivencia. Se cree que se originan como carcinomas de las trompas de Falopio que se extienden a los ovarios y/o peritoneo. Las mujeres con estos tipos de cáncer a menudo presentan enfermedad extraovárica extensa y ascitis. Se relacionan con alteraciones a nivel de TP53 hasta en un 80% de los casos, inestabilidad genómica y mutaciones en los genes BRCA.

En la tabla 2 se resumen los perfiles inmunohistoquímicos y las mutaciones genéticas más frecuentemente detectadas en los subtipos histológicos del carcinoma epitelial de ovario (Kobel M 2016).

	Perfil inmunohistoquímico	Mutaciones genéticas
Carcinoma epitelial seroso de alto grado (HGSC)	p53 mut + WT1+ PR+ Ki67 elevado	p53 mut (96%) gBRCA 1/2 (20%)
Carcinoma epitelial seroso de bajo grado (LGSC)	p53 wild type WT1+ PR+ Ki67 bajo	KRAS (41%) BRAF (6%) HER2 (8%) gBRCA 1/2 (< 10%)
Carcinoma endometrioide	p53 wild type WT1+/- PR+ NAPSIN A +/-	gBRCA 1/2 (8%) ARID1A mut (30%)
Carcinoma de células claras	PR+/- NAPSIN A +	PI3KCA (33%) HER2 (14%) KRAS (14%) gBRCA 1/2 (6%) ARID1A mut (46%)
Carcinoma mucinoso		KRAS (65%) HER2 (14%) PI3KCA (5%)

Tabla 2. Perfiles inmunohistoquímicos y mutaciones genéticas más frecuentes en subtipos histológicos del carcinoma epitelial de ovario.

A. CARCINOMA SEROSO DE ALTO GRADO (HGSC):

Es el tipo más común de cáncer de ovario y representa el 70-80% de todas las neoplasias malignas de ovario. El rango de edad más frecuente al diagnóstico es de 45-65 años. La mayoría de HGSC se diagnostica en estadio III (51%) o IV (29%), lo que refleja la naturaleza agresiva de este subtipo histológico y en general tiene un mal pronóstico. El HGSC limitado al ovario en el diagnóstico es menor del 10%.

B. CARCINOMA SEROSO DE BAJO GRADO (LGSC):

Es poco común y representa <5% de todos los casos de carcinoma de ovario. Al igual que el HGSC, se diagnostica normalmente en una etapa avanzada y, en

consecuencia, el pronóstico a largo plazo es malo. Sin embargo, estas neoplasias son biológicamente distintas de los HGSC y son tumores indolentes de crecimiento lento con relativa insensibilidad a la quimioterapia basada en platino. Respecto a la biología molecular, LGSC suele tener mutaciones en BRAF y KRAS, en lugar de en p53 o BRCA1/2, como en HGSC. Estas diferencias moleculares pueden llevar a importantes decisiones de tratamiento y a utilizar en LGSC fármacos antidiana para las vías de KRAS y BRAF.

C. CARCINOMA ENDOMETRIOIDE:

Representa sobre el 10% de los carcinomas ováricos y se presenta con mayor frecuencia en mujeres de 40-50 años. Se diagnostican en mayor proporción en estadio I y son relativamente quimiosensibles, lo que contribuye a un mejor pronóstico y a una supervivencia estimada a 5 años del 82%. El carcinoma endometrioide ovárico primario suele ser de bajo grado. Sin embargo, los carcinomas endometrioides de alto grado no se diferencian morfológica ni molecularmente de los epiteliales serosos de alto grado, lo que sugiere que son un subtipo de HGSC.

El carcinoma endometrioide ovárico a menudo se asocia, y se cree que se origina, de la endometriosis (hasta el 42% de pacientes tienen endometriosis ovárica o pélvica) y está asociado a carcinoma de endometrio en el 15-20% de los casos. Además, presenta altos niveles de inestabilidad de microsatélites y es el carcinoma de ovario más comúnmente asociado con el síndrome de Lynch.

D. CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS:

Representa sobre el 10% de los carcinomas de ovario y se presenta con mayor frecuencia en mujeres perimenopáusicas. Se diagnostica frecuentemente en estadio

I-II y tiene un pronóstico relativamente bueno. Sin embargo, cuando se diagnostica en estadios avanzados tiene peor pronóstico que el carcinoma seroso o endometriode, debido a que es menos sensible a la quimioterapia basada en platino. La mediana de supervivencia a los 5 años es del 66%. Se asocia con mayor riesgo de eventos trombóticos vasculares e hipercalcemia paraneoplásica y a menudo con endometriosis. También presenta niveles altos de inestabilidad de microsatélites y está asociado con el síndrome de Lynch.

E. CARCINOMA MUCINOSO:

Representa el 3-4% de las neoplasias de ovario, se presenta con mayor frecuencia en la perimenopausia y casi todos se diagnostican en estadio I. Aproximadamente el 80% son cistoadenomas mucinosos benignos, y la mayor parte del resto son neoplasias limítrofes mucinosas. Además, la mayoría de los carcinomas mucinosos dentro del ovario son metástasis de tumores gastrointestinales.

4. SCREENING Y PREVENCIÓN

Actualmente no existe ningún biomarcador válido para el diagnóstico precoz del cáncer de ovario en la población general. El CA125 se utiliza para el seguimiento de esta patología, sin embargo, solo se expresa en el 75% de los casos, principalmente en el subtipo seroso, no se expresa en el mucinoso y otros tipos y, aunque en presencia de metastásis en la cavidad abdominal, puede estar aberrantemente elevado, no refleja con precisión la carga tumoral intraabdominal. Otras limitaciones de CA125 incluyen la falta de sensibilidad para detectar el cáncer de ovario en estadios iniciales y su posible elevación en afecciones ginecológicas benignas como endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, e incluso durante la menstruación o el embarazo. Tampoco es específico de neoplasias de ovario y puede estar elevado en neoplasias de mama, digestivo o pulmón. El valor predictivo del CA125 es mayor en las pacientes postmenopáusicas, en las que se sitúa en torno al 97%.

Los usos aceptados de CA125 son contribuir a determinar si una masa pélvica es maligna o si un cáncer de origen primario desconocido se originó en el ovario, así como la monitorización de la respuesta a la quimioterapia sistémica y seguimiento de pacientes en remisión.

El CA125 es una buena herramienta para el seguimiento de las pacientes porque sus niveles se correlacionan con la evolución de la enfermedad. El aumento de la concentración de CA125 precede a la progresión clínica con una mediana de 4.5 meses, y su descenso durante la quimioterapia indica una respuesta al tratamiento. El carcinoma de células claras puede elevar también el CA19.9, y el mucinoso el CEA y CA19.9 en lugar del CA125.

Respecto a la prevención, en mujeres con mutaciones genéticas de alto riesgo, como BRCA1, BRCA2 o síndrome de Lynch, la salpingooforectomía profiláctica es una

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

opción para prevenir el riesgo de cáncer de ovario (aunque no elimina completamente la posibilidad de carcinoma peritoneal) y disminuir el riesgo de cáncer de mama. Esta cirugía ha demostrado una reducción del riesgo de cáncer de ovario de un 72%, una reducción del riesgo de cáncer de mama del 37% en portadoras de BRCA1 y del 64% en BRCA2, así como una reducción de la mortalidad por cáncer de ovario (61%) y de mama (73%). En pacientes con síndrome de Lynch, puesto que también tienen un riesgo elevado de cáncer endometrial, la cirugía profiláctica debe incluir también la histerectomía.

5. SÍNTOMAS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO

La mayor parte de los tumores de ovario se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando ya se ha producido una diseminación peritoneal, porque los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos (dolor pélvico o abdominal, distensión abdominal, síntomas gastrointestinales). Aproximadamente el 50-70% presentan una masa abdominopélvica palpable y un tercio presentan ascitis. En las mujeres en las que el cáncer de ovario se presenta de forma aguda suelen ser tener enfermedad avanzada y presentan síntomas que requieren atención y evaluación urgentes (como derrame pleural u obstrucción intestinal).

Ante la sospecha de una neoplasia de ovario es necesario completar el estudio con marcadores tumorales (CA125, y en los tumores mucinosos también el CEA y CA19.9) y técnicas de imagen. Las técnicas de imagen más empleadas son la ecografía y la tomografía axial computerizada, que permiten también realizar un estudio de la extensión de la enfermedad (tamaño, paredes tumorales, ascitis, extensión de la enfermedad a epiplon, implantes peritoneales y viscerales, así como existencia de adenopatías). Sin embargo, el diagnóstico definitivo debe ser anatomopatológico, por lo que precisará una exploración quirúrgica.

6. ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer de ovario es siempre quirúrgica y está basada en la clasificación de 2014 de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), que responde a las vías naturales de diseminación del tumor (extensión directa a vísceras adyacentes, diseminación intraperitoneal -la más característica- y embolización vascular como linfática).

El procedimiento quirúrgico de la estadificación debe incluir histerectomía con salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y paraaórtica hasta las venas renales, omentectomía infracólica o infragástrica, citología peritoneal, evaluación de abdomen superior, superficies peritoneales y mesenterio del intestino grueso y delgado con posibles biopsias y citología del diafragma, y apendicectomía.

En la tabla 3 se resume la estadificación FIGO 2014 del cáncer de ovario (Pratt J 2014):

Estadio I	Tumor confinado a ovarios o trompas de Falopio
IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio; sin tumor en la superficie del ovario o la trompas de Falopio; no hay células malignas en la ascitis ni en los lavados peritoneales.
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o trompas de Falopio; sin tumor en la superficie del ovario o las trompas de Falopio; no hay células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios, o trompas de Falopio con presentación de cualquiera de las siguientes situaciones:
IC1	Derrame quirúrgico intraoperatorio.
IC2	Ruptura de la cápsula antes de la cirugía o tumor en la superficie del ovario o trompa de Falopio.
IC3	Detección de células malignas en la ascitis o los lavados peritoneales.
Estadio II	Tumor que compromete uno o ambos ovarios, o las trompas de Falopio con extensión pélvica (por debajo del borde de la pelvis) o cáncer peritoneal primario.
IIA	Extensión o implantes en el útero, las trompas de Falopio o los ovarios.
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.
Estadio III	Tumor que compromete uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, o cáncer peritoneal primario, con diseminación citológica o histológicamente confirmada al peritoneo fuera de la pelvis, o metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIA1	Solo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (citológica o histológicamente confirmados).
IIIA1 (i)	Metástasis hasta 10 mm en su mayor dimensión.
IIIA1 (ii)	Metástasis de más de 10 mm en su mayor dimensión.
IIIA2	Compromiso peritoneal microscópico extrapélvico (por encima del borde pélvico) con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos.
IIIB	Metástasis peritoneal macroscópica más allá del borde de la pelvis, hasta 2 cm en su mayor dimensión, con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIC	Metástasis peritoneal macroscópica más allá del borde de la pelvis, hasta 2 cm en su mayor dimensión, con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye la extensión del tumor a la cápsula del hígado y el bazo sin la participación del parénquima en ninguno de los órganos).
Estadio IV	Metástasis a distancia con exclusión de metástasis peritoneales.
IVA	Derrame pleural con citología positiva.
IVB	Metástasis parenquimatosas y metástasis en órganos extraabdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal)

Tabla 3. Estadificación del cáncer de ovario (FIGO 2014)

7. FACTORES PRONÓSTICO

Los principales factores clinicopatológicos con valor pronóstico en el cáncer epitelial de ovario son el estadio tumoral, el tamaño de la enfermedad residual después de la cirugía, el subtipo histológico, el grado de diferenciación, la edad y la presencia de ascitis tumoral. Las mujeres mayores tienen peor pronóstico que las jóvenes, así como los tumores de células claras y los de alto grado. El estadio y el tamaño de la enfermedad residual tras la cirugía son los factores pronóstico más importantes (Winter WE 2007).

Las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 incrementan el riesgo de cáncer de ovario sobre un 45% y 20%, respectivamente. Sin embargo, la mutación en estos genes, especialmente del gen BRCA2, son un factor pronóstico positivo que mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global (Bolton KL 2012). El mejor pronóstico de estos tumores parece relacionado con el hecho de que estas mutaciones confieren mayor sensibilidad al platino y a los inhibidores de PARP.

8. TRATAMIENTO INICIAL DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

8.1. CIRUGÍA

El estándar de tratamiento del cáncer epitelial de ovario es la cirugía asociada a quimioterapia. Sin embargo, a pesar de los avances de la quimioterapia, el tratamiento quirúrgico sigue siendo el pilar básico en la estadificación y el tratamiento.

La citorreducción quirúrgica está asociada con el aumento de la supervivencia del cáncer de ovario, mientras que el tamaño de la enfermedad residual tras cirugía lo hace inversamente. Cada aumento del 10% en la citorreducción quirúrgica máxima se asocia con un aumento del 5.5% en la supervivencia (Bristow RE 2002).

En estadios iniciales se requiere una cirugía de estadificación correcta, que proporciona información pronóstica para determinar la necesidad, o no, de quimioterapia adyuvante.

La laparotomía ha sido el procedimiento estándar para la estadificación quirúrgica; sin embargo el abordaje laparoscópico en los estadios I-II tiene resultados comparables (Koo YJ 2014) y podría ser adecuada en este contexto.

En mujeres jóvenes en estadio I con afectación ovárica unilateral e histología favorable (grado 1 o 2 de histología mucinosa, serosa, endometrioides o mixta) podrían ser candidatas a una cirugía de preservación de la fertilidad, pero solo en combinación con la estadificación quirúrgica completa. La paciente debe estar informada sobre el posible riesgo de recurrencia y, después de cumplir sus deseos de maternidad, se recomienda realizar una salpingooforectomía.

En estadios avanzados el abordaje quirúrgico debe ser una laparotomía abierta para determinar la extensión real de la enfermedad y conseguir una citorreducción completa. El objetivo es realizar un "debulking" (reducción máxima de la masa

tumoral) para conseguir una cirugía citorreductora completa (sin enfermedad macroscópica residual).

8.2. QUIMIOTERAPIA

8.2.1. QUIMIOTERAPIA EN ESTADIOS INICIALES (ESTADIOS I-II)

En estadios iniciales de alto riesgo (IA y IB Grado 3, tumores de células claras y cualquier grado de estadios IC y IIA), para los cuales el riesgo de recaída a los 5 años es del 20-40%, está indicada la administración de quimioterapia adyuvante basada en platino después de la cirugía (Trimbos JB 2003) [I, A]. Solo los pacientes de bajo riesgo (estadios IA/B Grado 1) con estadificación quirúrgica completa requieren observación exclusiva. El régimen recomendado consiste en al menos tres ciclos de carboplatino AUC5-6 + paclitaxel 175 mg/m² cada tres semanas [I, A], aunque se recomiendan seis ciclos en histología serosa de alto grado [II, B]. [calidad de la evidencia científica y grado de recomendación, establecidos por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2016] (ver epígrafe 13).

Un metanálisis que analizó la quimioterapia (QT) adyuvante en pacientes con cáncer epitelial de ovario (CEO) en estadios iniciales demostró beneficio en supervivencia global (SG) en mujeres con tumores de alto riesgo (HR 0.48, IC95% 0.32-0.72), pero no en tumores de bajo riesgo (HR 0.95, IC95% 0.54-1.66) (Winter-Roach BA 2012).

La duración óptima de la QT adyuvante para CEO en este contexto no está definida. El beneficio de seis ciclos puede limitarse a mujeres con tumores serosos o con enfermedad en estadio II, siendo razonable administrar un mínimo de tres y valorar el resto en función de los factores de riesgo y la tolerancia de la terapia.

El ensayo clínico (EC) GOG157 comparó tres versus seis ciclos de paclitaxel-carboplatino en mujeres con CEO estadio inicial de alto riesgo. La administración de seis ciclos se asoció a mayor toxicidad, una tendencia no significativa de menor recurrencia y similar SG a los cinco años (Bell J 2006). En un análisis exploratorio en función de la histología del tumor solo mostró menor riesgo de recurrencia en tumores serosos (HR 0.33, IC95% 0.14-0.77), sin beneficio en SG a los cinco años (Chan JK 2010).

8.2.2. QUIMIOTERAPIA EN ESTADIOS AVANZADOS (ESTADIOS III-IV)

8.2.2.1. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La QT neoadyuvante debe reservarse para pacientes que no pueden tolerar la cirugía de citorreducción máxima y/o para quienes la citorreducción óptima no es posible [I, B]. El estándar de tratamiento recomendado es la cirugía de citorreducción máxima seguida de QT adyuvante con una combinación de platino y taxano [I, A].

La QT neoadyuvante se ha evaluado en mujeres con cáncer de ovario estadio IIIC-IV demostrando que la cirugía citorreductora máxima seguida de seis ciclos de QT adyuvante basada en platino conseguía la misma SG (29-30 meses) que tres ciclos de QT neoadyuvante basada en platino, seguida de cirugía y de tres ciclos más de QT adyuvante basada en platino (Kehoe S 2015, Vergote I 2010). Sin embargo, existen dudas respecto a la calidad de la cirugía realizada y el uso generalizado de QT neoadyuvante. En el análisis de subgrupos, solo las pacientes con cirugía inicial y sin enfermedad residual parecían lograr mayores tasas de supervivencia.

8.2.2.2. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

El estándar de tratamiento de mujeres con CEO en estadio III o IV es cirugía citorrreductora seguida de QT adyuvante con carboplatino AUC 5-6 y paclitaxel 175 mg/m² cada tres semanas durante seis ciclos [I, A]. En pacientes no candidatas a recibir paclitaxel, se recomienda la combinación de carboplatino y doxorubicina liposomal pegilada [I, B].

Para mujeres con citorreducción óptima de la enfermedad (<1 cm de enfermedad residual), se pueden considerar dos opciones: QT intravenosa sola o una combinación de QT intravenosa e intraperitoneal. Las mujeres con citorreducción subóptima (≥ 1 cm de enfermedad residual) no son candidatas a terapia intraperitoneal debido a la limitada penetración en tumores más grandes y deben recibir tratamiento intravenoso.

Las diferentes estrategias de primera línea de tratamiento en pacientes estadio avanzado (III-IV) son: QT convencional, QT a dosis densas, QT intraperitoneal o QT convencional combinada con antiangiogénicos.

El estándar de referencia del tratamiento adyuvante con platino y taxano se confirmó en un metanálisis realizado en 2006 que incluyó 60 ensayos y 15.609 mujeres con CEO y que demostró que la combinación platino-taxano mejoraba la supervivencia en comparación con platino en monoterapia (HR para mortalidad 1.16, IC95% 0.86-1.58) o una combinación de platino con un no taxano (HR para mortalidad 1.28, IC95% 1.07-1.53) (Kyrgiou M 2006).

Múltiples ensayos en ovario han demostrado que carboplatino-paclitaxel produce tasas de respuesta y supervivencia equivalentes a cisplatino-paclitaxel, pero con menor toxicidad (Stewart L 2000, Ozols 2003).

La sustitución de paclitaxel por docetaxel en combinación con carboplatino produce similar supervivencia libre de progresión (SLP) y SG, con diferente perfil de toxicidad. Paclitaxel es menos mielosupresor. Docetaxel presenta menor neurotoxicidad (sensorial 11% vs 30% y motora 3% vs 7%) y mayor neutropenia. La combinación carboplatino AUC 5-docetaxel 75 mg/m² cada tres semanas es un esquema alternativo aceptado especialmente para pacientes con neuropatía preexistente (por ejemplo, pacientes diabéticos) (Vasey 2004).

Se recomiendan un máximo de seis ciclos de carboplatino-paclitaxel porque no hay datos que avalen que un tratamiento más prolongado mejore los resultados, y si la toxicidad (Dizon DS 2006).

[La combinación carboplatino con doxorubicina liposomal pegilada \(DLP\) es una alternativa razonable a la combinación carboplatino con paclitaxel.](#)

El EC MITO2 comparó el tratamiento carboplatino AUC 5-paclitaxel 175 mg/m² con carboplatino AUC 5-DLP 30 mg/m², cada 3 semanas durante seis ciclos, en primera línea del cáncer de ovario estadio IC-IV. Los resultados demostraron similar SLP y SG, pero diferente perfil de toxicidad, presentando la rama carboplatino-PDL menor neurotoxicidad y alopecia y mayor toxicidad hematológica (Pignata S 2011).

Asimismo, un metaanálisis de 2013 demuestra que la combinación carboplatino-DLP es similar en términos de SLP y SG a carboplatino-paclitaxel, con mayor anemia y trombocitopenia para DLP y mayor alopecia y neurotoxicidad para paclitaxel (Lawrie 2013). Sin embargo, este metaanálisis solo incluyó dos ensayos y 820 mujeres, en comparación con el metaanálisis de 2006 anteriormente comentado, por lo que se sigue recomendando carboplatino-paclitaxel en este contexto, a menos que el paclitaxel esté contraindicado.

Por otra parte, los intentos de adicionar nuevos fármacos al tratamiento de primera línea de la CEO no han tenido éxito. Los EC fase III que evaluaron la adición de un tercer fármaco (doxorubicina, epirubicina, topotecán, gemcitabina) al doblete carboplatino-paclitaxel no han mostrado beneficio en supervivencia (Aravantinos G 2008, duBois A 2006, duBois A 2010, Hoskins P 2010), ni tampoco los esquemas con altas dosis de quimioterapia y trasplante de células hematopoyéticas (Möbus V 2007).

La combinación de bevacizumab con QT en primera línea (carboplatino-paclitaxel), seguido de mantenimiento con bevacizumab se recomienda en pacientes con cáncer de ovario avanzado y enfermedad macroscópica residual tras la cirugía [1, A].

La incorporación de bevacizumab (7.5-15 mg/kg) a la QT inicial (carboplatino AUC 5-6 y paclitaxel 175 mg/m² c/21días) seguido de mantenimiento con bevacizumab mejora la SLP en mujeres con cáncer de ovario estadio III-IV.

En el EC GOG218, la combinación de bevacizumab 15 mg/kg con la QT inicial (carboplatino AUC 6-paclitaxel 175 mg/m²) y mantenimiento durante 15 ciclos demostró un beneficio en la SLP de 3.8 meses (14.1 vs 10.3 meses, HR 0.72, IC95% 0.63-0.82), sin beneficio en SG (Burger RA 2011). Sin embargo, en un análisis de subgrupos no planificado, el grupo de pacientes con ascitis (estadio IV) presentó un aumento notable de SG: 40.6 vs 32.8 meses (HR 0.72, IC95% 0.53-0.97) (Ferriss JS 2015).

En el EC ICON7, la combinación de bevacizumab 7.5 mg/kg con la QT inicial (carboplatino AUC 5-6-paclitaxel 175 mg/m²) y mantenimiento durante 12 ciclos, produjo una mejora global en SLP de 1.5 meses (21.8 vs 20.3 meses, HR 0.81, IC95% 0.70-0.94) sin beneficio en SG (Perren TJ 2011), pero en un análisis de subgrupos post

hoc, en el grupo de mujeres con alto riesgo de progresión (estadio III con enfermedad residual >1 cm tras cirugía, estadio III inoperable o estadio IV), la rama de bevacizumab se asoció con mayor beneficio en SLP (16 vs 10.5 meses) y en SG (39.3 vs 34.5 meses) (Oza AM 2015).

El mantenimiento con quimioterapia (platino, doxorubicina o paclitaxel) no está justificado por no haber podido demostrar beneficio en SG (Mei L 2013)

Pazopanib y Nintedanib no están aprobados actualmente para el tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario.

Los resultados del EC AGO-OVAR16 con pazopanib en pacientes con respuesta a quimioterapia de primera línea y tumor residual <2cm comparó el mantenimiento durante 24 meses con pazopanib 900 mg/día frente a placebo y mostró un aumento de la SLP (18 vs 12 meses, HR 0.76, IC95% 0.64-0.91). Un análisis interino no mostró beneficio en SG, por lo que hasta que no demuestre mejora en SG no se recomienda en este contexto (du Bois 2014).

El mantenimiento con nintedanib tras quimioterapia de primera línea mejoró ligeramente la SLP (17.2 vs 16.6 meses; HR 0.84, IC95% 0.72-0.98) pero no hay datos todavía sobre resultados de SG (du Bois 2016).

Sin embargo, aunque a fecha de redacción de esta revisión, la EMA todavía no ha aprobado el mantenimiento con olaparib tras quimioterapia de primera línea en mujeres con mutaciones BRCA1/2, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ya ha emitido un informe favorable para esta indicación (26 abril 2019) y la FDA la aprobó en diciembre de 2018, basándose en los resultados iniciales del EC SOLO-1, que ha demostrado una reducción del riesgo de progresión o muerte del 70% con el mantenimiento con olaparib tras quimioterapia de primera línea en

mujeres con BRCA1/2 mutado versus placebo (SLP no alcanzada vs 13.8 meses, HR 0.30, IC95% 0.23-0.41) (Moore K 2018).

QUIMIOTERAPIA DE DOSIS DENSA

No existe un consenso claro sobre el papel de la quimioterapia de dosis densa. En general, no se ha confirmado el beneficio en la población caucásica, por lo que la quimioterapia de dosis densas no puede considerarse el estándar de tratamiento del cáncer epitelial de ovario en el contexto de primera línea [I, B].

La terapia de dosis densa en el cáncer de ovario se refiere a esquemas con carboplatino cada tres semanas más paclitaxel semanal o esquemas con carboplatino y paclitaxel semanales.

El EC japonés JGOG3016 que comparó carboplatino AUC 6-paclitaxel 180 mg/m² cada tres semanas versus carboplatino AUC 6 día 1 - paclitaxel 80 mg/m² días 1,8,15 cada tres semanas, demostró que el esquema con paclitaxel semanal fue superior en SLP (28.2 vs 17.5 meses, HR 0.76, IC95% 0.62-0.91) y SG (100.5 vs 62 meses, HR 0.79, IC95% 0.69-0.99), con mayor toxicidad hematológica. El análisis exploratorio de subgrupos mostró que las mujeres con enfermedad residual ≥ 1 cm tras la cirugía citorrreductora fueron las que más se beneficiaron con la terapia de dosis densa y que las pacientes con carcinoma mucinoso o de células claras no tenían mejores resultados con la terapia de dosis densa (Katsumata N 2009, Katsumata N 2013).

Sin embargo, el beneficio demostrado de las dosis densas en la población asiática no se ha confirmado todavía en la población caucásica (podría explicarse por diferencias farmacogenómicas en la metabolización de paclitaxel).

En este sentido, el EC italiano MITO-7, que utilizó dosis un 20% más bajas de paclitaxel semanal, comparó carboplatino AUC 6-paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas versus carboplatino AUC 2-paclitaxel 60 mg/m² semanales y no pudo demostrar el beneficio de las dosis densas, obteniendo SLP y SG similares. No obstante, el grupo de dosis densas presentó menor neutropenia severa, neutropenia febril, trombocitopenia severa y neuropatía moderada-severa, por lo que este esquema de tratamiento podría recomendarse para pacientes frágiles (Pignata S 2014).

El EC americano GOG262 que comparó carboplatino-paclitaxel cada tres semanas versus carboplatino cada 3 semanas-paclitaxel semanal, con bevacizumab opcional en ambas ramas, tampoco pudo demostrar beneficio en SLP con paclitaxel semanal, mostrando además mayor anemia y neuropatía (Chan JK 2016).

Finalmente, el EC europeo ICON8 ha comparado el estándar carboplatino AUC 5-6 más paclitaxel 175 mg/m² cada tres semanas versus carboplatino AUC 5-6 cada tres semanas y paclitaxel 80 mg/m² semanal versus carboplatino AUC 2 y paclitaxel 80 mg/m² semanales. Los resultados de SLP presentados en ESMO 2017 también han sido similares en los tres brazos y la toxicidad superior en los dos brazos de dosis densas (Clamp AR 2017).

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

Después de la cirugía citorreductora inicial, la combinación de quimioterapia intravenosa e intraperitoneal (QT IV/IP) es superior a la quimioterapia intravenosa, siendo otro estándar de tratamiento para pacientes seleccionadas en estadio III con cirugía óptima o tumor residual de ≤ 1 cm [I, A].

El papel de QT IV/IP después de la cirugía citorrreductora de intervalo (cirugía entre quimioterapia neoadyuvante y adyuvante) es controvertido, aunque podría ser una opción para algunas pacientes [1, B].

El esquema de QT IV/IP más utilizado es paclitaxel IV 135 mg/m² (Perf IV 24 horas) día 1 + cisplatino IP 75-100 mg/m² día 2 + paclitaxel IP 60 mg/m² día 8, cada tres semanas, durante seis ciclos.

Diversas publicaciones han demostrado el beneficio en SLP y SG de esta modalidad de tratamiento tras la cirugía inicial. El EC GOG172 mostró una mejoría en SG de 49.5 a 66.9 meses, pero con toxicidad significativa, donde solo el 42% de las pacientes completaron los seis de ciclos de quimioterapia IV/IP (Armstrong DK 2006). Una actualización reciente de los datos de los EC GOG114 y GOG172 concluyó que la ventaja en SG de la QT IV/IP se extiende más allá de los 10 años y mejora con el aumento del número de ciclos administrados (Tewari D 2015).

El grupo español de investigación del cáncer de ovario (GEICO) ha estudiado un régimen IV/IP modificado (paclitaxel IV 175 mg/m² (Perf IV 3 horas) día 1, seguido de cisplatino IP 75-100 mg/m² día 2 y paclitaxel IP 60 mg/m² día 8) demostrando menor toxicidad y mayor tasa de finalización del tratamiento (Oakin A 2011).

Un metanálisis (Jaaback K 2016) concluyó que la QT IV/IP se asocia con un beneficio en SG (HR 0.81, IC95% 0.72- 0.90) y en SLP (HR 0.78, IC95% 0.70-0.86), pero con mayor toxicidad renal, neurológica y hematológica, aunque las diferencias entre los esquemas analizados fueron más allá de la incorporación del tratamiento intraperitoneal, incluyendo también carboplatino IV y dosis densas de paclitaxel.

En este contexto, la comparación de la QT IV/IP con el tratamiento IV de dosis densas se encuentra actualmente en investigación. Los datos preliminares del EC GOG252 sugieren que la terapia IV de dosis densa puede producir SLP similar a la QT

IV/IP (27 vs 28 meses), con menor efectos adversos (Walker JL 2016). Sin embargo, el 28% de pacientes se cruzaron del brazo IV/IP al brazo IV de dosis densa y el EC incluyó bevacizumab en ambos brazos, lo que podría modificar los resultados.

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) combina la ventaja farmacocinética inherente a la administración intracavitaria de ciertos fármacos citotóxicos con el efecto citotóxico directo de la hipertermia, además de que la hipertermia aumenta la absorción tisular del fármaco.

Recientemente dos EC fase III han evaluado la HIPEC en mujeres con cáncer de ovario avanzado recién diagnosticado. El primero analizó si la combinación de cisplatino IP 100 mg/m² en condiciones hipertérmicas con la cirugía citorrreductora mejoraría el resultado en mujeres que habían recibido quimioterapia neoadyuvante. La citorreducción con HIPEC se asoció con mayor SLP que la cirugía sola (15 vs 11 meses, HR 0.65, IC95% 0.49-0.86). En el momento del análisis, la SG favorecía a la combinación HIPEC-cirugía frente a la cirugía (48 vs 34 meses, HR 0.64, IC95% 0.45-0.91), con similar toxicidad (van Driel WJ 2018).

El segundo ensayo incluyó mujeres en las que se había realizado una cirugía citorrreductora óptima y comparó cirugía sola versus combinada con cisplatino IP 75 mg/m² en condiciones hipertérmicas (HIPEC). La SG a 5 años no fue diferente en la población global, pero en el subgrupo de mujeres que recibieron quimioterapia neoadyuvante, la SG a los 5 años para el brazo HIPEC fue del 47.9% vs 27.7% del grupo control (Lim MC 2017).

9. TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

Entre un 50-90% de pacientes con CO avanzado tendrán una recaída en los primeros 5 años después del diagnóstico, dependiendo del estadio inicial al diagnóstico, el uso de QT neoadyuvante y la enfermedad residual tras la cirugía citorreductora inicial.

El tratamiento de la enfermedad recurrente es un gran desafío debido a la heterogeneidad de situaciones clínicas, siendo necesario considerar los siguientes factores para la selección del tratamiento: localización de la recaída y su extensión (para considerar las opciones quirúrgicas), subtipo histológico, presencia de mutaciones BRCA 1/2 (para identificar candidatas a inhibidores PARP), tipo de terapia previa y la respuesta obtenida, toxicidad residual, comorbilidades y preferencias del paciente, así como el intervalo de tiempo transcurrido desde la última dosis de platino hasta la recaída (concepto conocido como intervalo libre de platino, ILP).

El tratamiento de la enfermedad recurrente se diferencia en función del ILP porque este parámetro se correlaciona con la SLP, SG y la respuesta al tratamiento posterior. En este sentido, las pacientes con un ILP > 12 meses tienen una enfermedad sensible a la quimioterapia (también denominada "platino sensible"), las pacientes con un ILP 6-12 meses tienen una enfermedad parcialmente sensible y las pacientes con ILP < 6 meses tienen una enfermedad resistente a la quimioterapia (o "platino resistente").

9.1. CIRUGÍA

En la enfermedad recurrente la cirugía no es un estándar de tratamiento, pero podría considerarse en pacientes con intervalo libre de enfermedad ≥ 6 meses, sin enfermedad residual después de la primera cirugía, buen estado funcional y ausencia de ascitis.

El beneficio de la cirugía de rescate, o cirugía citorreductora secundaria, en la enfermedad recurrente no está claro. Las pacientes con un intervalo libre de enfermedad largo y recaídas aisladas en abdomen o pelvis tienen más probabilidades de presentar beneficio en supervivencia por la cirugía.

El EC DESKTOP I demostró que la cirugía citorreductora secundaria sin enfermedad residual se asocia con un beneficio en SG, comparado con cirugía con enfermedad residual (45.2 vs 19.7 meses, respectivamente, HR 3.71, IC95% 2.27-6.05) y se identificaron como factores predictivos para la resección completa un buen estado funcional, la ausencia de tumor residual tras la cirugía primaria y la ausencia de ascitis (Harter P 2009).

En el EC DESKTOP III, realizado en pacientes en recaída tras un intervalo libre de enfermedad ≥ 6 meses, se logró resección completa en el 67% de pacientes y una SLP de 19.6 versus 14 meses, con y sin citorreducción secundaria, respectivamente (HR 0.66, IC95% 0.52-0.83). Los datos de SG todavía están inmaduros (Du Bois A 2017).

9.2. QUIMIOTERAPIA

9.2.1. QUIMIOTERAPIA EN RECAÍDA PLATINO SENSIBLE

Las pacientes que recaen seis meses o más después de recibir un tratamiento inicial basado en platino tienen más probabilidades de responder en la recaída a una combinación de quimioterapia que contenga platino.

El tratamiento estándar en pacientes en recaída con ILP > 6 meses es una combinación de platino [I, A], con la consideración de adicionar bevacizumab (seguido de mantenimiento con bevacizumab) si las pacientes no han sido tratadas con bevacizumab en primera línea [I, A]. En pacientes con mutación BRCA que responden a platino se debe considerar el mantenimiento con olaparib [IA]. En pacientes con ILP de 6-12 meses, se podría considerar una combinación de platino [I, A] o trabectedina-doxorubicina liposomal pegilada [I, B].

Las combinaciones de platino se asocian con SLP y SG más largas que la monoterapia con platino. No existe una combinación que pueda considerarse superior en términos de eficacia y la selección debe basarse en el perfil de toxicidad.

Las combinaciones de tratamiento incluyen:

- Carboplatino AUC 5 y paclitaxel 175 mg/m², con o sin bevacizumab 15 mg/kg, cada tres semanas.
- Carboplatino AUC 4 y gemcitabina 1000 mg/m² (días 1, 8), con o sin bevacizumab 15 mg/kg, cada tres semanas. Si se utiliza bevacizumab para cualquiera de los regímenes anteriores, debe continuarse como tratamiento de mantenimiento.
- Carboplatino AUC 5 y doxorubicina liposomal pegilada (DLP) 30 mg/m² cada cuatro semanas.

En última instancia, las decisiones deben individualizarse según las preferencias del médico y del paciente, teniendo en cuenta el perfil de toxicidad de cada fármaco. Por ejemplo, para mujeres con neuropatía residual o que expresan un claro deseo de no tener alopecia, podría utilizarse carboplatino en combinación con gemcitabina o DLP, en lugar de paclitaxel. Para mujeres con dificultad de traslado, carboplatino-DLP puede ser la opción preferida porque se administra cada cuatro semanas. Otra consideración es que si decide la administración de bevacizumab, las combinaciones actualmente aprobadas para la recaída sensible a platino son con carboplatino-gemcitabina o carboplatino-paclitaxel, pero no con carboplatino-DLP.

Además de los regímenes mencionados anteriormente, se utilizan otras opciones como la sustitución de paclitaxel por docetaxel o la administración de carboplatino con paclitaxel semanal o la combinación de gemcitabina con cisplatino.

Los principales EC que han dado soporte a estas combinaciones son los siguientes:

El EC ICON-4 comparó platino-paclitaxel frente a platino con otro fármaco en pacientes en recaída sensible a platino y demostró que la SG y la SLP mejoraron en el grupo de platino-paclitaxel (SG a 2 años, 57% vs 50%, HR 0.82, IC95% 0.69-0.97) (Parmar MK 2003). Este EC estableció la combinación platino-paclitaxel como el estándar de tratamiento de la enfermedad recurrente sensible al platino.

Ante la necesidad de identificar un régimen alterativo no neurotóxico (sin paclitaxel), se comparó carboplatino-gemcitabina con carboplatino en monoterapia, demostrando que la SLP era superior en la combinación (8.6 vs 5.8 meses, HR 0.72, IC 95% 0.58-0.90), aunque no hubo beneficio en SG (Pfisterer J 2006).

El EC CALYPSO evaluó la combinación carboplatino-DLP versus carboplatino-paclitaxel, mostrando un aumento en SLP para carboplatino-DLP (11.3 vs 9.4 meses,

HR 0.82, IC95% 0.72-0.94), sin diferencias en SG. Aunque se observaron tasas altas de síndrome mano-pie, náuseas y mucositis en el brazo de carboplatino-DLP, la toxicidad no hematológica grave fue más frecuente en el brazo de carboplatino-paclitaxel, así como la alopecia y la neuropatía sensorial (Pujade-Lauraine E 2010). Estos resultados posicionan a carboplatino-DLP como una buena alternativa a platino-paclitaxel en la recaída del CO sensible a platino.

En conjunto, los datos confirman la superioridad de una combinación basada en platino respecto a platino en monoterapia en la enfermedad recurrente sensible a platino. Sin embargo, cuando el platino está contraindicado, no existe un claro consenso sobre si las combinaciones que no incluyen platino son superiores a la monoterapia en este contexto.

Destacar el EC OVA-301 que analizó la combinación doxorubicina liposomal pegilada (DLP)-trabectedina versus DLP en monoterapia. La combinación mejoró la SLP en el subgrupo de pacientes sensible a platino (9.2 vs 7.5 meses; HR 0.73, IC 95% 0.56-0.95) pero no en resistentes a platino, ni en la población global y la SG fue equivalente en todos los subgrupos (Monk BJ 2010). En base a estos resultados, la trabectedina está aprobada por la EMA para cáncer de ovario, pero no por la FDA.

Las pacientes con ILP de 6 a 12 meses se consideran parcialmente sensibles a platino por tener tasas de respuesta más bajas. El análisis de este subgrupo de pacientes mostró que la combinación DLP-trabectedina, seguido de una terapia basada en platino tras la progresión, obtuvieron un beneficio en SG (13.3 vs 9.8 meses, HR 0.63, IC95% 0.41-0.97) (Poveda A 2011).

Sin embargo, el EC MITO-8 en pacientes con ILP de 6-12 meses, demostró que la monoterapia diferente a platino seguida de una combinación con platino, fue

inferior al tratamiento de la recaída con una combinación basada en platino en este grupo de pacientes (Pignata S 2017).

Aunque en general se recomienda quimioterapia con una combinación de fármacos, la monoterapia puede ser apropiada para pacientes frágiles o con toxicidad persistente de la terapia previa. En este contexto, están indicados los siguientes fármacos en monoterapia:

- Etoposido oral 50 mg/m² cada 21-28 días, con una tasa de respuesta global (ORR) del 34% y toxicidad grado 3-4 predominante hematológica (Rose PG 1998).
- Topotecan 1.5 mg/m²/día durante cinco días cada 21 días, con una ORR 29% y toxicidad grave hematológica (Gordon AN 2001).
- Doxorubicina liposomal pegilada 50 mg/m² cada 28 días, con una ORR 28% (Gordon AN 2001).
- Gemcitabina 1000 mg/m² días 1,8,15 cada 28 días, con una ORR 29% y neutropenia como toxicidad más importante. (Ferrandina G 2008).
- Nabpaclitaxel 260 mg/m² día 1 cada 21 días o 100 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días, con una ORR de 64% y neutropenia y neuropatía como toxicidades más comunes. (Teneriello MG 2009).
- Trabectedina 1300 mcg/m² cada 21 días, con una ORR 43% (Sessa C 2005) o 580 mcg/m² días 1,8,15 cada 28 días, con una ORR 29% y neutropenia o aumento de transaminasas como toxicidad más destacable (Krasner CN 2007).

El uso de quimioterapia intraperitoneal hipertermica (HIPEC) en las recaídas de CO tras citorreducción quirúrgica secundaria no se recomienda porque no hay evidencia de estudios aleatorizados prospectivos, los estudios publicados son muy heterogéneos y no han demostrado ningún beneficio (Chiva LM 2015).

9.2.1.1. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN RECAÍDA PLATINO SENSIBLE

Diversos EC sugieren que las mujeres con cáncer de ovario recurrente platino sensible logran mejor SLP con tratamiento de mantenimiento con bevacizumab, olaparib, niraparib o rucaparib. Aunque todos ellos han demostrado beneficio en SLP cuando se usan como mantenimiento, solo bevacizumab ha mostrado beneficio en SG.

A. MANTENIMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS

En pacientes con enfermedad recurrente platino sensible, el EC OCEANS demostró que la asociación de bevacizumab 15 mg/kg a la quimioterapia inicial carboplatino AUC 4- gemcitabina 1000 mg/mg (días 1, 8) c/21 días, durante 6-10 ciclos, seguido de mantenimiento con bevacizumab hasta progresión de la enfermedad, prolonga la SLP (12.4 vs 8.4 meses, HR 0.48 IC95% 0.39-0.61) sin diferencias en SG (34 vs 33 meses) y mayor tasa de interrupción del tratamiento por efectos adversos (23 vs 5%) que incluyen hipertensión, proteinuria y hemorragias (Aghajanian C 2012, Aghajanian 2015).

También en enfermedad recurrente platino sensible, el EC GOG213 evaluó la quimioterapia estándar (carboplatino AUC 5-paclitaxel 175 mg/m²) con y sin bevacizumab 15 mg/kg, seguido de mantenimiento de bevacizumab hasta progresión de la enfermedad, obteniendo beneficio en SLP (14 vs 10 meses, HR 0.61, IC95% 0.52-0.72), una tendencia de mejora de la SG (43 vs 37 meses, HR 0.82, IC95% 0.68-0.996), y mayor toxicidad (hipertensión, proteinuria, perforación, necrosis o fístulas gastrointestinales) (Coleman RL 2017).

B. MANTENIMIENTO CON INHIBIDORES PARP

La inhibición de la reparación del ADN mediante la vía PARP es una diana terapéutica que está revolucionando el pronóstico del cáncer de ovario.

Durante la replicación celular, el ADN sufre continuas roturas de la doble cadena o de una única cadena que deben ser reparadas. El mecanismo de reparación más importante de las roturas de doble cadena es la recombinación homóloga, que requiere los genes BRCA1 y BRCA2 funcionales porque codifican proteínas necesarias que intervienen en este proceso. Las enzimas PARP-1, PARP-2 y PARP-3 intervienen en la reparación de roturas de cadena única del ADN, vía que adquiere especial importancia en las células que tienen un déficit de recombinación homóloga, hallazgo presente en los tumores portadores de mutaciones BRCA1/2.

Se estima que en el 14.5% de los tumores epiteliales de ovario existen mutaciones en la línea germinal de BRCA y un 7% adicional tienen mutaciones somáticas de BRCA. Sin embargo, BRCA1 y BRCA2 no son los únicos genes involucrados en el mecanismo de reparación de recombinación homóloga y hasta casi un 50% de los cánceres de ovario serosos de alto grado tienen un déficit en recombinación homóloga (HRD) causado por otras alteraciones genéticas, siendo clave poder identificar a todas las pacientes con HRD, debidas o no a mutación en BRCA.

Los inhibidores de PARP Olaparib, Niraparib y Rucaparib están aprobados por la EMA para el tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario recidivante sensible a platino con respuesta parcial o completa a quimioterapia basada en platino, independientemente del status mutacional de BRCA, aunque el beneficio es superior en pacientes BRCA mutadas.

OLAPARIB

En el EC Estudio 19 comparó el mantenimiento con olaparib oral 400 mg c/12h frente a placebo en mujeres con cáncer de ovario recidivante sensible a platino, tras dos o más tratamientos previos basados en platino, mostrando una ventaja de 3.6 meses en la SLP (8.4 vs 4.8 meses, HR 0.35, IC95% 0.25-0.49), siendo el beneficio mayor en el subgrupo de portadoras de mutación BRCA1/2 (11.2 vs 4.2 meses). No hubo mejora en SG. La toxicidad grave fue muy baja con olaparib, consistiendo en náuseas, vómitos, fatiga y anemia (Ledermann J 2012, Ledermann J 2014).

Resultados similares se encontraron en el EC SOLO-2 que comparó el mantenimiento con olaparib oral 300 mg c/12 frente a placebo en el mismo escenario de recurrencia, pero directamente en mujeres con mutación BRCA 1/2. La SLP favoreció claramente a olaparib (19.1 vs 5.5 meses; HR 0.30, IC95% 0.22-0.41), siendo los datos de SG todavía inmaduros (Pujade-Lauraine E 2017).

RUCAPARIB

El EC ARIEL-3 evaluó el mantenimiento con rucaparib oral 600 mg c/12h vs placebo en pacientes en recaída sensibles al platino, tras dos o más tratamientos previos basados en platino. En contraste con otros EC con inhibidores PARP, en este ensayo se incluyeron mujeres que tenían enfermedad residual ≥ 2 cm.

Rucaparib mejoró la SLP en la población global (10.8 vs 5.4 meses; HR 0.36, IC95% 0.30-0.45), en el subgrupo de mujeres con mutaciones de BRCA germinal o somática (16.6 vs 5.4 meses, HR 0.23, IC95% 0.16-0.34), así como en el subgrupo de mujeres con déficit de la recombinación homóloga (13.6 vs 5.4 meses; HR 0.32, IC95% 0.24-0.42) (Coleman RL 2017).

NIRAPARIB

El EC NOVA estudió el mantenimiento con niraparib oral 300 mg/día versus placebo en mujeres con cáncer de ovario recurrente sensible a platino. Las pacientes se estratificaron por la presencia o no de mutación germinal BRCA. El grupo BRCA no mutado se dividió en función si tenían o no déficit de recombinación homóloga (HRD). Niraparib aumentó la SLP en todas las cohortes, con medianas de SLP en el grupo con mutación BRCA de 21.0 vs 5.5 meses (HR 0.27, IC95% 0.17-0.41), en el grupo no mutado 9.3 vs 3.9 meses (HR 0.45 IC95% 0.34-0.61) y en el subgrupo con HRD 12.9 vs 3.8 meses (HR 0.38 IC95% 0.24-0.59). Aunque podría esperarse que los inhibidores PARP sean menos activos en pacientes con mecanismos de reparación de ADN intactos (como los tumores con HRD negativo), el análisis exploratorio del subgrupo de pacientes con HRD negativo también demostró un beneficio en SLP para niraparib de 6.9 vs 3.8 meses (HR 0.58, IC95% 0.08-0.90). La toxicidad grave para niraparib consistió en trombocitopenia, anemia y neutropenia, con 14,7% de interrupción del tratamiento (Mirza 2016).

En la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) 2017, se notificó que niraparib en el EC NOVA seguía proporcionando beneficios a los 24 meses, independientemente del estado de mutación BRCA o HRD y no produjo disminución del beneficio de la terapia posterior (Matulonis UA 2017). Asimismo se verificó su actividad en el subgrupo resistente a platino (Del Campo JM 2017).

El EC QUADRA con niraparib en cuarta línea o posterior de tratamiento demostró, en pacientes con HRD y sensibles a platino, una tasa de respuesta objetiva del 27.5% (IC95% 15.9-41.7), con una duración media de respuesta de 9.2 meses.

También se observaron respuestas objetivas clínicamente significativas en pacientes resistentes a platino (Moore KN 2019).

9.2.2. QUIMIOTERAPIA EN RECAÍDA PLATINO RESISTENTE

Las pacientes con cáncer de ovario recurrente con ILP <6 meses tienen mal pronóstico. En este escenario se recomienda tratamiento con monoterapia secuencial para mejorar el control de síntomas y la calidad de vida. La quimioterapia paliativa más utilizada incluye doxorubicina liposomal pegilada, paclitaxel semanal, topotecán y gemcitabina. Han demostrado actividad en diferentes EC con tasas de respuesta inferiores al 20%, medianas de SLP de 3-4 meses y medianas de SG de 9-12 meses. Ninguno de ellos ha demostrado ser superior en términos de SLP y SG.

En las pacientes que progresan a dos líneas consecutivas de tratamiento debe considerarse, dependiendo del estado funcional, la inclusión en ensayos clínicos o el mejor cuidado de soporte.

Una revisión sistemática Cochrane de cáncer de ovario resistente a platino concluyó que paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada y topotecán tienen una eficacia similar, pero diferentes perfiles de toxicidad (Peng LH 2008).

- Paclitaxel 80 mg/m² semanal en cáncer de ovario resistente a platino presenta una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 20.9% y un 46% de estabilización de la enfermedad, siendo la neuropatía su principal toxicidad (Markman 2006).
- Doxorubicina liposomal pegilada (DLP) 50 mg/m² cada 28 días comparado con topotecán 1.5 mg/m² días 1 a 5 cada 21 días presentan similares ORR (20 vs 17%), SLP (22 vs 20 semanas) y SG (66 vs 56 semanas). Respecto a la toxicidad, DLP produjo menor neutropenia severa y trombocitopenia, pero mayor síndrome mano-pie y estomatitis (Gordon AN 2001, Gordon AN 2004).

- Topotecán 1.5 mg/m² (días 1 a 5) frente a paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días ha demostrado beneficio en SLP para topotecán (23 vs 14 semanas), pero con mayor neutropenia (ten Bokkel Huinink W 1997). Actualmente se prefiere el esquema de topotecán semanal (4 mg/m² días 1,8,15 cada 28 días) por presentar similar SLP o SG que el esquema 1.25 mg/m² días 1 a 5 cada 21 días y menor neutropenia grave (Sehouli J 2011).
- Gemcitabina 1000 mg/m² días 1,8 cada 21 días presentó una eficacia equivalente a DLP 50 mg/m² cada 28 días, con similares ORR (9 vs 11%), SLP (4 vs 3 meses) y SG (13 vs 14 meses). La toxicidad grave asociada a gemcitabina incluyó fatiga, náuseas-vómitos y neutropenia (Mutch DG 2007).
- NabPaclitaxel 100 mg/m² días 1,8 y 15 cada 21 días demostró en este escenario una ORR 23%, con SLP de 4.5 meses y SG 17.4 meses. Como toxicidad destacable se describió neutropenia moderada y neuropatía leve-moderada (Coleman RL 2011).
- Docetaxel 75-100 mg/m² cada 21 días presentó una ORR 23%, con toxicidad severa predominante hematológica (Verschraegen CF 2000).

Para las pacientes con CO resistente a platino que no han recibido más de dos líneas de tratamiento previas, ni bevacizumab previo, la adición de bevacizumab a paclitaxel semanal, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán ha demostrado mejorar la SLP y la SG.

En pacientes con CO resistente a platino, se recomienda la terapia con un solo fármaco o una combinación con bevacizumab en caso de que no hayan recibido este medicamento previamente [I, A].

El impacto de bevacizumab en pacientes con cáncer epitelial de ovario platino resistente se evaluó en el EC AURELIA que comparó quimioterapia (paclitaxel semanal, topotecan semanal (o días 1 a 5 cada 21 días) o DLP 40 mg/m² cada 28 días) con quimioterapia más bevacizumab 15 mg/kg hasta progresión o toxicidad inaceptable, momento en el que las pacientes que recibieron quimioterapia sola se cruzaron a bevacizumab en monoterapia.

La combinación de bevacizumab con la quimioterapia aumentó la tasa de respuestas (31 vs 13%) y casi duplicó la mediana de SLP (6.7 vs 3.4 meses, HR 0.48, IC95% 0.38-0.60), con hallazgos consistentes en todos los subgrupos analizados, lo que llevó a la aprobación de bevacizumab en este escenario. No se han demostrado diferencias en SG (16.6 vs 13.3 meses), pero el EC no tenía poder estadístico para detectarla ni se controló el tratamiento a la progresión, con el factor de confusión adicional debido al cruce de tratamientos planificado a bevacizumab tras progresión a quimioterapia sola (Pujade-Lauraine E 2014).

Además, el análisis de subgrupos mostró que la combinación con bevacizumab mejoró los resultados en todos los tipos de quimioterapia: con paclitaxel, la ORR fue de 53 vs 30% con o sin bevacizumab, respectivamente y la SLP de 10 vs 4 meses; con topotecán, la ORR fue de 17 vs 0% y la SLP de 6 vs 2 meses; con DLP, la ORR fue de 14 vs 8% y la SLP de 5 vs 4 meses (Poveda AM 2015).

Respecto al momento de iniciar el tratamiento de la recurrencia, se ha comparado el inicio precoz del tratamiento, basado en el aumento de la concentración de CA125, versus el inicio posterior, basado en la evidencia clínica de la recaída, no encontrando diferencias en SG (25.7 vs 27.1 meses, HR 0.98, IC95% 0.8-1.2) (Rustin GJ 2010).

10. INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE OVARIO

Actualmente no hay aprobada ningún tipo de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de ovario, pero hay muchos EC en fases iniciales evaluando estas nuevas terapias. Entre las nuevas estrategias terapéuticas, una de las más prometedoras es la combinación de inhibidores de puntos de control inmunitario (anti PD-L1 o anti PD1 como nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab o avelumab) con inhibidores de PARP en mujeres con mutaciones BRCA1/2 o que tienen tumores con déficit de recombinación homóloga (HRD). Debido a que los tumores HRD tienen una alta carga mutacional, es probable que produzcan altos niveles de neoantígenos y, por lo tanto, sean los más susceptibles a los inhibidores del punto de control inmunitario. Asimismo, se están desarrollando EC preliminares con vacunas autólogas de células tumorales para el cáncer de ovario avanzado y con terapias de células T-CAR.

11. RESUMEN QUIMIOTERAPIA UTILIZADA EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

En la tabla 4 se resumen los principales esquemas de quimioterapia utilizados en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario.

Cáncer epitelial de ovario (CEO) primera línea	Carboplatino AUC 5-6 + paclitaxel 175 mg/m ² c/21d
	Carboplatino AUC 5-6 + docetaxel 60-75 mg/m ² c/21d
	Carboplatino AUC 5 + doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m ² c/21d
	Carboplatino AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg c/21d seguidos de mantenimiento con bevacizumab 15 mg/kg c/21d
	Carboplatino AUC 5-6 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 7.5 mg/kg c/21d seguidos de mantenimiento con bevacizumab 7.5 mg/kg c/21d
	Carboplatino AUC 5-6 c/21d + paclitaxel 80 mg/m ² semanal (paclitaxel dosis densa)
	Carboplatino AUC 2 + paclitaxel 60 mg/m ² semanal (paclitaxel dosis densa)
	Paclitaxel 135 mg/m ² (Perf IV 24h) día 1 + cisplatino 75-100 mg/m ² IP día 2 + paclitaxel 60 mg/m ² IP día 8 c/21d (quimioterapia IV/IP)
	Cisplatino 75-100 mg/m ² a 41°C durante 30-60 min Intraperitoneal (IP) (quimioterapia IP hipertérmica)
CEO recurrente platino sensible	Carboplatino AUC 4-5 + paclitaxel 175 mg/m ² c/21d
	Carboplatino AUC 4 día 1 + gemcitabina 1000 mg/m ² días 1,8 c/21d
	Carboplatino AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg c/21d seguido de mantenimiento con bevacizumab 15 mg/kg c/21d
	Carboplatino AUC 4 día 1 + gemcitabina 1000 mg/m ² días 1,8 + bevacizumab 15 mg/kg día 1 c/21d seguido de mantenimiento con bevacizumab 15 mg/kg c/21d
	Carboplatino AUC 5 + DLP 30 mg/m ² c/28d
	Cisplatino 30 mg/m ² días 1,8 + gemcitabina 600 mg/m ² días 1,8 c/21d
	Cisplatino 75 mg/m ² + paclitaxel 135 mg/m ² (Perf IV 24 horas) c/21d
CEO recurrente platino sensible: terapia de mantenimiento	Olaparib 300-400 mg c/12h oral
	Rucaparib 600 mg oral c/12h oral
	Niraparib 300 mg c/24h oral
CEO recurrente platino resistente	Paclitaxel 80 mg/m ² semanal + bevacizumab 10 mg/kg c/2 semanas
	Topotecán 4 mg/m ² días 1,8,15 c/28d + bevacizumab 10 mg/kg c/14d
	DLP 40 mg/m ² c/4 semanas + bevacizumab 10 mg/kg c/2 semanas
	Paclitaxel 80 mg/m ² semanal
	Gemcitabina 800-1000 mg/m ² días 1 y 8 c/21d
	DLP 40-50 mg/m ² c/28d

	DLP 30 mg/m ² + trabectedina 1.1 mg/m ² c/21d
	Nabpaclitaxel 100 mg/m ² días 1,8,15 c/28d
	Docetaxel 75-100 mg/m ² c/21d
	Topotecan 4 mg/m ² días 1,8,15 c/28d

Tabla 4. Esquemas de quimioterapia utilizados en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario (DLP - doxorubicina liposomal pegilada)

12. RESUMEN TRATAMIENTOS RECOMENDADOS EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO RECURRENTE

En la tabla 5 se resumen las diferentes opciones de tratamiento recomendadas por la SEOM 2016 para el cáncer de ovario recurrente.

ILP > 6 meses		ILP < 6 meses
BRCA mutado	BRCA no mutado	
Tratamiento previo SIN Bevacizumab		
Combinaciones de platino y mantenimiento con Olaparib [IA]	Carboplatino-Gemcitabina más bevacizumab [IA]	Monoterapia (paclitaxel semanal, DLP o topotecan) + bevacizumab [IA]
Carboplatino-Gemcitabina más bevacizumab [IA]	Combinaciones de platino [IA]	
Combinaciones de platino [IA]	DLP + trabectedina (si platino no es una opción) [IB]	Monoterapia (paclitaxel semanal, DLP, topotecan o gemcitabina) [IA]
DLP + trabectedina (si platino no es una opción) [IB]		
Tratamiento previo CON Bevacizumab		
Combinaciones de platino y mantenimiento con Olaparib [IA]	Combinaciones de platino [IA]	Monoterapia (paclitaxel semanal, DLP, topotecan o gemcitabina) [IA]
Combinaciones de platino [IA]	DLP + trabectedina (si platino no es una opción) [IB]	
DLP + trabectedina (si platino no es una opción) [IB]		

Tabla 5: Tratamientos recomendados por la SEOM 2016 para el cáncer de ovario recurrente (ILP - intervalo libre de platino. DLP - Doxorubicina liposomal pegilada)

13. TABLA VALORACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE LA SEOM

Categoría	Definición
Calidad de la evidencia científica	
I	Evidencia de ≥ 1 ensayo randomizado y controlado.
II	Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico no randomizado, de estudios de cohortes o caso-control, de series múltiples o de estudios no controlados.
III	Evidencia de opiniones de expertos, basados en experiencia clínica, estudios descriptivos o publicaciones de comités de expertos.
Grado de recomendación	
A	Buena evidencia para apoyar una recomendación de uso.
B	Moderada evidencia para apoyar una recomendación de uso.
C	Pobre evidencia para apoyar una recomendación
D	Moderada evidencia para apoyar una recomendación en contra.
E	Buena evidencia para apoyar una recomendación en contra.

Tabla 6. Valoración de las recomendaciones de la SEOM. (Fuente: SEOM Clinical Guidelin in ovarian cancer 2016 - Clin Transl Oncol 2016; 18: 1206-12).

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebocontrolled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:2039-45.
2. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wangy V, Husain A, et al. 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* 2015; 139:10-6.
3. 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. *J Clin Oncol* 2012; 30:2654-63.
4. Aravantinos G, Fountzilas G, Bamias A, Grimani I, Rizos S, Kalofonos HP, et al. Carboplatin and paclitaxel versus cisplatin, paclitaxel and doxorubicin for first-line chemotherapy of advanced ovarian cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Eur J Cancer* 2008; 44:2169-77.
5. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354:34-43.
6. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102:432-9.
7. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303-14.
8. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012; 307:382-90.
9. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1248-59.;

10. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:2473-83.
11. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 374:738-48.
12. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010; 116:301-6.
13. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329-33.
14. Chiva LM, Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 136:130-5.
15. Clamp AR, McNeish I, Dean A, Gallardo J, Weon-Kim J, O'Donnell D, et al. ICON8: A GCIIG phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression-free survival (PFS) analysis. *ESMO* 2017; 9290 PR.
16. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:779-91.
17. Coleman RL, Brady WE, McMeekin DS, Rose PG, Soper JT, Lentz SS, et al. A phase II evaluation of nanoparticle, albumin-bound (nab) paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011; 122:111-15.
18. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 28:1949-61.

19. Cramer DW, Vitonis AF, Terry KL, Welch WR, Titus LJ. The association between talc use and ovarian cancer: a retrospective case-control study in two US States. *Epidemiology* 2016; 27:334-46.
20. Del Campo JM, Mirza MR, Berek JS, Provencher DM, Emons G, Fabbro M, et al. The successful phase 3 niraparib ENGOT-OV16/NOVA trial included a substantial number of patients with platinum resistant ovarian cancer (OC). Paper presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2017; 5560.
21. Dizon DS, Weitzen S, Rojan A, Schwartz J, Miller J, Disilvestro P, et al. Two for good measure: six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100:417-21.
22. Du Bois A, Floquet A, Kim JW, Rau J, del Campo JM, Friedlander M, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:3374-82.
23. Du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Müller HH, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4162-9.
24. Du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Reuss A, Pignata S, Colombo N, et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:78-89.
25. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017;35 (15 Suppl): 5501.
26. Du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatinpaclitaxel 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; 24:1127-35.
27. Duska LR, Kohn EC. The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications. *Ann Oncol* 2017; 28:8-12.
28. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010; 171:45-53.

29. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:890-6.
30. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Walker JL, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol* 2015; 139:17-22.
31. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworonger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010; 171:45-53.
32. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19:3312-22.
33. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:1-8.
34. Harter P, Hanmann M, Lueck HJ, Poelcher M, Wimberger P, Ortomann O, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1324-30.
35. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Poveda A, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1547-56.
36. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD005340.
37. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green A, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1122-9.
38. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, 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; 14:1020-6.

39. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1331-8.
40. Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103:785-94.
41. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249-57.
42. Kobel M, Rahimi K, Rambau PF, Naugler C, Le Page C, Meunier L, et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35:430-41.
43. Koo Y, Kim JE, Kim YH, Hanh HS, Lee IH, Kim TJ, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy for the management of early-stage ovarian cancer: surgical and oncological outcomes. *J Gynecol Oncol* 2014; 25:111-7.
44. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009; 10:400-8.
45. Krasner CN, McMeekin DS, Chan S, Braly PS, Renshaw FG, Kaye S, et al. A Phase II study of trabectedin single agent in patients with recurrent ovarian cancer previously treated with platinum-based regimens. *Br J Cancer* 2007; 97:1618-24.
46. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. Lyon: WHO Press, 2014.
47. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevidis E, Ikonidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1655-63.
48. Lawrie TA, Rabbie R, Thoma C, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD010482.
49. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1382-92.

50. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patient with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 852-61.
51. Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl):5520.
52. Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 101:436-40.
53. Matulonis UA, Herrstedt J, Tinker A, Marmé, Redondo A, Kalbacher E, et al. Long-term benefit of niraparib treatment of recurrent ovarian cancer (OC): Paper presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2017. Chicago, IL.
54. Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD007414
55. Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, Drake RD, Higgins R, McMeekin DS, et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27:2686-91.
56. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:2154-64.
57. Möbus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimming R, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol* 2007; 25:4187-93.
58. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:3107-14.
59. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379:2495-2505

60. Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:636-648.
61. 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 Oncol* 2007; 25:2811-8.
62. Myung SK, Ju W, Choi HJ, Kim SC. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG* 2009; 116:1697-705.
63. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217-24.
64. Oaknin A, Roda D, González-Martín A, Chiva L, García-Donas J, de Juan A, et al. Feasibility of a modified outpatient regimen of intravenous/intraperitoneal chemotherapy in optimally debulked stage III ovarian cancer patients: a GEICO study. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:1048-55.
65. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Emblenton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:928-36.
66. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21:3194-200.
67. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, duBois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR 2.2 trial. *Lancet* 2003; 361:2099-2106.
68. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:385-94.

69. Peng LH, Chen XY, Wu TX. Topotecan for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD005589.
70. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. Gynecol Oncol 2012; 124:347-53.
71. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365:2484-96.
72. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol 2006; 24:4699-707.
73. Pignata S, Scambia G, Bologna A, Signoriello S, Vergote IB, Wagner U 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; 35:3347-3353.
74. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, 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; 29:3628-35.
75. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15:396-405.
76. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. Ann Oncol 2011; 22:39-48.
77. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, Reuss A, Savarese A, Vergote I, et al. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. J Clin Oncol 2015; 33:3836-8.

78. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124:1-5.
79. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:1302-8.
80. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28:3323-9.
81. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-84.
82. Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(11).
83. Reid A, de Kerk N, Musk AW. Does exposure to asbestos cause ovarian cancer? A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:1287-95.
84. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017; 14:9-32.
85. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16:405-10.
86. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155-63.
87. Sehouli J, Stengel D, Harter P, Kurzeder C, Belau A, Bogenrieder T, et al. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29:242-8.

88. SEOM 2018. Las cifras del cáncer en España. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
89. Sessa C, De Braud F, Perotti A, Bauer J, Curigliano G, Noberasco C, et al. Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. *J Clin Oncol* 2005; 23:1867-74.
90. Stewart L, Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001418.
91. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000; 88:2584-9.
92. Ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2183-93.
93. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, Encarnacion C, Hancock K, Messing MJ, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1426-31.
94. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015; 33:1460-6.
95. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *Ca Cancer J Clin* 2018; 68:284-96.
96. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. 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; 95:105-12.
97. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 349-71.

98. Van Driel WJ, Kooole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 378 (3): 230-40.
99. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, 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.
100. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristenes GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363 (10): 943-53.
101. Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, Guedes Ed, Steger M, Nelson-Taylor T, et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Müllerian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:2733-9.
102. Walker JL, Brady MF, DiSilvestro PA, Fujiwara K, Alberts D, Zheng W, et al. A phase III clinical trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma (GOG 252). 2016 Annual Meeting on Women's Cancer, San Diego, CA, March 2016.
103. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:3621-7.
104. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD004706.
105. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008; 108:641-51.